(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 806 603**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/US2012/064293**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13071009**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12787336 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2776040**

(54) Título: **Derivados de 4-pregenen-11â-17-21-triol-3,20-diona para el tratamiento de estados oculares**

(30) Prioridad:

11.11.2011 US 201161558775 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2021

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

EDELMAN, JEFFREY L.;
NEHME, ALISSAR y
MALONE, THOMAS C.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 806 603 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 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona para el tratamiento de estados oculares

Campo de la invención

La presente invención y divulgación se refieren a nuevos derivados de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos, como moduladores de receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides. La invención y divulgación se refieren específicamente a estos compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno y a sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación de receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides.

Antecedentes de la invención

Los agonistas de glucocorticoides (GC) representan una clase de compuestos antiinflamatorios que son útiles en el tratamiento de múltiples estados oculares incluyendo presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de las venas retinianas, degeneración macular, retinopatía diabética, diversas formas de edema macular, inflamación después de cirugía, estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea y del segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, sequedad ocular, blefaritis, desprendimiento de retina, disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal a partir de quemaduras químicas, por radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia, o combinaciones de los mismos.

Un posible efecto secundario, que limita el uso y pone en riesgo la visión, de las terapias tradicionales con agonistas de GC (por ejemplo, acetónido de fluocinolona) es la hipertensión ocular que probablemente se genera por un aumento de la resistencia del flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular. El mecanismo de la resistencia al flujo de salida inducida por agonistas de GC y la posterior hipertensión ocular no se entiende bien.

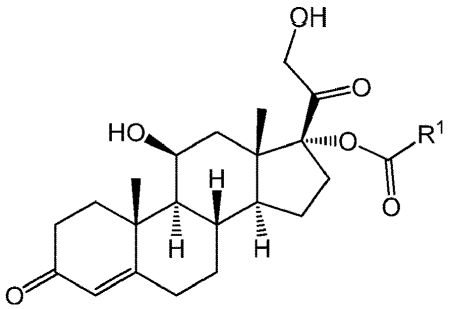
Como tal, la modulación de GC a través de la actividad agonista o antagonista de receptores de GC que no da como resultado un aumento de la presión intraocular u otros efectos secundarios es necesaria en la técnica y se describe en el presente documento.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona útiles en el tratamiento de uno o más estados oculares. También se divulgan métodos de tratamiento de uno o más estados oculares. Los estados oculares tratados usando los compuestos y/o las formulaciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de las venas retinianas, degeneración macular, retinopatía diabética, diversas formas de edema macular, inflamación después de cirugía, estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea y del segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, sequedad ocular, blefaritis, desprendimiento de retina, disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal a partir de quemaduras químicas, por radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia, o combinaciones de los mismos.

En un aspecto, la divulgación proporciona, por tanto, un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

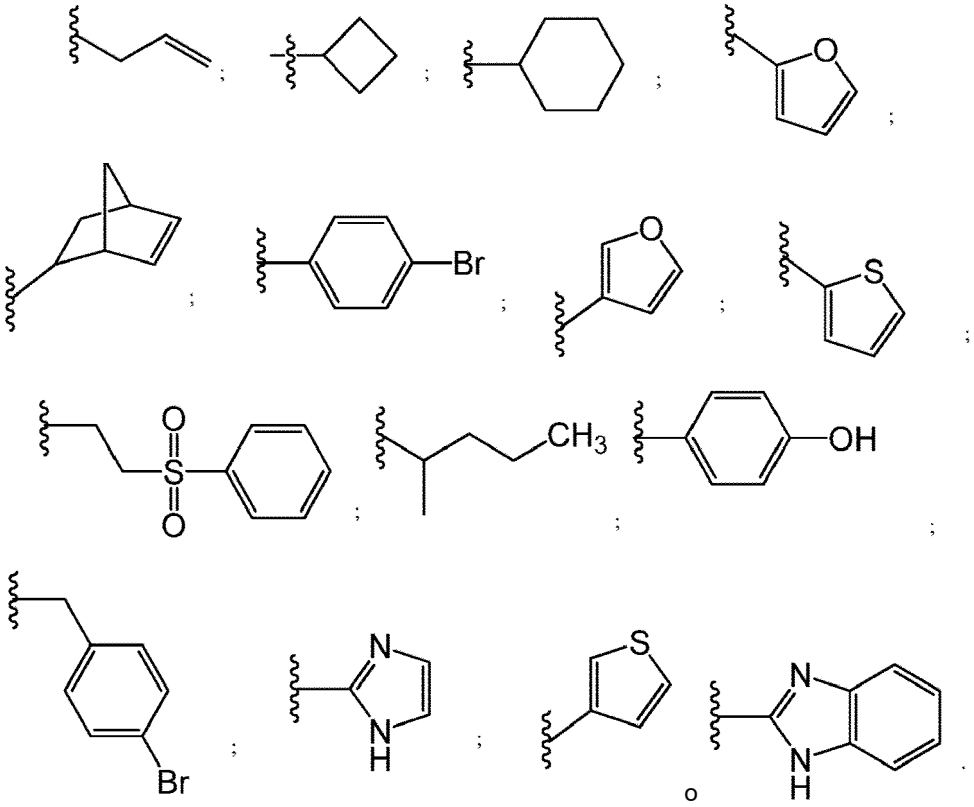


Fórmula I

en la que:

R^1 es alquilo C_7-C_{11} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_4 o C_{6-8} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, bencilo sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, ciclodieno C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, O-(alquilo C_3-C_6) opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida, grupos amida, excepto fenilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 se selecciona de:



El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarbonados saturados, monovalentes o divalentes que tienen restos lineales o ramificados, o combinaciones de los mismos, y que contienen de 7 a 11 átomos de carbono. Un grupo metileno (-CH_2-) del grupo alquilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos éster, grupos cetona, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 4 y de 6 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar independientemente sustituido con átomos de halógeno, grupos (alquil C_{1-8})-sulfonilo, grupos (alquil C_{1-8})-sulfóxido, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O(alquilo C_{1-8}), grupos -S(alquilo C_{1-8}), grupos alquilo C_{1-8}, grupos alquenilo C_{2-6}, grupos alquinilo C_{2-6}, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término “cicloalquenilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 10 átomos de carbono derivado de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquenilo pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O(alquilo C_{1-6}), grupos -S(alquilo C_{1-6}), grupos alquilo C_{1-6}, grupos alquenilo C_{2-6}, grupos alquinilo C_{2-6}, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término “ciclodieno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 5 a 10 átomos de carbono derivado de un cicloalquilo saturado que tiene dos dobles enlaces. Los grupos ciclodieno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos ciclodieno pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O(alquilo C_{1-6}),

grupos -S(alquilo C_{1-6}), grupos alquilo C_{1-6}, grupos alquenilo C_{2-6}, grupos alquinilo C_{2-6}, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

El término “alquenilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente o divalente que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un doble enlace. Un grupo metileno (-CH_2-) del alquenilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. El alquenilo C_{2-8} puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos con grupos alquilo, tal como se definieron anteriormente, o con átomos de halógeno.

El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente o divalente que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un triple enlace. Un grupo metileno (-CH_2-) del alquinilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con grupos alquilo, tal como se definieron anteriormente, o con átomos de halógeno.

El término “heterociclo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o combinaciones de al menos dos de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede interrumpirse con C=O; los heteroátomos S y N pueden estar oxidados. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos del anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O(alquilo C_{1-6}), grupos -S(alquilo C_{1-6}), grupos alquilo C_{1-8}, grupos alquenilo C_{2-6}, grupos alquinilo C_{2-6}, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El arilo puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos (alquil C_{1-6})-sulfonilo, grupos (alquil C_{1-6})-sulfóxido, grupos sulfonamida, grupos ácido carboxílico, grupos carboxilato (éster) de alquilo C_{1-6}, grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O(alquilo C_{1-6}), grupos -S(alquilo C_{1-6}), grupos alquilo C_{1-6}, grupos alquenilo C_{2-6}, grupos alquinilo C_{2-6}, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

El término “hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-OH”.

El término “carbonilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)-”.

El término “cetona”, tal como se usa en el presente documento, representa un compuesto orgánico que tiene un grupo carbonilo unido a un átomo de carbono tal como -(CO)R^x, en el que R^x puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, tal como se definieron anteriormente.

El término “amina”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-NR^xR^y”, en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, tal como se definieron anteriormente.

El término “carboxilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)O-”.

El término “sulfonilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-SO_2-”.

El término “sulfato”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-O-$S(O)_2$-O-”.

El término “sulfonato”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-$S(O)_2$-O-”.

El término “ácido carboxílico”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)OH”.

El término “nitro”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-NO_2”.

El término “ciano”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-CN”.

El término “amida”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)NR^xR^y”, en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, tal como se definieron anteriormente.

El término “éster”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)OR^x”, en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, tal como se definieron anteriormente.

El término “sulfonamida”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-S(O)$_2$NR^{x}R^y” en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, tal como se definieron anteriormente.

El término “sulfóxido”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-S(O)-”.

El término “ácido fosfónico”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-P(O)(OH)$_2$”.

El término “ácido fosfórico”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-OP(O)(OH)$_2$”.

El término “ácido sulfónico”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-S(O)$_2$OH”.

La fórmula “H”, tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de hidrógeno.

La fórmula “O”, tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de oxígeno.

La fórmula “N”, tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de nitrógeno.

La fórmula “S”, tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de azufre.

Los compuestos de la invención son:

(4-bromofenil)acetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo;

3-(fenilsulfonil)propanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo;

2-furoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo.

Algunos compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos que mantienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos toxicológicos mínimos o no deseados. Las “sales farmacéuticamente aceptables” según la invención, tal como se define en reivindicación 1, incluyen formas de sales de ácido o base no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, cítrico, metilsulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, fórmico, y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma de ácido puede obtenerse tratando el ácido con una base apropiada, tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco, y similares; o una base orgánica, tal como, por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina, y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden estar en forma de solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares.

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o a compuestos pretende abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas isoméricas y mezclas de las mismas a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular. Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimorfas. Aunque no se indican de manera explícita en la fórmula anterior, se pretende que tales formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una variedad de estados oculares incluyendo, pero sin limitarse a, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de las venas retinianas, degeneración macular, retinopatía diabética, diversas formas de edema macular, inflamación después de cirugía, estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea y del segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, sequedad ocular, blefaritis, desprendimiento de retina, disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal a partir de quemaduras químicas, por radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia, o combinaciones de los mismos.

En todavía otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, tal como se define en la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de trastornos. Estos trastornos pueden estar asociados con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR). Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, mediante la administración, a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquier combinación de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, enantiómeros y diastereómeros de los mismos.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Tales dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado. En general, tales dosis estarán en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otra realización de ejemplo, el compuesto o los compuestos puede(n) estar presente(s) en una composición o formulación en un intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta circunstancias relevantes, tales como la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la gravedad del estado ocular y la vía de administración. En algunos casos, la dosificación se evalúa en función del caso.

En otra realización de ejemplo, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma, y similares, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos descritos en el presente documento, como principio activo, mezclados con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Pueden combinarse uno o más compuestos, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes, y perfumes. Los compuestos descritos en el presente documento se incluyen en composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el estado de la enfermedad o el procedimiento.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, un líquido, una cápsula, polvo, y similares. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin excepción, los modos de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. De manera adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado, o para controlar con cuidado la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

Las composiciones farmacéuticas en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, se administran como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes, tales como menta, esencia de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos que contienen los compuestos descritos en el presente documento mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse mediante métodos conocidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un

diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. De manera convencional, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se producen de manera natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares, según se requiera.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco. La cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta circunstancias relevantes, tales como la gravedad del estado, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, el motivo del estado y la vía de administración.

En el presente documento se describen compuestos capaces de modular receptores de glucocorticoides (GR) y/o receptores de mineralocorticoides (MR). Los compuestos descritos pueden tener una gran activación y/o potencia de unión de GR en comparación con un compuesto tal como el cortisol. Como tal, los compuestos pueden tratar eficazmente indicaciones oculares. Los compuestos pueden metabolizarse adicionalmente mediante enzimas esterasa dentro del ojo para formar el agonista natural cortisol, reduciendo de ese modo el riesgo de hipertensión ocular. El cortisol que permanece dentro del ojo y del organismo se metaboliza adicionalmente para dar compuestos inactivos por medio de deshidroxilasas que se producen de manera natural y otras enzimas, lo que convierte a esto en un enfoque terapéutico seguro.

En pacientes, el agonista de GC endógeno que se produce de manera natural cortisol (hidrocortisona) tiene un efecto mínimo sobre la presión intraocular cuando se aplica localmente por medio de colirios en comparación con GC sintéticos tales como dexametasona, prednisolona y fluorometolona (Cantrill *et al.*, 1975). Un respaldo adicional de la superior seguridad global de cortisol como agente terapéutico es el hecho de que diversas formulaciones tópicas de hidrocortisona se venden actualmente sin receta directamente a los consumidores.

Sin desear estar unidos a una teoría particular, se descubrió sorprendentemente que los compuestos descritos actualmente pueden tener más modulación de receptores de glucocorticoides que el cortisol debido a la modificación en la posición 17 de la molécula de cortisol.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que los compuestos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blandas en las que los compuestos se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse como una formulación o composición oftálmicamente aceptable. Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de tal modo que puede administrarse por vía tópica al ojo. Debe maximizarse la comodidad tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. En el caso en que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debe formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. De manera adicional, un líquido oftálmicamente aceptable debe o bien envasarse para un solo uso o bien contener un conservante para evitar la contaminación a lo largo de múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, las disoluciones o los medicamentos se preparan a menudo usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH adecuado con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los conservantes que pueden usarse en composiciones oftálmicas cómodas descritas en el presente documento

incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en el presente documento. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Pueden añadirse reguladores de la tonicidad según se requiera o sea conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro regulador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

En una realización de ejemplo, una composición oftálmica tal como se describe en el presente documento puede tener los componentes usados en las siguientes cantidades enumeradas en la tabla 1.

Tabla 1

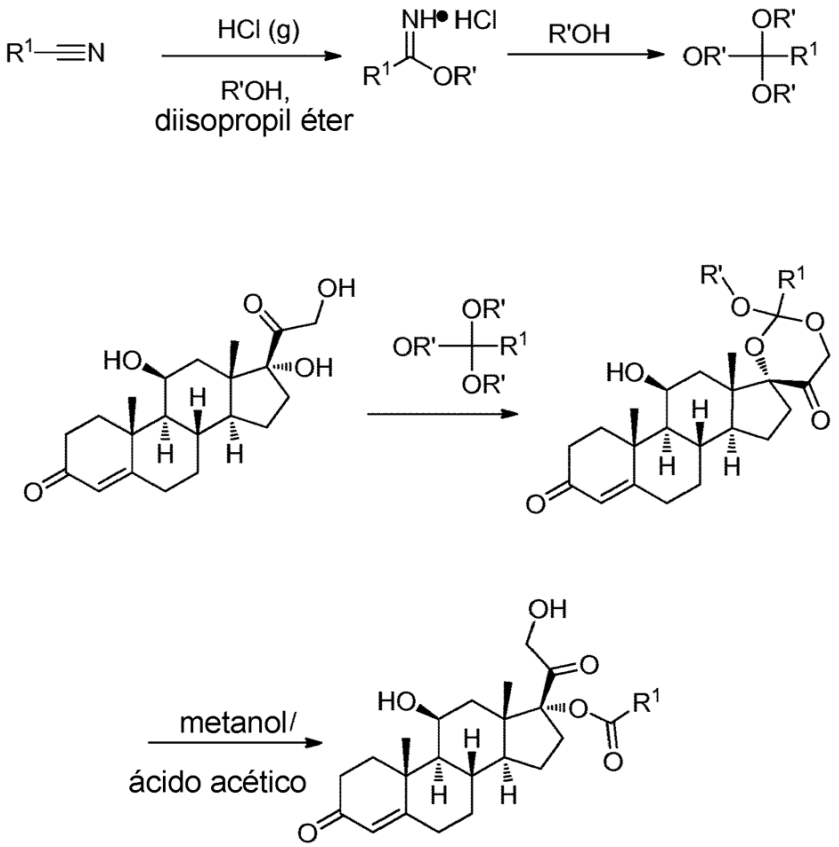
Componente	Cantidad (% p/v)
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
regulador de la tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
regulador del pH	c.s.p. pH 4,5-7,5
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario
agua purificada	según sea necesario hasta el 100%

En otras realizaciones, el líquido oftálmicamente aceptable puede formularse para inyección intraocular. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como un líquido, una pasta de gel, o similares para inyección intraocular. Además, los compuestos pueden formularse en forma de implantes intraoculares de liberación sostenida o liberación controlada que comprenden polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), combinaciones de los mismos, y similares.

Algunas composiciones a modo de ejemplo pueden incluir una combinación de dos o más compuestos tal como se describen en el presente documento. Pueden formularse diferentes razones de compuestos dependiendo del estado ocular particular o del conjunto de estados que van a tratarse.

Dado que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada composición tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleados para cada sujeto se deja a la discreción del médico.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I según la invención pueden prepararse de manera análoga a métodos convencionales tal como entiende el experto en la técnica de química orgánica de síntesis. El esquema de síntesis expuesto a continuación ilustra cómo pueden elaborarse los compuestos según la invención.



Fórmula I

R' es alquilo C_1-C_4 o similares, preferiblemente CH_3.

Descripción detallada

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son sólo a modo de ejemplo y de explicación y no son restrictivas de la invención que sólo se define por las reivindicaciones. Tal como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en las formas enantioméricas así como en diastereoméricas. A menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y tales sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también se encuentran dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye todos los compuestos enriquecidos de manera isotópica farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la razón natural, tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H), o el uso de material enriquecido en ^{13}C en lugar de ^{12}C, y similares. Pueden emplearse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en los aspectos analíticos así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse según las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos enriquecidos de manera isotópica.

Los siguientes ejemplos son sólo con fines ilustrativos.

Tal como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante la separación de mezclas de las mismas de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diasteroisoméricos, puede emplearse separación cromatográfica.

Los nombres de los compuestos se generaron con ACD versión 12,.0; y los nombre de los productos intermedios y reactivos usados en los ejemplos se generaron con un software, tal como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

En general, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se registran en un dispositivo Varian de 300 y/o 600 MHz y se adquieren a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm referenciados o bien con respecto al patrón interno TMS o bien con respecto a la señal del disolvente.

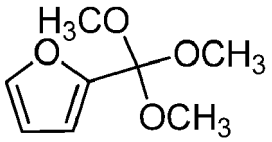
Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquirieron de proveedores de productos químicos, tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, AK Scientific, AmFine Com, Carbocore, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; sin embargo, algunos productos intermedios conocidos se prepararon según procedimientos publicados.

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía en columna (Auto-column) en un dispositivo Teledyne-ISCO CombiFlash con una columna de sílice, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Producto intermedio 1

2-(Trimetoximetil)furano

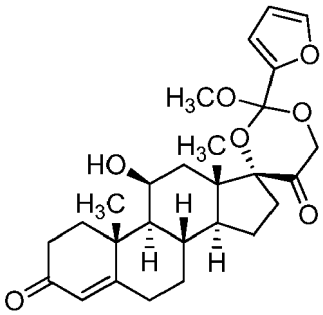


Se preparó una disolución anhidra de HCl en metanol añadiendo lentamente cloruro de acetilo (10,5 ml) a metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución 2 h. Después de enfriar en un baño de hielo bajo nitrógeno, se añadió mediante una jeringa 2-furonitrilo (12 ml, 137 mM). Se agitó la reacción en una atmósfera seca a 0ºC durante la noche. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se precipitó el producto intermedio mediante la adición de éter seco (50 ml). Se filtró en un embudo de vidrio sinterizado seco en una caja seca y se lavó con éter seco. Después de la evaporación de éter, se trató el sólido con metanol seco y se agitó a 50ºC durante 70 h. Se trató la mezcla con éter seco (60 ml) y se eliminó el cloruro de amonio mediante filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado seco. La concentración del filtrado dio el compuesto del título (6 g) como un aceite incoloro.

Ejemplo 2

Producto intermedio 2

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-(2-furil)-11-hidroxi-2'-metoxi-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-5'H-espiro[ciclopenta[a]fenantren-17,4'-[1,3]dioxan]-3,5'(2H)-diona

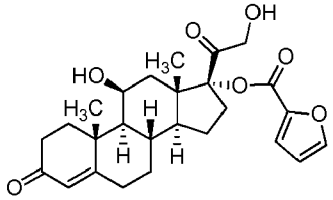


Se trató una disolución de cortisol (10,4 g, aproximadamente 28 mM), secada mediante evaporación de etanol-butanol en tetrahidrofurano seco (40 ml), con el producto intermedio 1 en bruto (5,4 g, 32 mM) y 0,5 ml de una disolución de ácido p-toluenosulfónico anhidro en tolueno (aproximadamente 0,7 M). Se agitó la reacción a temperatura ambiente 48 h. Se añadió THF seco adicional (100 ml) y disolución de p-TSA anhidro (2 ml), y se agitó la reacción 48 h. Se concentró parcialmente la reacción y se agitó otra noche. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y fosfato dibásico de sodio acuoso. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo-diclorometano 30-70) y dio el producto intermedio 2 (0,9 g).

Ejemplo 3

Compuesto 1

2-Furoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo



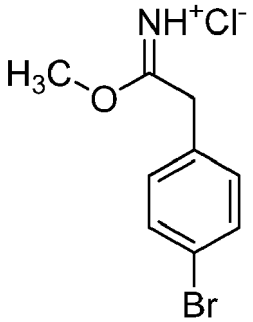
Se disolvió el producto intermedio 1 en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua salada bajo una atmósfera inerte. Se trató la disolución con 0,37 ml de una disolución acuosa de ácido sulfúrico 1 M. Se agitó la reacción en frío durante 2 h. Se procesó la reacción con disolución de fosfato dibásico de sodio y acetato de etilo. Se lavó la disolución de acetato de etilo con salmuera, se secó y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía (gel de sílice 60, acetato de etilo-diclorometano 50-50) y se concentró. Se cristalizó el residuo de diclorometano-hexano para dar el compuesto 1 (1,9 g, 82%).

RMN ($CDCl_3$, TMS): δ 1,00 (s, 3H), 1,13 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 2,54-1,74 (m, 13H), 2,90 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,61 (m, 1H).

Ejemplo 4

Producto intermedio 3

Clorhidrato de 2-(4-bromofenil)acetimidato de metilo

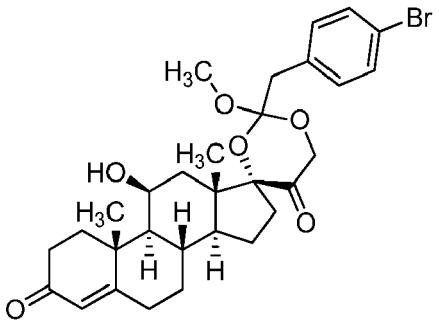


De una manera similar a la descrita en el ejemplo 1, se convierte 2-(4-bromofenil)acetonitrilo en el producto intermedio 3. El residuo que se obtuvo no se trató con metanol, sino que se aisló para dar el producto intermedio 3.

Ejemplo 5

Producto intermedio 4

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-(4-bromobencil)-11-hidroxi-2'-metoxi-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-5'H-espiro[ciclopenta[a]fenantrene-17,4'-[1,3]dioxano]-3,5'(2H)-diona



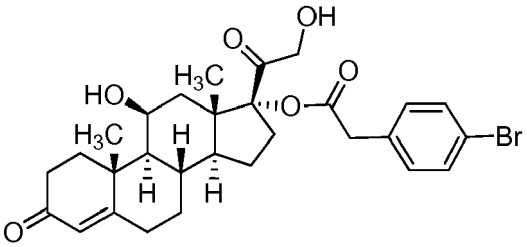
De una manera similar a la descrita en el ejemplo 2, se convirtieron cortisol y el producto intermedio 3 en el producto intermedio 4. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (el 20% de acetato de etilo en elución de CH_2Cl_2) proporcionó 24,8 mg del producto intermedio 4: IC-EM-ESI (m/z): calculado para $C_{30}H_{37}BrO_6$, 572,574;

[M+H]$^+$ encontrado, 573,575.

Ejemplo 6

Compuesto 2

(4-Bromofenil)acetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo

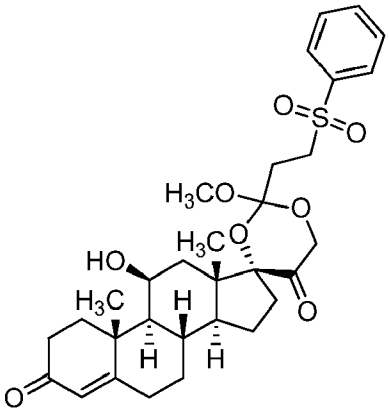


De una manera similar a la descrita en el ejemplo 3, se convirtió el producto intermedio 4 en el compuesto 2. La purificación de la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (el 20% de acetato de etilo, cloruro de metileno) proporcionó 57,7 mg del compuesto 2. IC-EM-ESI (m/z): calculado para $C_{29}H_{35}BrO_6$, 558,560; [M+H]$^+$ encontrado, 559,561.

Ejemplo 7

Producto intermedio 5

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-etoxi-11-hidroxi-10,13-dimetil-2'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-5'H-espiro[ciclopenta[a]fenantren-17,4'-[1,3]dioxan]-3,5'(2H)-diona

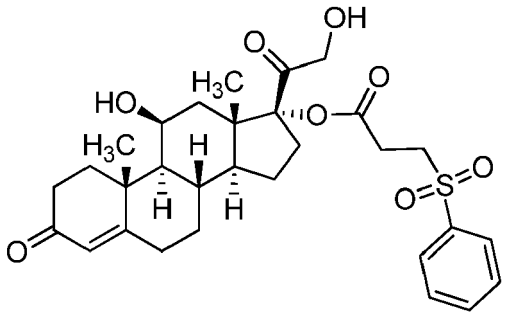


De una manera similar a la descrita en el ejemplo 2, se convirtieron cortisol y ((3,3,3-trimetoxipropil)sulfonil)benceno en el producto intermedio 5. La purificación de la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (el 20% acetato de etilo, cloruro de metileno) proporcionó 13,1 mg del producto intermedio 5. IC-EM-ESI (m/z): calculado para $C_{32}H_{42}O_8S$, 586; [M+H]$^+$ encontrado, 587.

Ejemplo 8

Compuesto 3

3-(Fenilsulfonil)propanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo



De una manera similar al experimento descrito en el ejemplo 3, se convirtió el producto intermedio 5 en el compuesto del título. La purificación de la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (el 20% acetato de etilo, cloruro de metileno) proporcionó 96,9 mg del compuesto 3. IC-EM-ESI (m/z): calculado para $C_{30}H_{38}O_6S$, 558; $[M+H]^+$ encontrado, 559.

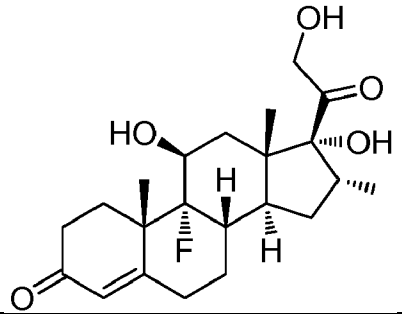
Ejemplo 9

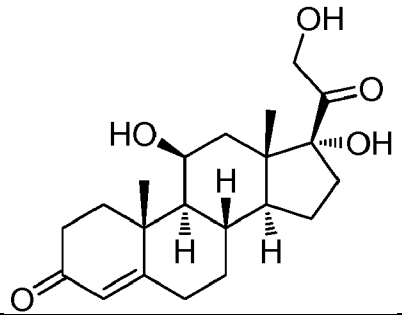
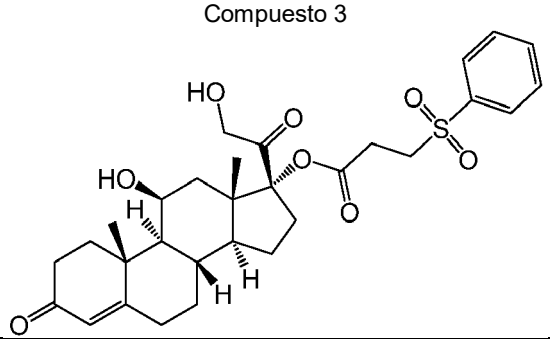
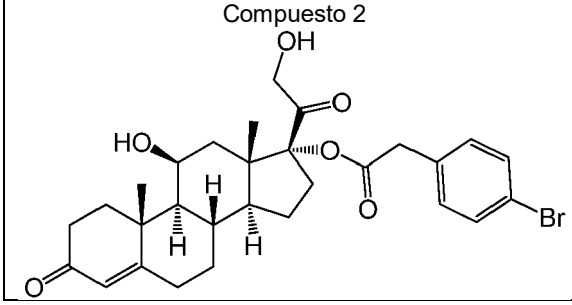
Potencias de transactivación de receptores de glucocorticoides para cortisol y derivados 17-éster

Se evaluó la potencia de activación de receptores de glucocorticoides (GR) usando una línea de células HeLa que contenía el indicador MMTV-bla (MMTV-*bla* HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Esta línea de células se transfectó de manera estable con un constructo de expresión que contenía ADNc de β-lactamasa bajo el control del elemento de respuesta de MMTV identificado previamente como elemento de respuesta de receptores de glucocorticoides. Los resultados de un experimento realizado por duplicado para los compuestos y el compuesto de control, dexametasona, se resumen en la tabla 2. Todos los ensayos se realizaron como respuestas de dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítimica empezando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 5 horas. La activación de GR endógenos condujo a la expresión de la β-lactamasa indicadora que se detecta mediante la conversión de un sustrato de FRET en un formato de ensayo radiométrico. Este ensayo funcional permite la medición del agonismo de receptores por los compuestos y puede usarse para determinar la potencia y la selectividad de los compuestos. La reproducibilidad del ensayo se determinó calculando los valores Z' para la estimulación no tratada frente a la máxima. El valor de Z' fue mayor de 0,6, lo que indica una buena reproducibilidad del formato de ensayo.

Varios compuestos mostraron una estimulación dependiente de la dosis de la ruta de señalización de GR (tabla 2). Dos compuestos, 17-ciclopentanoato de cortisol y 17-benzoato de cortisol, mostraron una potencia aproximadamente 30 veces mayor en comparación con la molécula original de cortisol.

Tabla 2. Potencia de receptores de glucocorticoides. Se muestran los valores de CE_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, dexametasona, y los compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Compuesto	CE_{50} (nM) de GR	% de activación a 100 nM	Z'
Dexametasona 	1,05	Compuesto de control	0,87

Cortisol 	41,6	43	0,87
Compuesto 3 	>100	17	0,87
Compuesto 2 	-	0	0,87

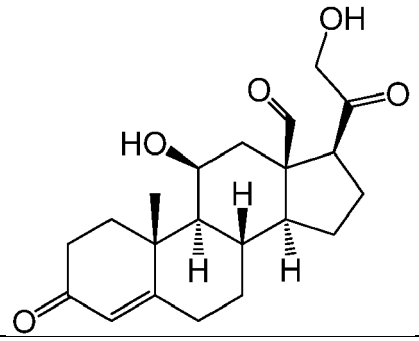
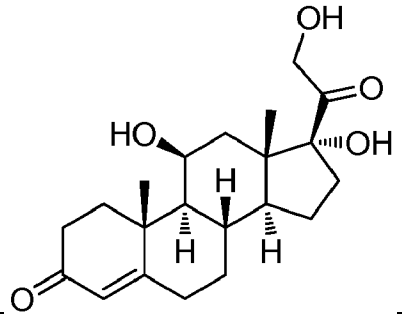
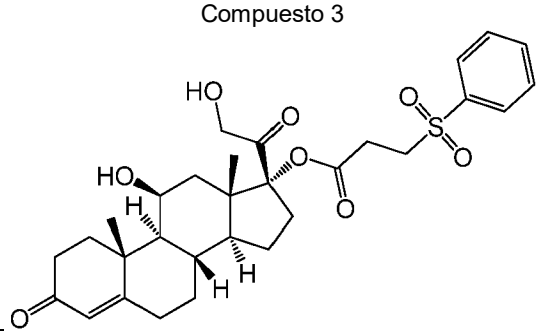
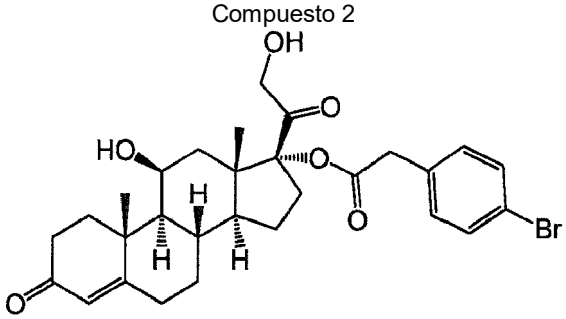
Ejemplo 10

Potencias de transactivación de receptores de mineralocorticoides para cortisol y derivados 17-éster

Se evaluó la potencia de activación de receptores de mineralocorticoides (MR) usando una línea de células HEK 293T que contenía el indicador UAS-bla *(UAS-bla* HEK 293T CELLSENSOR®). Esta línea de células se transfectó conjuntamente de manera estable con un constructo de expresión que contenía ADNc de β-lactamasa bajo el control de la secuencia activadora aguas arriba (UAS) GAL4 y otro constructo de expresión que codifica para la proteína de fusión GAL4(DBD)-MR(LBD). Los resultados para un experimento realizado por duplicado para los nuevos compuestos y el compuesto de control, aldosterona, en modo agonista se resumen en la tabla 3. Todos los ensayos se realizaron como respuestas de dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítimica empezando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 16 horas. La activación de la proteína de fusión GAL4(DBD)-MR(LBD) conduce a la expresión de la β-lactamasa indicadora que se detecta mediante la conversión de un sustrato de FRET en un formato de ensayo radiométrico. Este ensayo funcional permite la medición del agonismo de receptores por los compuestos y puede usarse para determinar la potencia y la selectividad de los compuestos. La reproducibilidad del ensayo se determinó calculando los valores Z' para la estimulación no tratada frente a la máxima. El valor de Z' fue mayor de 0,6, lo que indica una buena reproducibilidad del formato de ensayo. Varios compuestos mostraron una estimulación dependiente de la dosis de la ruta de señalización de MR (tabla 3).

Tabla 3. Potencia de receptores de mineralocorticoides. Se muestran los valores de CE_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, aldosterona, y los compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Compuesto	CE_{50} (nM) de GR	% de activación a 100 nM	Z'

Aldosterona 	0,47	Compuesto de control	0,77
Cortisol 	2,90	75	0,77
Compuesto 3 	3,48	79	0,77
Compuesto 2 	5,53	77	0,77

Ejemplo 11

Tratamiento de presión intraocular elevada

Un hombre de 58 años de edad visita a su oftalmólogo para una revisión rutinaria. El médico descubre que el paciente muestra una presión intraocular elevada y tiene un alto riesgo de complicaciones futuras. Se le indica al paciente que aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la tabla 2 una vez al día en cada ojo.

El paciente regresa para una consulta de revisión tres meses después. Tras medir la presión intraocular, se observa que el paciente muestra ahora una presión intraocular reducida.

Ejemplo 12

Tratamiento de irritación ocular

Un hombre de 38 años de edad visita a su oftalmólogo quejándose de irritación en su ojo derecho. El médico descubre

que el ojo derecho del paciente está inflamado y enrojecido. Se le indica al paciente que aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la tabla 2 dos veces al día en el ojo derecho.

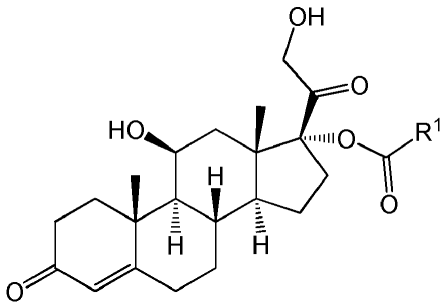
El paciente regresa para una consulta de revisión una semana después. Tras la inspección del ojo derecho, se observa que el ojo del paciente ya no está enrojecido y el paciente indica que la irritación ha desaparecido.

Cada parámetro numérico debe entenderse al menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se notifican con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de manera inherente determinados errores que necesariamente resultan de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.

Los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. La recitación de intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de uno cualquiera de y todos los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”), proporcionados en el presente documento simplemente pretende iluminar mejor la invención.

REIVINDICACIONES

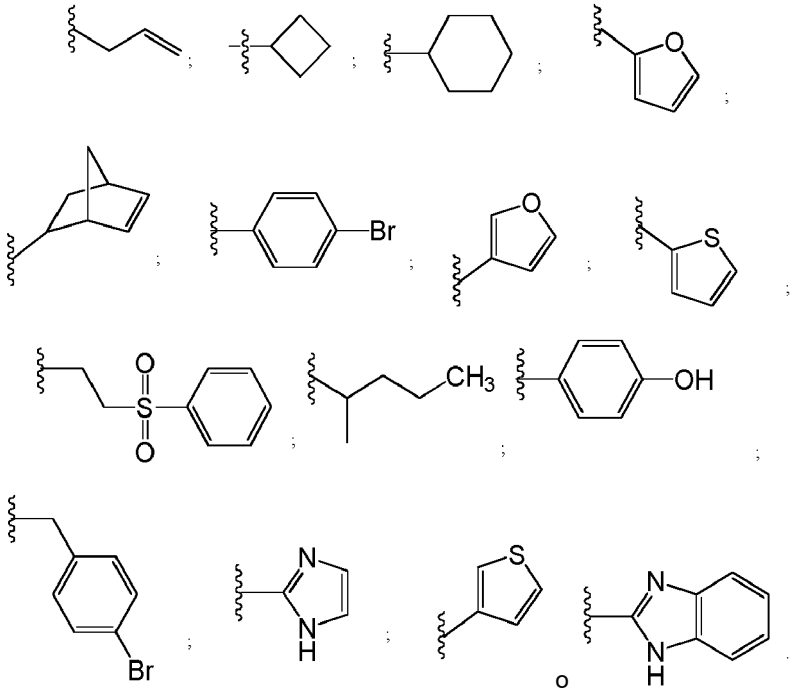
1. Compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros, hidratos, solvatos, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



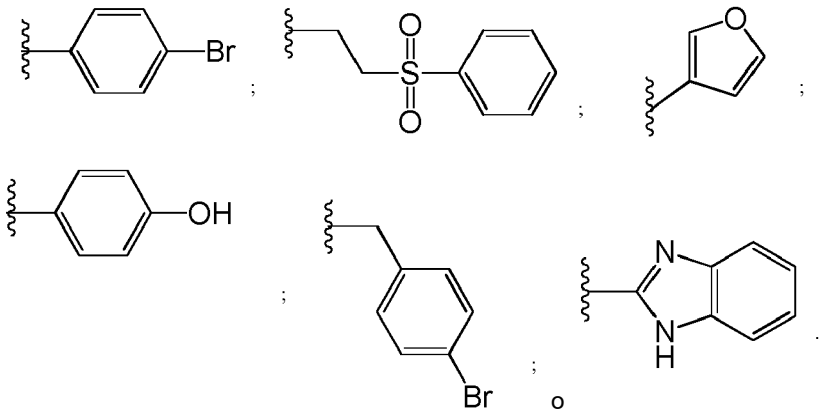
Fórmula I

en la que:

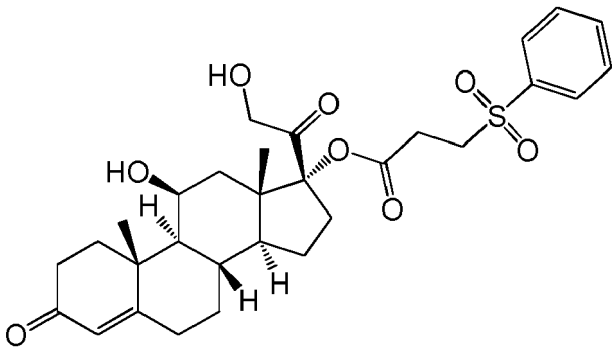
R^1 es



2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es

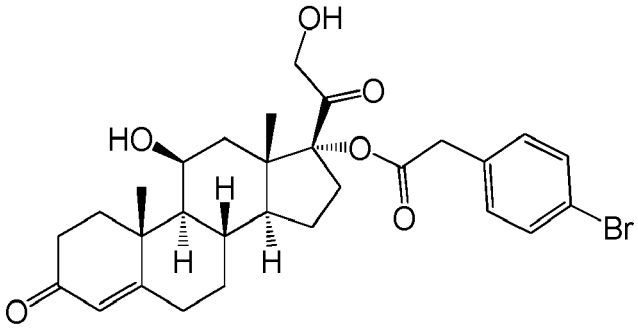


3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura



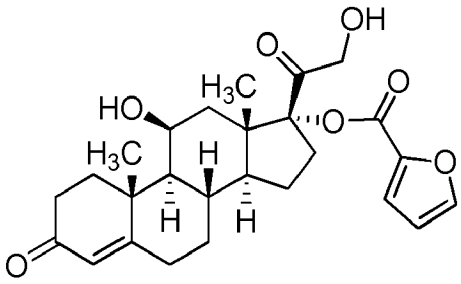
.

4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura



.

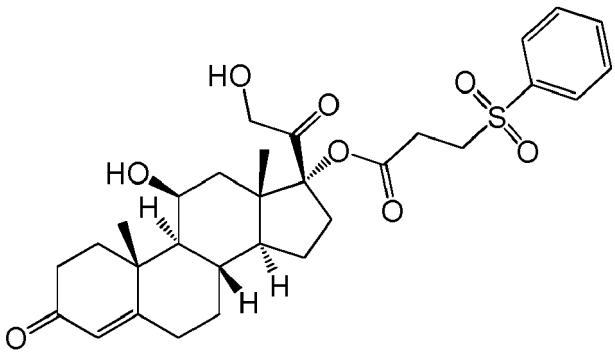
5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura



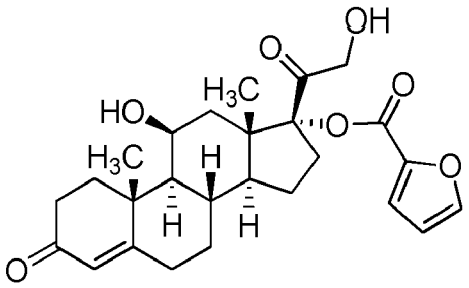
.

6. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

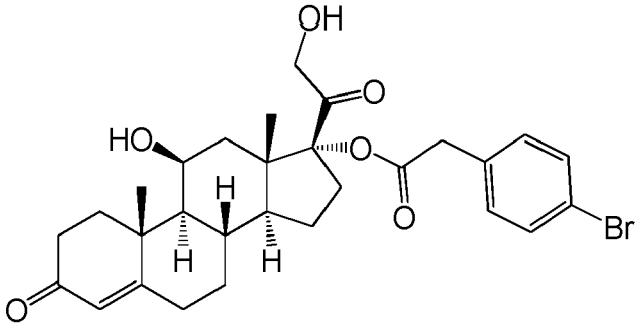
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el compuesto se selecciona de:



,



y



.

8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno es un estado ocular que se selecciona del grupo que consiste en presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de las venas retinianas, degeneración macular, retinopatía diabética, diversas formas de edema macular, inflamación después de cirugía, estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea y del segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, sequedad ocular, blefaritis, desprendimiento de retina, disfunción de las glándulas de Meibomio, queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal a partir de quemaduras químicas, por radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia, o combinaciones de los mismos.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno es un estado ocular que se selecciona de: sequedad ocular, blefaritis, rosácea ocular, disfunción de las glándulas de Meibomio, uveítis y degeneración macular.