(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 733 092**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011** **E 16020112 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 3070091**

(54) Título: **Derivados de benzodioxol como inhibidores de la fosfodiesterasa**

(30) Prioridad:

24.06.2010 US 358209 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

NIELSEN, SIMON FELDBÆK

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 733 092 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 benzodioxol como inhibidores de la fosfodiesterasa

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células a 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tal son fundamentales para la regulación celular de los niveles de cAMP o cGMP. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, las fosfodiesterasas (PDE) 4, PDE7 y PDE8 son selectivas para cAMP. PDE4 es el modulador más importante de AMPc expresado en células inmune e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang y J.A. Mancini, Current Med. Chem. 13, 2006, págs. 3253-3262). Dado que cAMP es un segundo mensajero clave en la modulación de las respuestas inflamatorias, se ha descubierto que PDE4 regula las respuestas inflamatorias de las células inflamatorias mediante la modulación de citocinas proinflamatorias tales como TNFα, IL-2, IFN-γ, GM-CSF y LTB4. Por lo tanto, la inhibición de PDE4 se ha convertido en un objetivo atractivo para la terapia de enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, etc. (M.D. Houslay y col., Drug Discovery Today 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Dado que los pacientes con dermatitis atópica (AD) tienen una actividad PDE aumentada, la inhibición de PDE4 parecen ser además un tratamiento viable de AD (Journal of Investigative Dermatology (1986), 87(3), 372-6).

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

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

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

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

Recientemente se ha proporcionado un resumen de ensayos preclínicos y clínicos con inhibidores de PDE4 selectivos, incluyendo dichos inhibidores con el objetivo del tratamiento de la dermatitis atópica y la psoriasis, en

Inflammation & Allergy: Drug Targets, 2007, 6(1), 17-26.

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

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La siguiente descripción está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que están etiquetados como "aspecto de la invención", pero no están cubiertos por las reivindicaciones, son simplemente aspectos de la presente divulgación y no forman parte de la invención.

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

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

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto que es 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 102) 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 104) 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 106) 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108), o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Se conocen compuestos de una estructura química similar a partir del documento WO 2008/104175. Se sabe generalmente que estos compuestos se metabolizan rápidamente y se inactivan tras la administración sistémica/oral según el grupo metoxi (R_3 = OCH_3) se escinde a un grupo hidroxilo (R_3 = OH) como se muestra en el ejemplo 15. Sin embargo, en los compuestos de esta invención, el metabolismo de R_3 y, por lo tanto, la inactivación, se reduce sustancialmente. Por lo tanto, por ejemplo, cuando A es 3,5-dicloropiridina, los compuestos de fórmula IIa se metabolizan en el N-óxido metabólicamente más estable y activo (IIb), y cuando A es 3,5-dicloropiridin-N-óxido, los compuestos son generalmente metabólicamente estables haciendo a los compuestos adecuados para la administración sistémica, en particular oral - véase el ejemplo 10.

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

DIVULGACIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de la invención con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención por reacción con una base adecuada tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoniaco o similares, o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxi-

alquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo diciclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilendiamina, y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas por reacción con una base adecuada incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, sales de colina, sales de 2-(dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales potásicas, sales de tetrabutilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de cetiltrimetilamonio, sales de tetrametilamonio, sales de tetrapropilamonio, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de N-metil-D-glucamina, sales de plata, sales de bencetonio, y sales de trietanolamina.

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

Realizaciones de la invención

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención son 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 102) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 104) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 106) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108).

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

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

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

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

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

Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de

la invención, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos diferentes, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

electuario o pasta.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo del principio activo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del principio o principios activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, tal como, por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, por ejemplo, oleato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similares; un agente disgregante, tal como, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona o similares, o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden hacerse por moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más otros componentes activos usados convencionalmente en el tratamiento de una enfermedad o afecciones dérmicas, por ejemplo, seleccionadas del grupo que consiste de glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes β-adrenérgicos, inhibidores de la COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes de reducción del colesterol sérico, retinoides, sales de zinc, salicilazosulfapiridina e inhibidores de la calcineurina.

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

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

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

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

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

PROCEDIMIENTOS GENERALES, PREPARACIONES Y EJEMPLOS

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

Se han usado por todo el documento las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
l	litro
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m	mili
Me	metilo

MeOH	metanol
RMN	resonancia magnética nuclear
ppt	precipitado
ta	temperatura ambiente
TsCl	cloruro de *p*-toluenosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
v	volumen

HPLC/MS preparativa

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

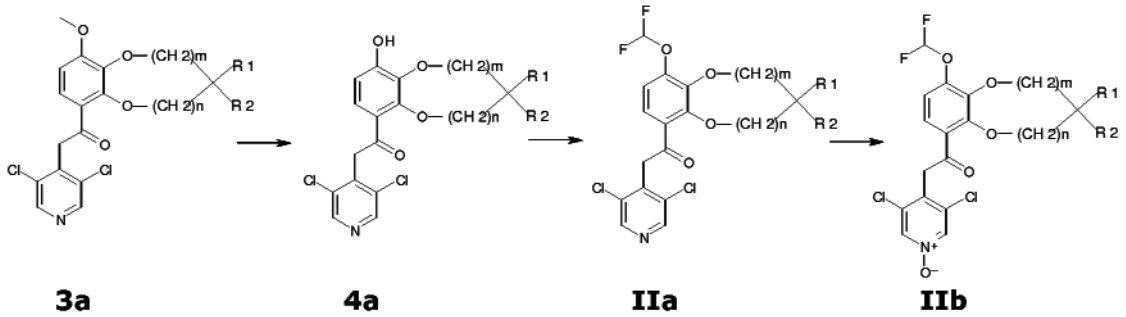
HPLC/MS analítica

Procedimiento A: El análisis por HPLC/MS analítica se realizó en un sistema Dionex APS con una bomba analítica P680A y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm; sistema de disolvente: A = agua (ácido fórmico al 0,1 %) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); caudal = 1,0 ml/min; procedimiento (10 min): Procedimiento de gradiente lineal que va del 10 % de B al 100 % de B en 6,6 minutos y que permanece en el 100 % de B durante 1,5 minutos más.

Procedimiento B: El análisis por HPLC/MS analítica se realizó en un sistema que consistía en un Waters 2795 HPLC, un espectrómetro de masas Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5 µm; sistema de disolvente: A = 95:5 de agua: acetonitrilo (0,05 % ácido fórmico) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,05 %); caudal = 1,0 ml/min; procedimiento (8 min): Procedimiento de gradiente lineal que va del 10 % de B al 100 % de B en 6,0 minutos y que permanece en el 100 % de B durante 1 minuto.

Procedimiento general de preparación:

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, como se indica a continuación. Los compuestos de fórmula general IIa e IIb, donde n, m, R_1, R_2 son como se han definido anteriormente y R_3= OCF_2H pueden prepararse como se indica a continuación:



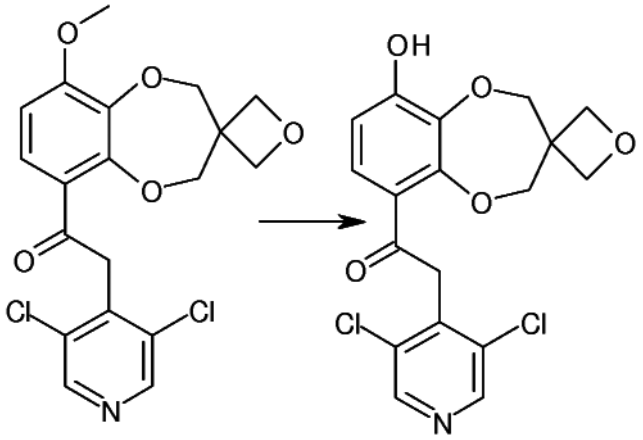
Los materiales de partida de fórmula **3a** se preparan según procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica (documento WO 2008/104175). La desalquilación selectiva de **3a** usando un nucleófilo de azufre, por ejemplo, t-dodecil mercaptano, proporciona **4a.**

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

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

Preparación 1:

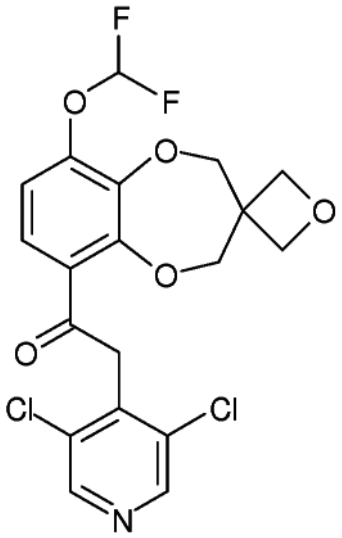
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 401)



A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (272 mg, 0,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadieron K2CO3 (916 mg, 7 mmol) y t-dodecil mercaptano (3,12 ml, 13 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua (20 ml). Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **401.**
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 4H), 4,33 (s, 2H).

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

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

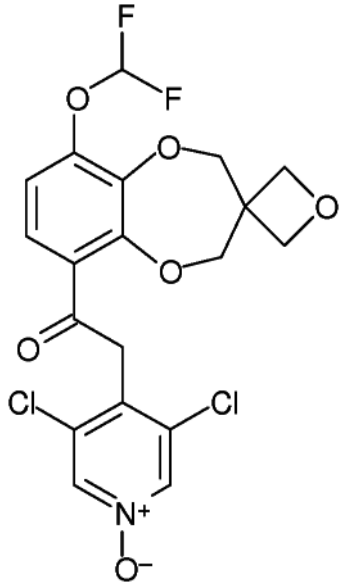


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona [**401**](1,66 g, 4,2 mmol) en DMF (12 ml) y agua (1,3 ml) se le añadieron K2CO3 (1,45 g, 10,5 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (1,28 g, 8,4 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera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

^{1}H RMN (300 MHz, CDC13) δ 8,51 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 8H), 4,56 - 4,46 (s a, 2H).

Ejemplo 2:

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

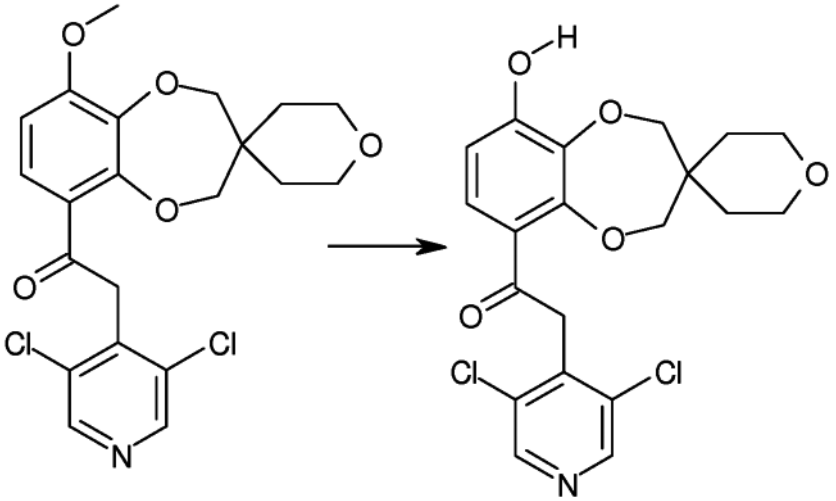


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona [**101**] (792 mg, 1,8 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,2 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió más cantidad de ácido 3-cloroperbenzoico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

^{1}H RMN (300 MHz, CDC13) δ 8,22 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 6H), 4,56 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H).

Preparación 2:

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

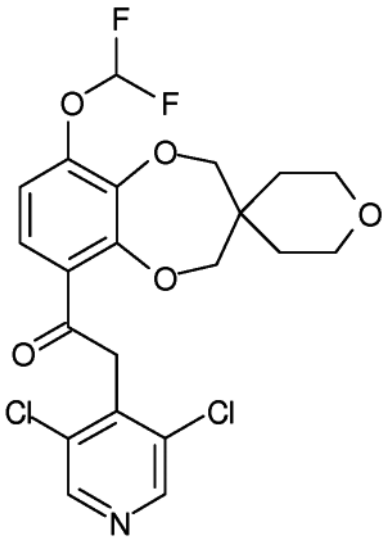


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (351 mg, 0,8 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadieron K2CO3 (1,1 g, 8 mmol) y t-dodecil mercaptano (3,8 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 22 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **402** en forma de un polvo de color amarillo (118 mg)

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

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

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



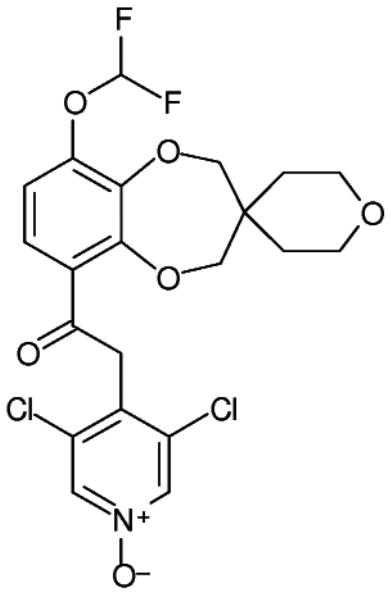
A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona [**402**] (118 mg, 0,28 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadieron K2CO3 (76 mg, 0,55 mmol) y

clorodifluoroacetato sódico (84 mg, 0,55 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de K2CO3 (76 mg, 0,55 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (84 mg, 0,55 mmol) y la agitación continuó a 80 ºC durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se neutralizó usando HCl 4 N. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 40 mg del producto **103.**

^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8,50 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,87 - 3,58 (m, 4H), 1,85 - 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 4:

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

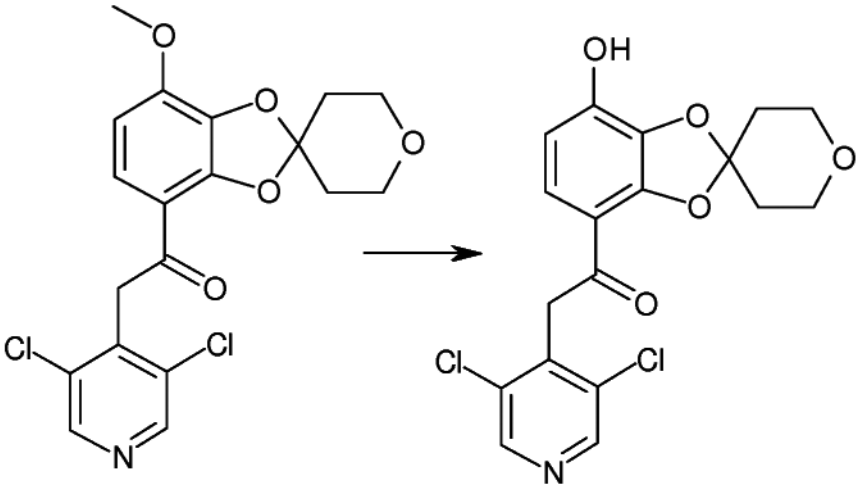


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona [**103**] (37 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (54 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió más cantidad de ácido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

^{1}H RMN (600 MHz, CDC13) δ 8,21 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 4H), 1,89 - 1,64 (m, 4H).

Preparación 3:

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

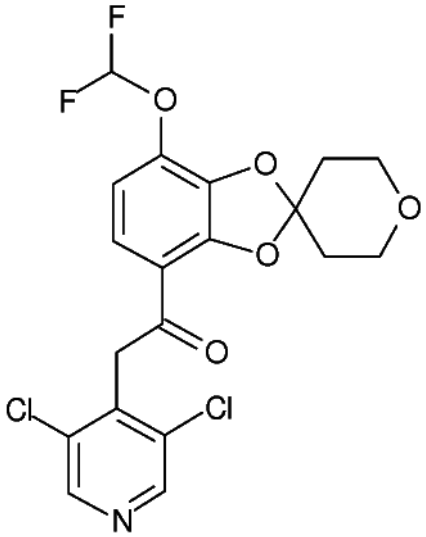


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (325 mg, 0,8 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadieron K2CO3 (1,1 g, 8 mmol) y t-dodecil mercaptano (3,7 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **403** en forma de un polvo de color blanco (192 mg)

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

<u>Ejemplo 5 (No</u> forma parte del alcance de las reivindicaciones)

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



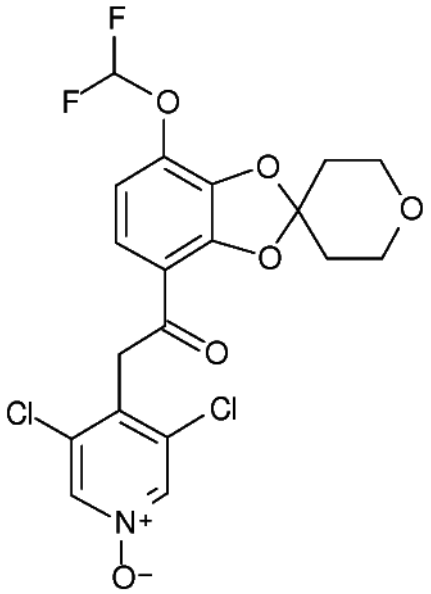
A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona [**403**] (188 mg, 0,47 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron K2CO3 (98 mg, 0,7 mmol) y

clorodifluoroacetato sódico (108,5 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 45 min. Se añadió más cantidad de K2CO3 (65 mg, 0,47 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (72 mg, 0,47 mmol) y la agitación continuó a 100 ºC durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a ta, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. La purificación por HPLC produjo el análisis por cromatografía produjo 89 mg del producto **105.**

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

Ejemplo 6:

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

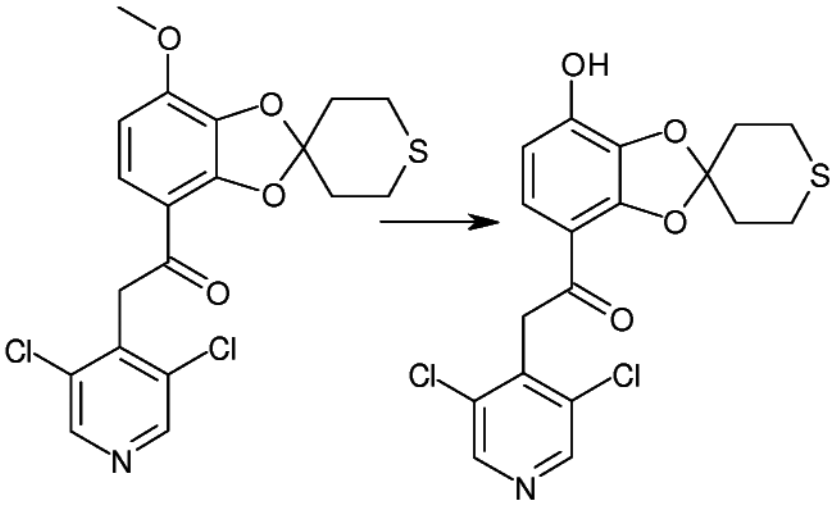


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona **[105]** (89 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron H2O2 al 30 % (68 μl, 0,6 mmol) y metiltrioxorenio (VII) (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura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

^{1}H RMN (300 MHz, CDC13) δ 8,22 (s, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 73 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 4H) 2,21 (t, J = 5,5 Hz, 4H).

Preparación 4:

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

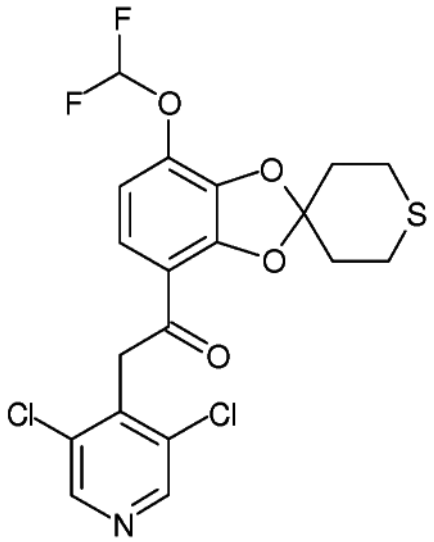


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (8,3 g, 19,5 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se le añadieron K2CO3 (27 g, 195 mmol) y t-dodecil mercaptano (92 ml, 390 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 21 h. Se añadió más cantidad de K2CO3 (13 g) y t-dodecil mercaptano (45 ml). La agitación continuó durante 5 h más. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida dio un producto en bruto que se disolvió de nuevo en DCM y se extrajo posteriormente dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 2,56 g del producto **404.**

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

<u>Ejemplo 7: (No</u> forma parte del alcance de las reivindicaciones)

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

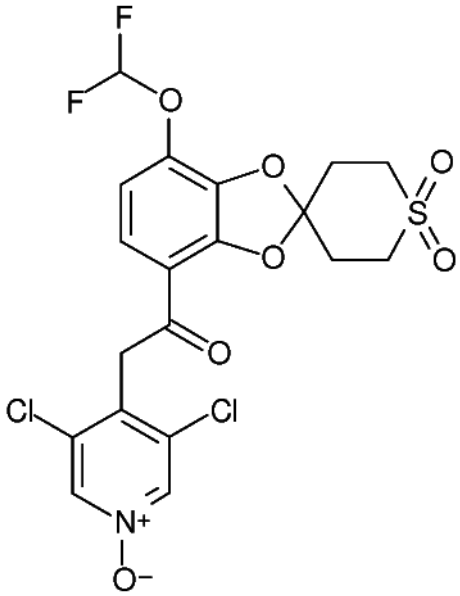


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona [**404**] (4,27 g, 10,4 mmol) en DMF anhidra (120 ml) se le añadieron K2CO3 (2,16 g, 15,6 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (2,47 g, 15,6 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 ºC durante 40 min. La mezcla se dejó enfriar a ta, se añadió agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 ml) y una solución saturada de NaCl (150 ml) seguido de secado sobre Na2SO4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 2,64 g del producto **107** en forma de un polvo de color amarillo-blanco.

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

Ejemplo 8:

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



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

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

Ejemplo 9:

Ensayo PDE4

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

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

Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Compuesto	CI_{50} (PDE4)
102	13 nM
104	4 nM
106	5 nM
108	16 nM

Ejemplo 10:

Análisis farmacocinéticos *in vivo*:

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

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

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

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

Dosificación PO del *compuesto 101 del documento* WO 2008/104175 - 5 mg/kg: Cmáx en suero <3 ng/ml de precursor, sin embargo Cmáx en suero ~2000 ng/ml del metabolito (R_3=OH). La actividad de PDE4 del metabolito (compuesto 403) es de 5000 nM, es decir, inactivo en comparación con el precursor (PDE4 = 20 nM).

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, tales como psoriasis, inflamación epidérmica, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el trastorno de la piel es psoriasis.

3. El compuesto, 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona, para su uso en el tratamiento oral de la psoriasis.

4. Un compuesto que es 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, tales como psoriasis, inflamación epidérmica, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, donde el trastorno de la piel es psoriasis.

6. El compuesto, 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona, para su uso en el tratamiento oral de la psoriasis.

7. Un compuesto que es 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, tales como psoriasis, inflamación epidérmica, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

8. El compuesto para su uso según la reivindicación 7, donde el trastorno de la piel es psoriasis.

9. El compuesto, 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona, para su uso en el tratamiento oral de la psoriasis.

10. Un compuesto que es 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, tales como psoriasis, inflamación epidérmica, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, donde el trastorno de la piel es psoriasis.

12. El compuesto, 2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona, para su uso en el tratamiento oral de la psoriasis.