



PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-633356

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: AGONISTAS NOVEDOSOS DE LOS RECEPTORES DE
GLUCOCORTICOIDES

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Mayo de 2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063356- -00000-0000-

Fecha: 2010-05-26 16:59:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000058

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. PAUL GLOSSOP; 2. DAVID SIMON LAN; 3. DAVID ANTHONY
PRICE

Dirección: 1 y 2. Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Gran Bretaña
3. Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1. y 3. Británica 2. Australiana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/054801 Fecha Noviembre 17, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/069032 Fecha June 4, 2009

6

Título (54) AGONISTAS NOVEDOSOS DE LOS RECEPTORES DE
GLUCOCORTICOIDES

Clasificación Internacional (51) C07J 71/00, A61K 31/58, C07J 7/00, A61P 11/06,
A61P 5/46

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 2007

Mayo 30, 2008

Julio 10, 2008

(31) Número de Solicitud

60/991.354

61/057.241

61/079,555

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Mayo de 2010



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-024.646



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



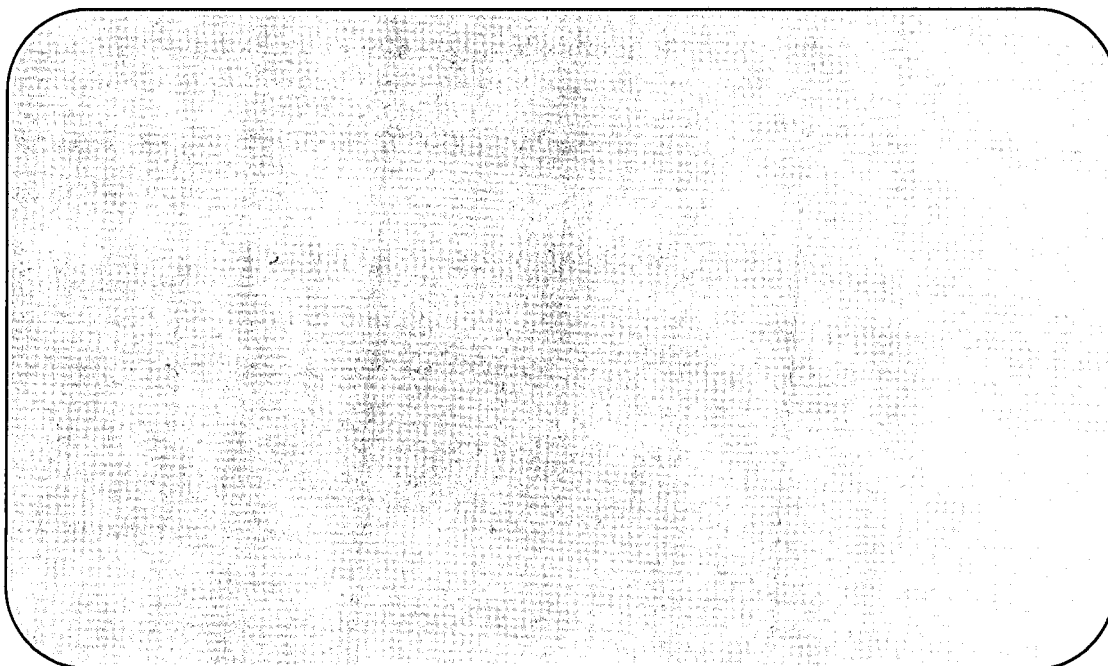
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

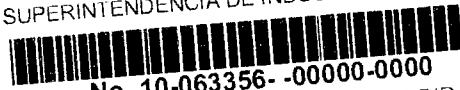
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063356-00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:59:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,653
FECHA : MAYO 26 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238735	25/05/2010	3,339,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 554,000.00
			TOTAL : \$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por:

KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de:

NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de

DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

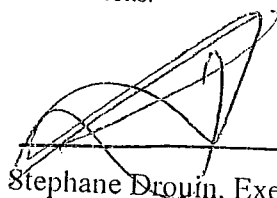
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:



Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City, Country/Ciudad, País: Sandwich, Kent, England.

El suscrito,
PFIZER LIMITED

domiciliado en
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Poder

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparrón
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salazar

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Meléndez

6

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
17th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

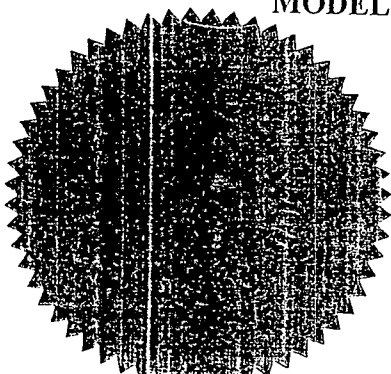
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

[Handwritten Signature]

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/069032 A2

(51) International Patent Classification:

C07J 71/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/46 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/054801

(22) International Filing Date:

17 November 2008 (17.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/991,354	30 November 2007 (30.11.2007)	US
61/057,241	30 May 2008 (30.05.2008)	US
61/079,555	10 July 2008 (10.07.2008)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GLOSSOP, Paul Alan** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **MILLAN, David Simon** [AU/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **PRICE, David Anthony** [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US).

(74) Agent: **DROUIN, Stephane**; Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

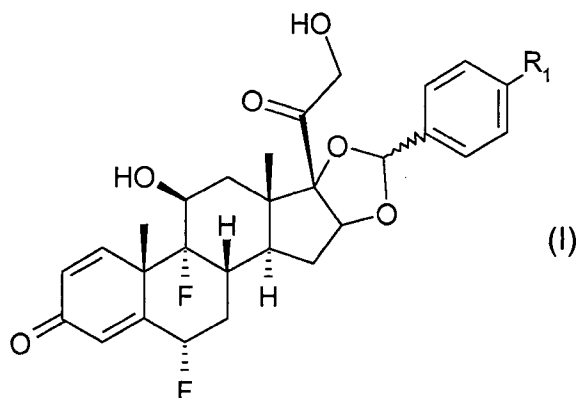
Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: NOVEL GLUCOCORTICOID RECEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to novel glucocorticoid receptor agonists of formula (I) and to processes and intermediates for their preparation. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing these compounds, to their combination with one or more other therapeutic agents, as well as to their use for the treatment of a number of inflammatory and allergic diseases, disorders and conditions.

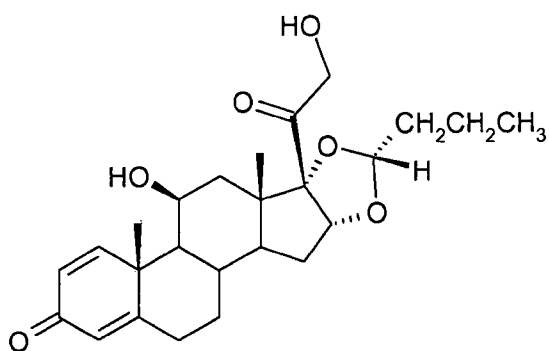
WO 2009/069032 A2

Novel glucocorticoid receptor agonists

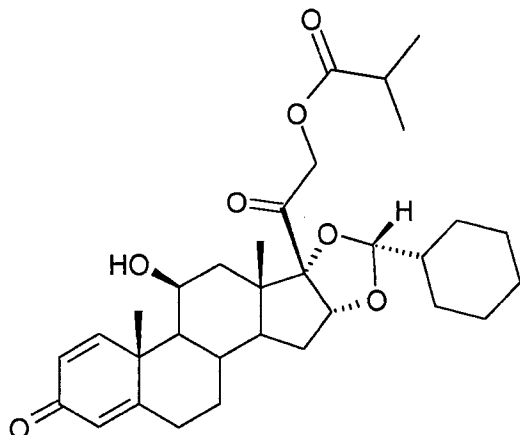
This present invention relates to novel glucocorticoid receptor agonists and to pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said glucocorticoid receptor agonists or salts, processes and intermediates for their preparation. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing these compounds, to their combination with one or more other therapeutic agents, as well as to their use for the treatment of a number of inflammatory and allergic diseases, disorders and conditions.

Glucocorticoid receptor agonists are potent anti-inflammatory drugs that are indispensable for the treatment of a broad array of inflammatory and immunological disorders. The first compounds introduced into therapy were derived from the natural corticosteroid hydrocortisone. First structural modifications of the core molecule aimed at the increase in selectivity to the glucocorticoid over the mineralo-corticoid receptor. Based on a better understanding of structure-activity relationships, the next generation of compounds displayed higher receptor affinities and thus higher efficacy. For topically applied glucocorticoids, further progress was achieved by drug targeting e.g. by inhalation or skin application of corticosteroid preparations. Recent developments focused on the best possible reduction of adverse effects by introducing metabolically labile functional groups into the active molecule to minimize systemic exposure after topical application. High affinity to the therapeutic target tissue was recognized as a property that enhances on-target efficacy and duration of action while limiting off-target systemic effects by slowing redistribution into the systemic circulation.

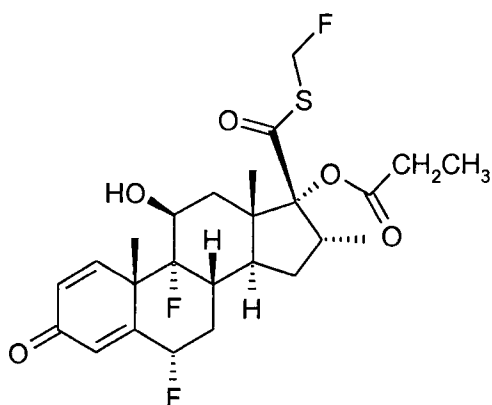
Glucocorticoid receptor agonists are used in the management of inflammatory and allergic conditions, e.g. asthma, obstructive airway diseases, rhinitis, inflammatory bowel disease, psoriasis, eczema etc. Examples of already marketed glucocorticoids include:



Budesonide (Rhinocort™, Pulmicort™)



Ciclesonide (Alvesco™)

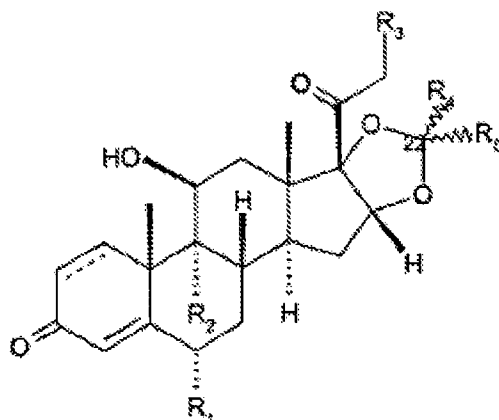


Fluticasone propionate (Flovent™, Flonase™)

- 5 These compounds bind to and activate glucocorticoid receptors in a wide range of cell types. The activated receptor binds to glucocorticoid response elements in the nucleus activating or inhibiting transcription of genes that have key regulatory functions. In particular these compounds are efficacious in inflammatory diseases by preventing the recruitment of inflammatory leukocytes, such as eosinophils and neutrophils to sites of inflammation and also inhibiting the formation and release of inflammatory mediators from leukocytes and tissue cells.
- 10

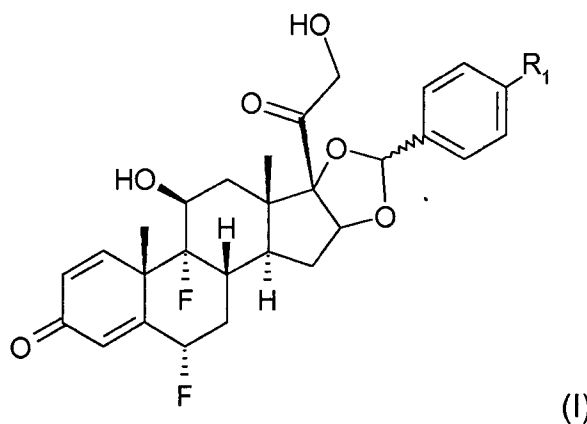
Since the marketing of the first corticosteroids, numerous corticosteroids have been proposed having different structures such as for example the compounds as described in WO05/028495 of formula:

15



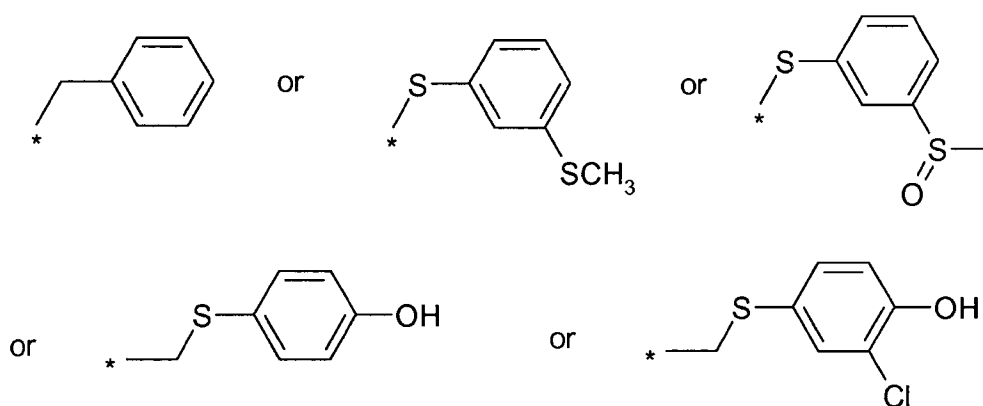
wherein $\equiv$ may be a double bond, R₁ and R₂ may be F, R₃ may be OH, R₄ may be H, and R₅ may be a C₅₋₁₀ aryl which may be optionally substituted by a phenyl, said phenyl being optionally substituted by an alkyl, alkoxy or halogen.

However, there is still a need for improved glucocorticoid receptor agonists that would have the most appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency, therapeutic index, pharmacokinetics, drug/drug interactions and/or side effects. In this context, there is provided a compound of formula (I):



(I)

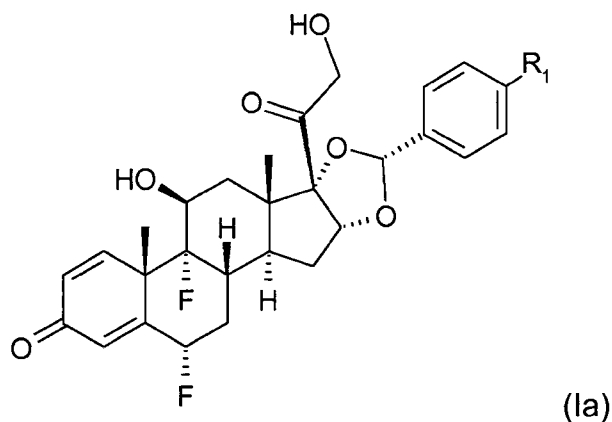
wherein R₁ is selected from the group consisting of:



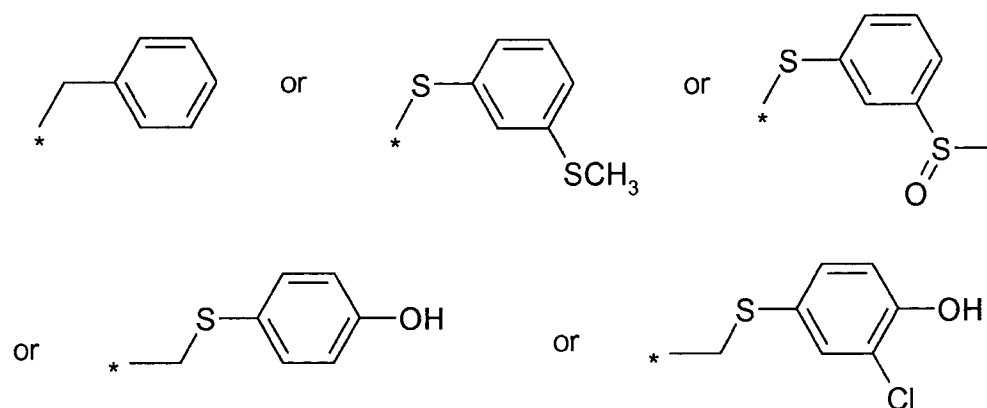
wherein * represents the attachment point of R₁ to the carbon of the phenyl cycle;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

According to a first embodiment, the sub-group of glucocorticoid receptor agonists of formula (Ia):



wherein R₁ is selected from the group consisting of:



wherein * represents the attachment point of R₁ to the carbon of the phenyl cycle;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt,
is preferred.

The present invention therefore covers the following preferred compounds:

- 15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-benzylphenyl)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one;
- (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,
- 20 10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one;

3

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-8-(4-[[[(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl]-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one; (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-[[3-(methylsulfinyl)phenyl]thio]phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one; and (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl]-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one.

10

A further preferred glucocorticoid receptor agonist according to the present invention is (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one.

15

Another preferred glucocorticoid receptor agonist according to the present invention is (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-8-(4-[[[(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl]-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one.

20

Still another preferred glucocorticoid receptor agonist according to the present invention is (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl]-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one.

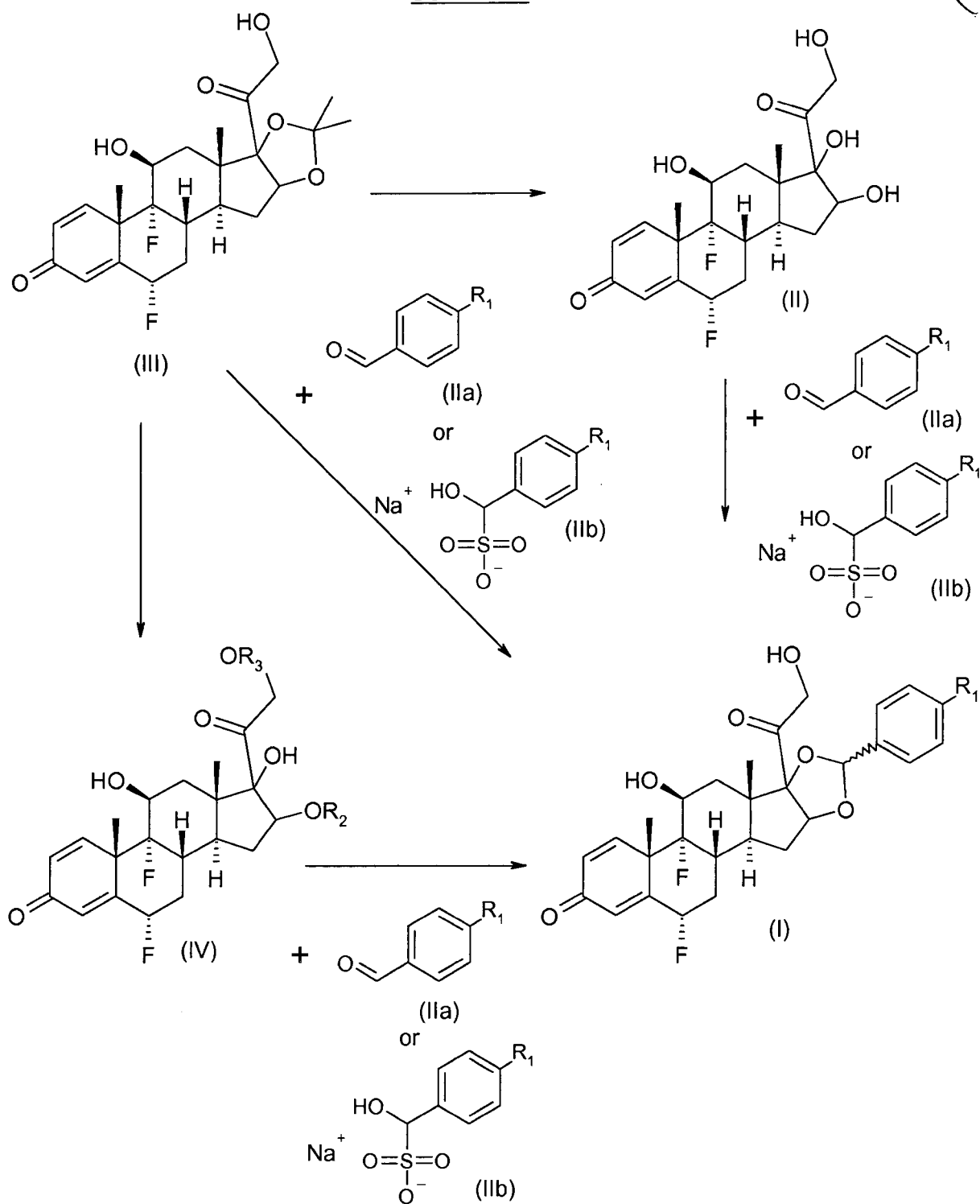
25

The compounds of formula (I) according to the present invention may be prepared in a variety of ways using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which R₁ is as previously defined for the compounds of the formula (I) unless otherwise stated. But the skilled person will appreciate that other routes may be equally as practicable.

30

The compounds of formula (I) may be prepared according to scheme 1 as follows:

SCHEME 1

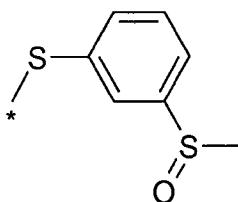


According to scheme 1, the compounds of formula (I) may be prepared by the reaction of a compound of formula (II) with a suitable aldehyde of formula (IIa) or with a suitable aldehyde equivalent of formula (IIb). Conveniently the reaction is effected by using an excess of the aldehyde or aldehyde equivalent or stoichiometric quantity of the aldehyde or aldehyde equivalent in the presence of an acid such as an alkyl sulphonic acid (e.g. trifluoromethanesulphonic acid), in the presence of a suitable solvent (e.g.

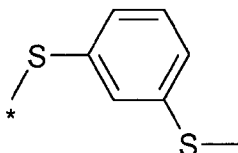
acetonitrile, ethylene glycol dimethyl ether, 1,4-dioxane or dichloromethane), optionally in the presence of a drying agent (such as magnesium sulphate or sodium sulphate), and at ambient temperature or reduced temperature.

- 5 The compound of formula (II) may be prepared by the reaction of the compound of formula (III) by methods known in the literature (e.g. Fried, J. US 3,177,231 (1965)) or by treatment with aqueous hydrofluoroboric acid and at ambient or elevated temperature, such as 40°C.

- 10 Alternatively, the compound of formula (I) wherein R₁ is of formula:



may also be prepared by reaction of the compound of formula (I) wherein R¹ is of formula:



- 15 with a suitable oxidising agent. Conveniently the reaction is effected by using a slight excess of oxidising agent, such as hydrogen peroxide, in the presence of a suitable solvent (e.g. hexafluoroisopropanol), and at ambient temperature or reduced temperature (see Tet. Lett., 39, 3141-3144, by J.P. Begue *et al*, 1998).

- 20 Compounds of formula (I) may also be prepared by reaction of the compound of formula (III) with a suitable aldehyde of formula (IIa) or with a suitable or aldehyde equivalent of formula (IIb). Conveniently reaction is effected by using an excess of the aldehyde or aldehyde equivalent or stoichiometric quantity of the aldehyde or aldehyde equivalent in the presence of an acid (such as e.g. trifluoromethanesulphonic acid or perchloric acid);
- 25 in the presence of a suitable solvent (such as e.g. acetonitrile or 1,4-dioxane); optionally in the presence of an additive (such as e.g. sand) and at ambient temperature or reduced temperature.

6

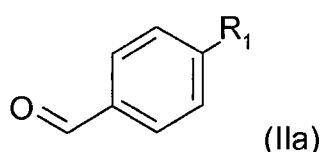
Compounds of formula (I) may also be prepared by reaction of the compound of formula (IV) wherein R_2 and R_3 are defined as formyl, with a suitable aldehyde of formula (IIa) or with a suitable aldehyde equivalent of formula (IIb) by methods known in the literature (e.g. WO2005/028495).

5

The compounds of formula (IV) wherein R_2 and R_3 are defined as formyl, may be prepared by the reaction of compounds of formula (III) by methods known in the literature (e.g. WO2005/028495).

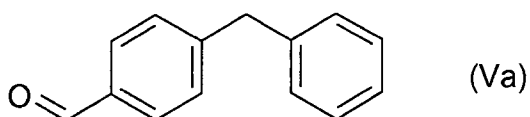
10 The compound of formula (III) is commercially available.

According to the present invention, a "suitable aldehyde" means an aldehyde of formula (IIa):

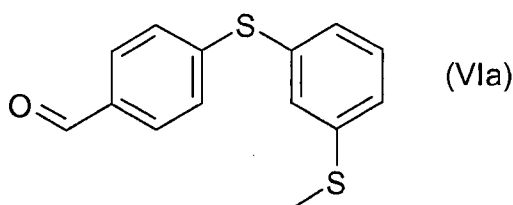


15 wherein R_1 is as previously defined for the compounds of formula (I). In other words, the suitable aldehyde according to the present invention is selected from the group consisting of:

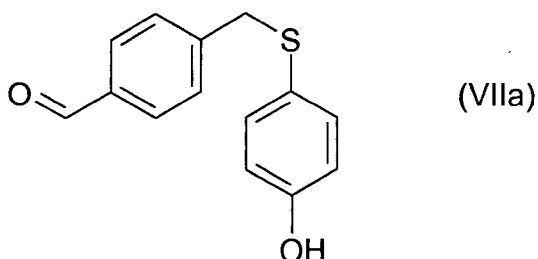
4-Benzylbenzaldehyde of formula (Va):



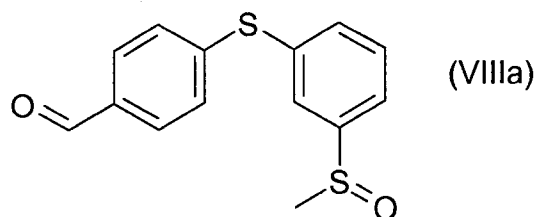
20 4-[[3-(Methylthio)phenyl]thio]benzaldehyde of formula (VIa):



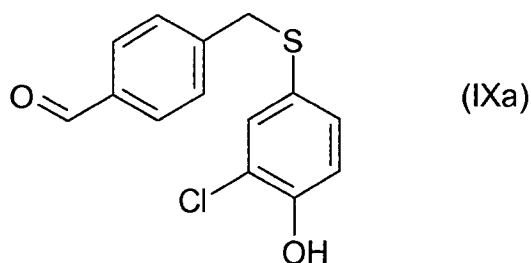
4-[[[4-Hydroxyphenyl]thio]methyl]benzaldehyde of formula (VIIa):



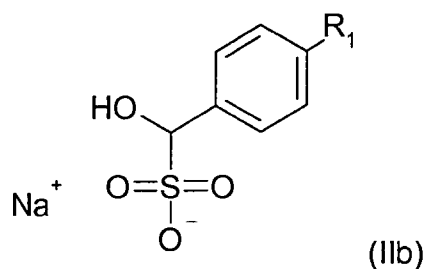
4-[[3-(Methylsulphinyl)phenyl]thio]benzaldehyde of formula (VIIIa):



or 4-[[[3-chloro-4-hydroxyphenyl]thio]methyl]benzaldehyde of formula (IXa):

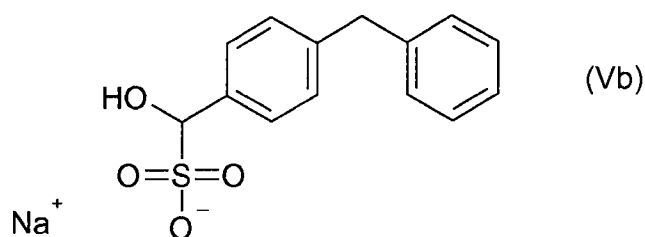


Alternatively, a "suitable aldehyde equivalent" means a compound of formula (IIb):

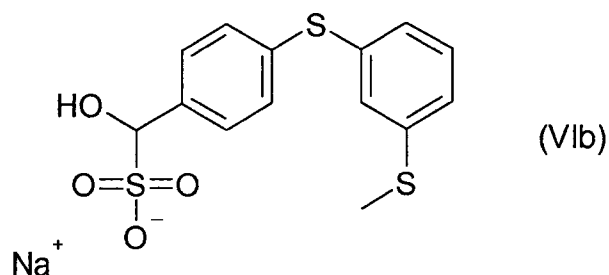


which may also be referred to as a "bisulfite adduct", wherein R₁ is as previously defined for the compounds of formula (I). In other words, the suitable aldehyde equivalent according to the present invention is selected from the group consisting of:

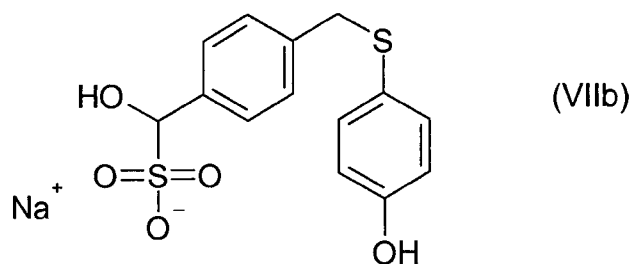
Sodium hydroxyl(benzylphenyl)methanesulfonate of formula (Vb):



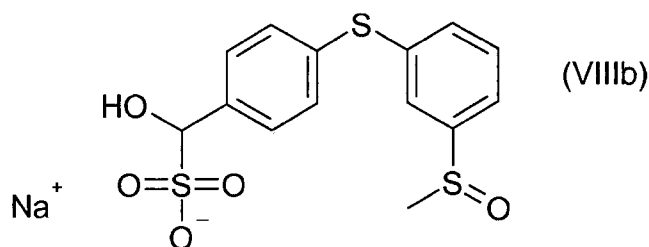
Sodium hydroxy(4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]phenyl)methanesulfonate (VIb):



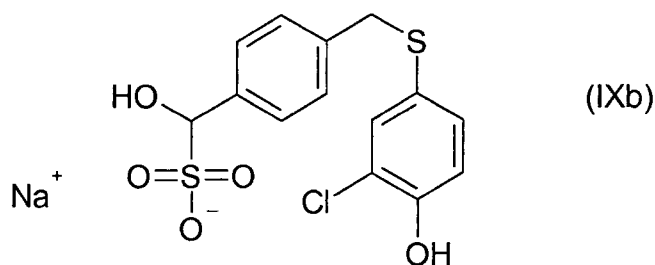
Sodium hydroxy(4-[[4-(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl)methanesulfonate of formula (VIIb):



5 Sodium hydroxy(4-[[4-(methylsulfinyl)phenyl]thio]phenyl)methanesulfonate of formula (VIIIb):



or Sodium (4-[[[3-chloro-4-hydroxyphenyl]thio]methyl]phenyl)(hydroxy) methanesulfonate of formula (IXb):



The above mentioned aldehydes or aldehyde equivalents are either commercially available or may be easily prepared according to conventional procedures well known to the skilled person.

For some of the steps of the here above described process of preparation of the compounds of formula (I), it may be necessary to protect potential reactive functions that are not wished to react, and to cleave said protecting groups in consequence. In such a case, any compatible protecting radical can be used. In particular methods of protection and deprotection such as those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the examples and preparations hereto.

Also, the compounds of formula (I) as well as intermediate for the preparation thereof can be purified according to various well-known methods, such as for example crystallization or chromatography.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the base salts thereof. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) may also eventually include the acid salts thereof. Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterized by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterized by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention and salts thereof may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, or $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to the compounds of the invention include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of the invention are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or

onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include:

- (i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ → -CH₂OH);
- (ii) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph → -PhOH); and
- (iii) where the compound of formula (I) contains a sulfide, a sulfoxide derivative thereof (-SPh → -S(O)Ph).

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible *via* a low

energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar

amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

73

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

5

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

10 The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, *etc.*, in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

15 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

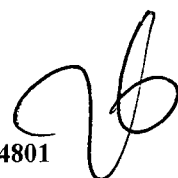
20

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention such as for example diluents, carriers and adjuvants. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

25

30 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

35



The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

5

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

10

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

15

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

20

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

25

30

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose

35

and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

5

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

10

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

15

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

20

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

25

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

30

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

35

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaible thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-

modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of multiparticulate beads.

- 10 The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

- 15 Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

- 20 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

- 25 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 30 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

- 35 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral

29

administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

5

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

10

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

15

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

25

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol.

30

Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder

31

mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of formula (I) according to the present invention are particularly suitable for nasal, inhaled and topical administration.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the

scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for co-administration of the compositions.

5 Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

10

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may
15 be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001 mg to 5000 mg, preferably in the range of 0.01 mg to 1000 mg, depending, of course, on the mode of administration. For example, oral
20 administration or intravenous, intramuscular, intra-articular or peri-articular administration may require a total daily dose of from 0.01 mg to 1000 mg, preferably from 0.01 mg to 100 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

25

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60 kg to 70 kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

30

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

35

The compounds of formula (I) have the ability to interact with glucocorticoid receptor and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the glucocorticoid receptor plays in the physiology of all mammals.

34

Thus the invention relates to the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment or the prevention of diseases, disorders, and conditions in which the glucocorticoid receptor is involved. The invention further relates to the use of the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the glucocorticoid receptor is involved. The invention also further relates to a method of treatment of a mammal, including a human being, with a glucocorticoid receptor agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

Examples of such diseases, disorders, and conditions include skin diseases such as eczema, psoriasis, dermatitis, pruritis and hypersensitivity reactions; inflammatory conditions of the nose, throat and lungs such as rhinitis, sinusitis, asthma, nasal polyps, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and fibrosis; inflammatory diseases of the intestine such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis; auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis; multiple sclerosis and disseminated lupus erythematosus; ocular conditions, such as non-infected inflammation (conjunctivitis). The compounds may also have application in cancer (e.g. gliomas and prostate cancer), acquired immuno-deficiency syndrome, osteoarthritis, septic shock, graft rejection, emphysema (especially by patients having COPD), post-ischaemic lesions, pulmonary hypertension, acute respiratory distress syndrome, prevention of restenosis after coronary angioplasty, Stevens-Johnson syndrome, HELLP syndrome (a variant form of severe pre-eclampsia), pneumonia, chronic active hepatitis, haematological disorders, renal disease, and acute spinal cord injury.

More specifically, the compounds according to the present invention are useful for the treatment of skin diseases such as eczema, psoriasis, dermatitis, pruritis and hypersensitivity reactions; inflammatory conditions of the nose, throat and lungs such as rhinitis, sinusitis, asthma, nasal polyps, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and fibrosis; inflammatory diseases of the intestine such as inflammatory bowel



disease, Crohn's disease and ulcerative colitis; and auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis; and ocular conditions, such as conjunctivitis.

More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- skin diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular eczema, psoriasis, allergic dermatitis, neurodermatitis, pruritis and hypersensitivity reactions;
- eye conditions, such as non-infected ocular inflammation (conjunctivitis);
- seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis or sinusitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular sinusitis that is a member selected from the group consisting of purulent or nonpurulent sinusitis, acute or chronic sinusitis and ethmoid, frontal, maxillary, or sphenoid sinusitis;
- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis;
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension;
- nasal polyps of whatever type, etiology, or pathogenesis;



- fibrosis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular pulmonary fibrosis associated with inflammatory airway disease;
- inflammatory diseases of the intestine of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular ulcerative colitis and Crohn's disease;
- 5 • auto-immune diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and disseminated lupus erythematosus,

Even more specifically, the compounds according to the present invention are more specifically useful for the treatment of asthma, COPD, allergic rhinitis, nasal polyps,
10 Crohn's disease, eczema, and psoriasis.

According to another embodiment of the present invention, the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, can also be used as a combination with one or
15 more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of pathophysiologically-relevant disease processes including, but not limited to (i) bronchoconstriction, (ii) inflammation, (iii) allergy, (iv) tissue destruction, (v) signs and symptoms such as breathlessness, cough. The second and more additional therapeutic agents may also
20 be a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, or one or more glucocorticoid receptor agonists known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

25 As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the compounds of the invention and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following:

- simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (I) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such
30 components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
- substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (I) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms

which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,

- sequential administration of such combination compound(s) of formula (I) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
- sequential administration of such combination of compound(s) of formula (I) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,

where each part may be administered by either the same or different route.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, include, but are by no means limited to:

- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Inhibitors of leukotriene C4 synthase,
- (d) Histamine receptor antagonists including H₁, H₃ and H₄ antagonists,
- (e) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- (f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
- (g) Theophylline,
- (h) Sodium cromoglycate,
- (i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
- (j) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase such as hPGDS,

38

- (k) Muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,
- (l) β 2-adrenoceptor agonists;
- (m) Monoclonal antibodies active against endogenous proinflammatory entities such as e.g. IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A, GM-CSF and their receptors,
- 5 (n) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (o) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (p) Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists,
- (q) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine,
- 10 (r) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs) such as e.g. MMP9 and MMP12,
- (s) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (t) Protease inhibitors such as elastase inhibitors, in particular neutrophil elastase inhibitors,
- (u) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists,
- 15 (v) Inhibitors of urokinase,
- (w) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists,
- (x) Modulators of the NF κ B pathway, such as IKK inhibitors,
- (y) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinases, JAK kinases, syk kinase, EGFR, MK-2, fyn kinases or ITK,
- 20 (z) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (aa) Agents, which enhance or re-sensitise responses to inhaled corticosteroids, such as e.g. macolide analogues and inhibitors of PI3K δ or AKT1,2,3,
- (bb) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract,
- 25 (cc) HDAC activators,
- (dd) CXCR1, CXCR2 and CXCR3 antagonists,
- (ee) Integrin antagonists,
- (ff) Chemokines and chemokine receptor antagonists,
- (gg) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC)
- 30 inhibitors,
- (hh) CRAC ion channel blockers or CRAC inhibitors,
- (ii) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists,
- (jj) P2X7 antagonists,
- (kk) Inhibitors of VAP1,
- 35 (ll) Inhibitors of thromboxane,

99

(mm) Niacin, and

(nn) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

According to the present invention, the combination of the compounds of formula (I) with:

- muscarinic M3 receptor agonists or anticholinergic agents including e.g. ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, trospium salts, acridinium salts, perenzepine, and telenzepine,

- β 2-adrenoceptor agonists including e.g. ephedrine, adrenaline, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetharine, tolbuterol, carmoterol, albuterol, terbutaline, bambuterol, fenoterol, salbutamol, tulobuterol formoterol, salmeterol, and the agonists described in WO 05/080313, WO 05/080324, WO 05/092840 and WO2007/010356;

- PDE4 inhibitors, in particular inhaled PDE4 inhibitors,

- Theophylline,

- Histaminic receptor antagonists including H1 and H3 antagonists, e.g. loratadine and methapyrilene; or

- adenosine A2a receptor agonists, e.g. those described in WO01/94368

is preferred.

According to a preferred aspect, the compounds of the present invention may be combined with another therapeutic agent selected from β 2-adrenoceptor agonists and anticholinergic agents. Another preferred aspect includes the triple combination of a compound according to the present invention together with a β 2-adrenoceptor agonist and an anticholinergic agent.

The following non-limiting examples illustrate the invention:

FIGURES

Figure 1/6: DSC thermogram of Example 1

Figure 2/6: PXRD Pattern of Example 1

Figure 3/6: DSC Thermogram for Example 2

Figure 4/6: PXRD Pattern of Example 2

Figure 5/6: DSC thermogram of Example 5

Figure 6/6: PXRD pattern of Example 5

PROTOCOLS

- 5 For all examples below, the following experimental conditions were used:

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- 10 Differential Scanning Calorimetry was performed using a TA Instrument Q1000 DSC in aluminium pans with lids. Approximately 3 mg of the samples were heated at 20°C per minute over ranges of 10°C to 250°C or 10°C to 300°C or 20°C to 300°C depending on the samples, with a nitrogen gas purge.

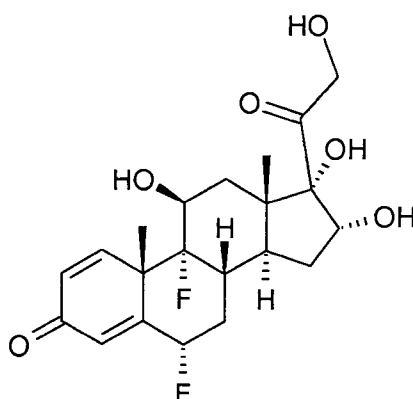
Powder X-ray diffraction method (PXRD)

- 15 The powder X-ray diffraction pattern was determined using a Bruker-AXS Ltd. D4 powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slit, and a PSD Vantec-1 detector. The sample was prepared for analysis by mounting on a low background cavity silicon wafer specimen mount. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha₁ X-rays (wavelength = 1.5406 Ångstroms) with the X-ray tube operated at 20 40kV/35mA. The analyses were performed with the goniometer running in continuous mode set for a 0.2 second count per 0.018° step over a two theta range of 2° to 55°.

EXAMPLES

Preparation 1

- 25 (6α,11β,16α)-6,9-Difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione



(4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-

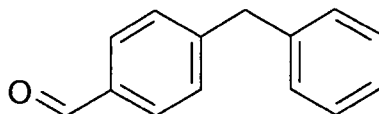
d][1,3]dioxol-2-one (10.3 g, 22.76 mmol – commercially available) was suspended in 48% aqueous hydrofluoroboric acid (100 mL) and the resulting suspension stirred at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen for 7 hours. The suspension was then diluted with water (200 mL), filtered and the solid washed with water (500 mL). The solid cake was suspended in methanol (200 mL) and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was suspended in tert-butyl-methyl ether (150 mL), filtered and washed with tert-butyl methyl ether (200 mL) to yield the title compound as a white solid, 95 % yield, 8.9 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.82 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.31-1.51 (m, 3H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.51-5.69 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 411 [M-H]⁻

Preparation 2

4-Benzylbenzaldehyde



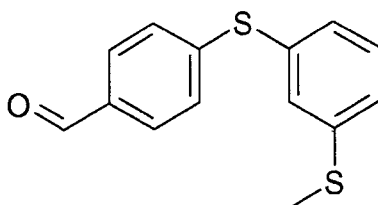
Benzyl bromide (41 g, 240 mmol), 4-formylbenzeneboronic acid (28 g, 186.7 mmol), palladium tetrakis triphenyl phosphine (7.9 g, 6.84 mmol) and potassium carbonate (84.7 g, 613 mmol) were combined in tetrahydrofuran (620 mL) and heated at 80°C under nitrogen for 8 hours. The resulting suspension was allowed to cool to ambient temperature and stirred overnight. The reaction mixture was poured into 10% citric acid (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3-fold 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL) and dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:heptane, (0:1 changing to 1:5, by volume) to give the title compound as a colourless oil, 83 % yield, 30.45 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.06 (s, 2H), 7.38-7.17 (m, 7H), 7.83-7.79 (m, 2H), 9.97 (s, 1H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 197 [M+H]⁺

Preparation 3

4-{[3-(Methylthio)phenyl]thio}benzaldehyde



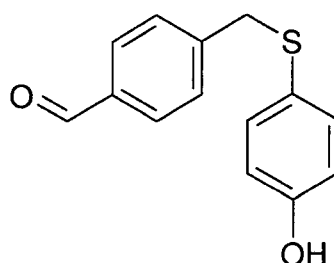
A solution of 3-(methylthio)benzenethiol (19.9 g, 127.3 mmol), prepared as indicated in Rumpf, P., Bull. soc. chim. (1940), 7, pp. 632-4, in acetonitrile (60mL) was treated with 4-fluorobenzaldehyde (13.4 mL, 127 mmol) followed by potassium carbonate (19.4 g, 140 mmol). After stirring at ambient temperature for 18 hours the suspension was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (3-fold 300 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2-fold 100 mL) and dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to give a colourless oil. The crude oil was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with heptane:ethyl acetate (1:0 changing to 9:1, by volume) to give the title compound as a colourless oil, 33 % yield, 10.8 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.73-7.75 (d, 2H) ppm.

LRMS (API): m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparation 4

4-[[4-(4-Hydroxyphenyl)thio]methyl]benzaldehyde



A solution of 4-bromomethylbenzaldehyde (0.3 g, 1.5 mmol) and 4-hydroxythiophenol (0.2 g, 1.5 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was degassed and treated with triethylamine (0.44 mL, 3.11 mmol). After stirring for 1 day the mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2-fold 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with heptane:ethyl acetate (9:1 changing to 0:1, by volume) to give the title compound as a solid, 62 % yield, 220 mg.

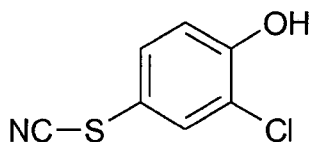
43

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.01 (s, 2H), 6.66 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.93 (s, 1H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 243 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5 Preparation 5

3-chloro-4-hydroxyphenyl thiocyanate



Trimethylsilyl isothiocyanate (24.5 g, 187 mmol) in hexafluoroisopropanol (10mL) was added dropwise to an ice cold solution of 2-chlorophenol in hexafluoroisopropanol (30 mL). The reaction mixture was stirred for 10 minutes and then [Bis (trifluoroacetoxy)iodo]benzene (60.2 g, 140 mmol) was added dropwise maintaining the internal temperature below 5°C. After completion of the addition the reaction mixture was stirred for 4 hours at 5-10°C, and then concentrated *in vacuo* affording a yellow solid. This was taken up in dichloromethane (100 mL) and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* affording a yellow oil which was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:heptane (3:7 changing to 0:1 by volume) giving the product as a yellow solid, 30% yield, 5.2g.

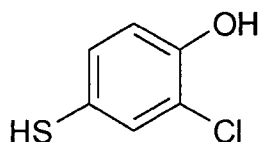
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.99 (bs, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.59 (s, 1H).

LRMS (ESI): m/z 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Alternatively, 3-chloro-4-hydroxyphenyl thiocyanate was prepared as follows:

A solution of bromine (0.40 mL, 7.78 mmol) in acetic acid (0.80 mL) was added dropwise to a suspension of 2-chlorophenol (1.00g, 7.78 mmol) and sodium thiocyanate (2.27g, 28.0 mmol) in acetic acid (6 mL). The internal temperature was kept between 16°C and 25°C during the addition. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. 30 mL of water and 30 mL of ethyl acetate were then added to the reaction mixture and it was filtered through a pad of celite[®]. The layers were separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (2-fold 30 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo* affording an orange semisolid. This was taken up in 50 mL ethyl acetate and filtered through a second pad of celite[®] affording 1.31g dark orange oil. This material was used in preparation 6 without further purification.

114

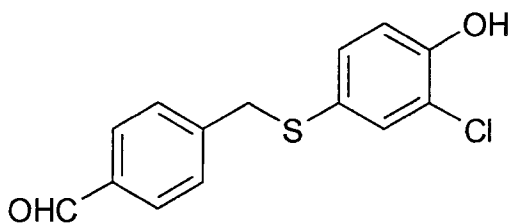
Preparation 62-chloro-4-mercaptophenol

5

Lithium aluminium hydride (as a 1M solution in tetrahydrofuran, 71.0 ml, 71.0 mmol) was added dropwise to an ice cold solution of 3-chloro-4-hydroxyphenyl thiocyanate (4.20 g, 22.6 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) under nitrogen. The reaction mixture was stirred and allowed to warm to room temperature over 5 hours. The mixture was cooled to 5°C and quenched with a 1:1 mixture of tetrahydrofuran:water until no more gas evolution was seen. 1N hydrochloric acid solution in water (30 mL) was then added, and the mixture extracted with ethyl acetate (2-fold 70 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* affording a colourless crystalline solid, 100% yield, 3.60g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.42 (s, 1H), 5.67, (bs, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.33 (s, 1H).

LRMS (ESI): m/z 161 [M+H]⁺

Preparation 74-[[[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)thio]methyl]benzaldehyde

Triethylamine (5.0 mL, 35.9 mmol) was added dropwise to a solution of 2-chloro-4-mercaptophenol (3.60 g, 22.4 mmol) and 4-bromomethyl benzaldehyde (3.93 g, 19.7 mmol) in dioxane (150 mL) at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Water (100 mL) was added to the reaction mixture and it was then partitioned with ethyl acetate and brine (200 mL each). The aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* affording a yellow

yfs

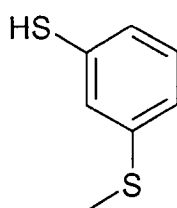
solid. This was purified by trituration with acetonitrile (5 mL/g) for 30 minutes. After filtration this afforded a light yellow solid as the pure product, 84% yield, 5.27 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.96 (s, 2H), 5.55 (bs, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).

5 LRMS (ESI): m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparation 8

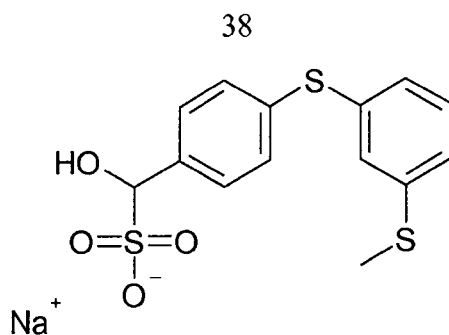
3-(Methylthio)benzenethiol



- 10 A solution of benzene-1,3-dithiol (50 g, 0.351 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (375 mL, 0.351 mmol) was treated with dimethylsulfate (33.3 mL, 0.351 mol) followed by 2-methyltetrahydrofuran (25 mL, used as line wash). The resulting solution was cooled to between 0°C and 5 °C and sodium hydroxide (2M aqueous solution, 210.6 mL) was added drop wise maintaining the temperature of the reaction mixture below 15°C
- 15 followed by 2-methyltetrahydrofuran (25 mL, used as line wash) and heated under nitrogen to 50 °C for 4 hours. After cooling to ambient temperature the resulting solution was treated with *tert*-butylmethylether (500 mL) and the phases were separated. The organic phase was extracted with sodium hydroxide (2 M aqueous solution, 250 mL) and the combined aqueous phases were cooled to 10°C and hydrochloric acid (6M aqueous solution, 500 mL) was added whilst maintaining the temperature of the mixture below 25 °C. The resulting solution was extracted with *tert*-butylmethylether (2-fold 250 mL) and the combined organic phases were washed with water (500 mL) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil, 78% yield, 42.9 g.
- 20 This material was found to be identical by HPLC to material prepared by the method of Rumpf (Bull. soc. chim. (1940), 7, pp. 632-4).
- 25

Preparation 9

Sodium hydroxy(4-{[3-(methylthio)phenyl]thio}phenyl)methanesulfonate

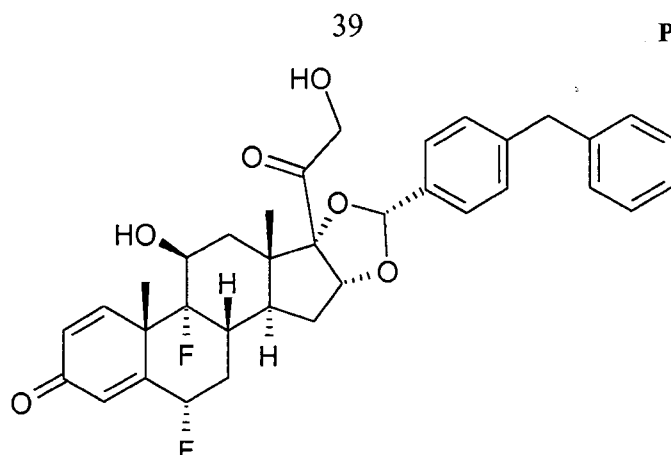


A solution of 3-(methylthio)benzenethiol as prepared in Preparation 8 (290 g, 1.856 mol) in acetonitrile (3 L) was sparged with nitrogen for 1 hour and then treated with 4-fluorobenzaldehyde (196 mL, 1.856 mol) followed by acetonitrile (150 mL, used as a line wash). The resulting solution was treated with 1,1',3,3'-tetramethylguanidine (256 mL, 2.04 mol) followed by acetonitrile (150 mL used as a line wash) and heated to 50°C under nitrogen for 16 hours. The resulting solution was allowed to cool to ambient temperature and diluted with ethyl acetate (3 L) and washed with hydrochloric acid (2M aqueous solution, 1.5 L) and sodium bicarbonate (1 M aqueous solution, 3 L) and brine (half saturated, 1.5 L). The resulting solution was concentrated by distillation at atmospheric pressure to a volume of 2 L and diluted with acetonitrile (3 L). the resulting solution was concentrated by distillation at atmospheric pressure to a volume of 2 L and diluted with acetonitrile (3 L) and concentrated by distillation at atmospheric pressure to a final volume of 3 L. The resulting solution was cooled to ambient temperature and treated with a solution of sodium metabisulfite (377 g, 1.982 mol) in water (3 L). After stirring at ambient temperature for 48 hours the resulting suspension was filtered and the solid collected was washed with water (2-fold 2.5 L) and acetonitrile (2-fold 2.5 L). The solid was suspended in acetonitrile (2 L) and stirred at ambient temperature for 18 hours after which time the suspension was filtered and the solid was washed with acetonitrile (2-fold 1 L) and dried *in vacuo* at 50 °C to give the title compound as a white solid, 55% yield, 368.7 g.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.41 (s, 3H), 4.97 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.98 (m, H), 7.12 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.46 (d, 2H) ppm.

Example 1

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-Benzylphenyl)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one



(4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho-[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one (8 g, 18 mmol) and 4-Benzylbenzaldehyde as obtained in Preparation 2 (10.4 g, 53 mmol) was added to an ice cold stirred suspension of sand (80 g) in toluene (80 mL). 70% aqueous perchloric acid (4 mL, 70 mmol) was added drop wise over 5 minutes and then the solution stirred at ambient temperature for 21 hours. Saturated sodium bicarbonate solution (100 mL) was added to the reaction mixture, followed by ethyl acetate (100 mL) and the solution stirred and then filtered.

The sand was washed with saturated sodium bicarbonate solution (50 mL), and then ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2-fold 50 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (100 mL) and dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The resulting viscous yellow oil (10 g) was diluted with DCM:ethyl acetate (9:1, by volume), which resulted in precipitation of solid material which was collected by filtration. After drying, the material was recrystallised from ethyl acetate: heptane (4:1, by volume) to afford white crystalline material, 44% yield, 4.36g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.82 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 5.02 (t, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.51-5.69 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.10-7.24 (m, 8H), 7.29-7.32 (m, 2H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 591 [M+H]⁺

A sample of 1.960 mg was analysed by differential scanning calorimetry (DSC) with a ramp from 10°C to 300°C at 20°C/min. The DSC thermogram obtained is shown in Figure 1 with a flat baseline and a sharp endotherm corresponding to the melt at 250.6°C.

98

The crystalline form produced by the process described above also has the characteristics shown in the corresponding Powder X-ray diffraction pattern of Figure 2.

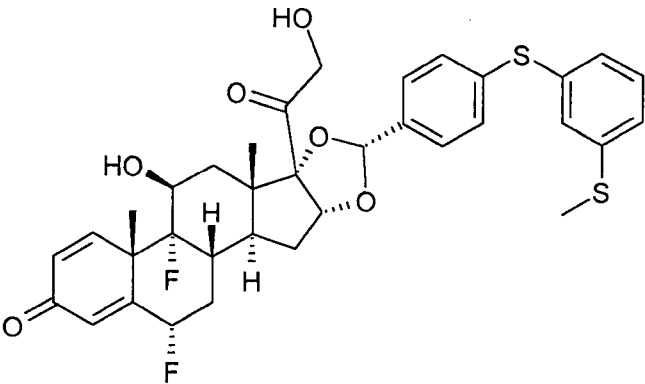
The main characteristic peaks are at 8.0, 16.0, 16.9, 24.0 and 24.2 degrees 2-theta ± 0.1 degrees 2-theta and are further given in table 1.

Table 1: Characteristic PXRD peaks for Example 1

Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)	Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)
6.6	2.4	23.5	3.2
8.0	83.6	24.0	16.7
9.6	4.0	24.2	25.1
11.2	6.9	25.1	3.7
12.7	1.6	25.5	2.4
13.4	3.6	26.6	3.9
14.4	1.4	27.0	3.9
15.6	6.8	28.6	3.2
16.0	100.0	30.3	3.7
16.9	13.8	30.8	3.4
17.1	8.2	31.0	4.5
17.7	5.0	32.2	3.0
19.2	11.4	32.9	4.1
20.1	4.2	36.3	2.0
20.8	3.3	37.0	2.3
22.1	2.7		

Example 2

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-{[3-(methylthio)phenyl]thio}phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one



49

A suspension of (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione as obtained in Preparation 1 (6.6 g, 16 mmol) and 4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]benzaldehyde as obtained in Preparation 3 (4.5 g, 17.28 mmol) in 1,4-dioxane (70 mL) was treated with magnesium sulphate (10 g, 83.1 mmol). The suspension was cooled in a water bath and trifluoromethanesulphonic acid (7.5 mL, 82 mmol) was added. After stirring at room temperature for 24 hours the mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (2-fold 200 mL). The combined organic extracts were washed with water (200 mL) and brine (2-fold 150 mL) and dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The crude gum was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with heptane:tert-butyl methyl ether (4:1 changing to 1:0, by volume) then with heptane:ethyl acetate (3:7 changing to 0:1, by volume) to give a yellow foam. Further flash column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (4:1 changing to 2:3, by volume) gave a yellow solid. This solid was recrystallised from 2-butanone and then from acetonitrile to give the title compound as a white solid, 18 % yield, 1.93 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.85 (s, 3H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.14-2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 4.49-4.55 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.09 (t, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.50-5.51 (m, 1H), 5.54-5.79 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.31-7.33 (d, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 655 [M+H]⁺

Alternatively, the title compound was prepared as follows:

A suspension of (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione as obtained in Preparation 1 (434 g, 1.050 mol) and magnesium sulphate (417 g, 3.47 mol) in acetonitrile (4.34 L) was stirred under nitrogen for 18 hours. Sodium hydroxy(4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]phenyl)methanesulfonate as obtained in preparation 9 (460 g, 1.26 mol) was added and the resulting suspension was treated with trifluoromethanesulphonic acid (443 mL, 5.01 mmol) whilst maintaining the temperature of the mixture below 24 °C. After stirring at ambient temperature for 75 minutes the mixture was treated with n-butyl acetate (4.4 L) and water (4.4 L) and transferred to a separator, using further n-butyl acetate (400 mL) as a line wash. The phases were separated and the organic phase was washed with water (4.4 L) and washed with sodium hydrogen carbonate (10% aqueous solution, 2-fold 2.2 L) and

30

washed with water (2.2 L). The resulting suspension was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to remove 4.26 L of solvent. The residue was allowed to cool to 35 °C and treated with 2-butanone (4 L) and allowed to cool to ambient temperature and stirred for 18 hours. The resulting suspension was filtered and the solid was washed with 2-butanone (2-fold 2 L). The solid was suspended in ethanol (denatured with 2-butanone, 8 L) and heated to reflux for 10 minutes and allowed to cool to ambient temperature. The resulting suspension was filtered and the solid was washed with ethanol (denatured with 2-butanone, 2-fold 2 L) and acetonitrile (900 mL). The solid was suspended in acetonitrile (2.6 L) and heated to reflux and treated with acetonitrile (1.3L) and concentrated by distillation at atmospheric pressure remove 2.7 L of solvent. The resulting suspension was treated with acetonitrile (1.75 L) and heated to reflux and was allowed to cool to ambient temperature. The resulting suspension was filtered and the solid was washed with acetonitrile (2-fold 450 mL) and dried *in vacuo* at 40 °C to give the title compound as a white solid, 37% yield, 307.3 g.

The compound thus obtained was identical as the compound obtained by previous method.

A sample of 2.847 mg of product obtained according to the 1st method as here above described was analysed by differential scanning calorimetry (DSC) with a ramp from 10 to 300°C at 20°C/min. A first endothermic event has been observed at 114.5°C which is likely to correspond to an impurity. The melt is observed at 184.8°C. The corresponding thermogram is shown in Figure 3.

The crystalline form produced by the process described above also has the characteristics shown in the corresponding Powder X-ray diffraction pattern of Figure 4. The main characteristic peaks are at 10.0, 16.5, 17.0, 20.0 and 25.5 degrees 2-theta $\pm$ 0.1 degrees 2-theta and are further given in table 2 below.

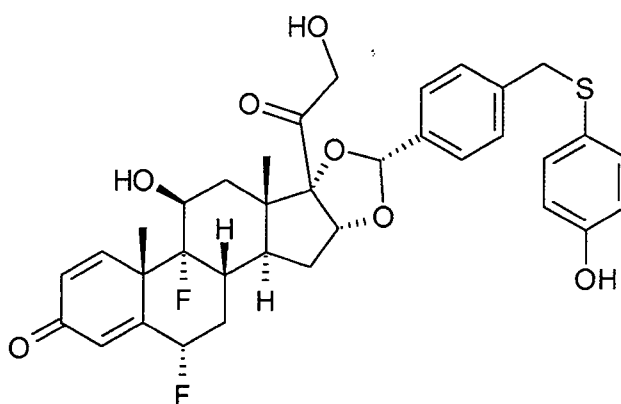
sl

Table 2: Characteristic PXRD peaks for Example 2

Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)	Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)
8.5	9.1	21.9	20.0
10.0	98.2	23.2	14.6
12.1	8.9	23.8	30.6
12.9	9.5	24.2	9.8
13.7	19.1	25.5	43.8
14.5	13.0	26.0	12.7
16.0	11.4	27.3	13.7
16.5	70.7	27.7	15.4
17.0	100.0	30.2	20.1
17.7	22.2	30.3	22.1
19.5	24.3	31.7	10.6
20.0	68.3	34.2	14.4
20.4	10.1	34.6	12.1

Example 3

- 5 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-8-(4-[[4-(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]phenyl)-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one



- 10 A suspension of (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione as obtained in Preparation 1 (99.8 mg, 0.24 mmol) and 4-[[4-(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]benzaldehyde as obtained in Preparation 4 (148 mg, 0.61 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) was treated with dried magnesium sulphate (430 mg, 3.57 mmol) and trifluoromethanesulphonic acid (43 μ L, 0.49 mmol). After stirring for one day
- 15 the reaction mixture was filtered and the solid collected was washed with ethyl acetate (20 mL). The combined filtrates were poured into water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3-fold 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50

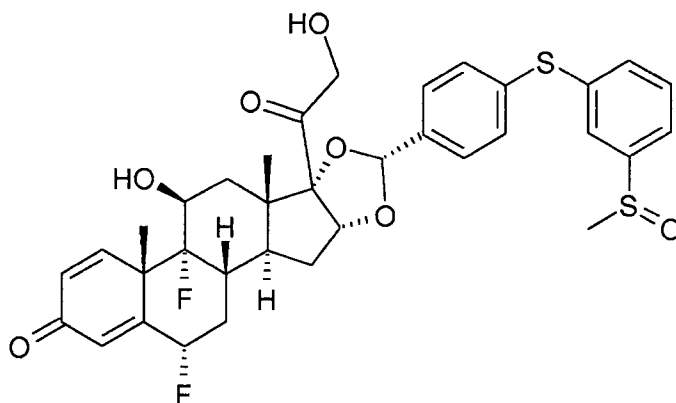
52

mL) and dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with heptane:ethyl acetate (3:1 changing to 0:1, by volume) to give the title compound as a white solid, 14 % yield, 21 mg.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.85 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 4.50 (dd, 1H), 4.94 (d, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.55-5.71 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 9.48 (s, 1H) ppm.
- 10 LRMS (ESI): m/z 639 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 4

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-{[3-(methylsulfinyl)phenyl]thio}phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one



- (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glycoloyl- 5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-{[3-(methylthio)phenyl]thio}phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2Hnaphtho[2',1':4,5]-indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one as prepared in Example 2 (979 mg, 1.50 mmol) was suspended in hexafluoroisopropanol (6 mL, 57.0mmol) and cooled in an ice-bath before the dropwise addition of hydrogen peroxide (30% weight in water, 203 mg, 1.79 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 90 minutes. The reaction mixture was then poured into a 25% w/v aqueous solution of sodium sulphite (30 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3-fold 50 mL) and the combined organic extracts were dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with

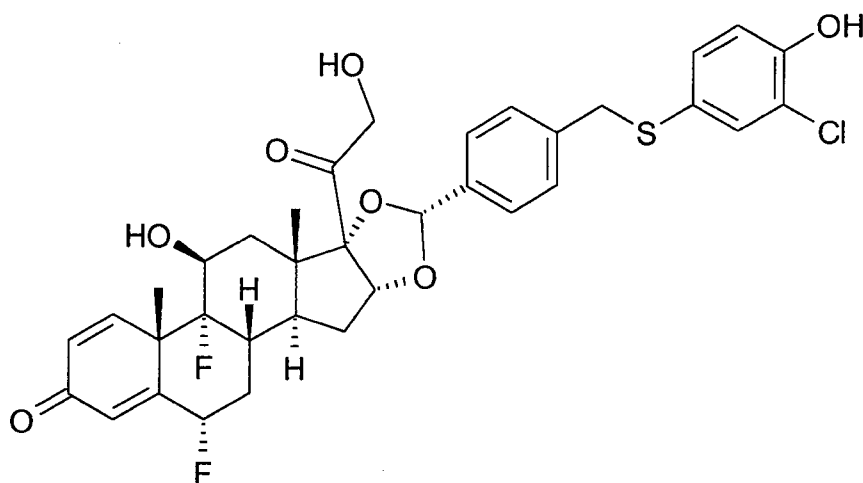
dichloromethane:methanol (9:1 by volume) to give the title compound as a white solid, 61% yield, 610 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.17-2.34 (m, 2H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.53-5.54 (m, 1H), 5.58-5.78 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41-7.48 (m, 5H), 7.54-7.64 (m, 3H) ppm.

LRMS (ESI): m/z 671 [M+H]⁺

Example 5

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)thio]methyl)phenyl)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one



Trifluoromethanesulfonic acid (4.76 mL, 53.8 mmol) was added dropwise to an ice cold suspension of 4-[(3-chloro-4-hydroxyphenyl)thio]methyl benzaldehyde as obtained in Preparation 7 (5.25 g, 18.8 mmol),

(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione as obtained in Preparation 1 (7.40 g, 17.9 mmol) and magnesium sulfate (6.82 g, 53.8 mmol) in acetonitrile (80 mL) under nitrogen. The reaction mixture was stirred at 5-10°C for 4 hours then poured onto ice water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3-fold 150 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* affording a brown foam. This was purified by flash column chromatography (silica gel) eluting with dichloromethane:methanol (100:0 changing to 90:10 by volume) to afford an orange foam. This was further purified by flash column chromatography

SY

(silica gel) eluting with dichloromethane:methanol (100:0 changing to 90:10 by volume) to afford a yellow foam (6.0 g). This was taken up in hot ethyl acetate and seeded to induce precipitation. The solid was filtered and dried affording 1.18g pale yellow solid. The mother liquors were evaporated, re-taken up in ethyl acetate and seeded to produce a second crop of 1.46g. This was repeated a third time to yield a final crop of 2.40g. All three batches were combined and triturated in hot ethyl acetate, filtered and dried affording 3.5g of pale yellow solid, 27% yield.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 2H), 2.55-2.72 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.50-5.53 (m, 1H), 5.55-5.61 (m, 1/2H), 5.68-5.74 (m, 1/2H), 6.13 (s, 1H), 6.27-6.32 (m, 1H), 6.85-6.88 (s, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 1H), 10.28 (bs, 1H).

LRMS (ESI): m/z 673 [M]

- 15 A sample of 2.769 mg was analysed by differential scanning calorimetry (DSC) with a ramp from 10°C to 300°C at 20°C/min. The DSC thermogram obtained is shown in Figure 5 with a flat baseline and a sharp endotherm corresponding to the melt, peaking at 255°C.
- 20 The crystalline form produced by the process described above also has the characteristics shown in the corresponding Powder X-ray diffraction pattern of Figure 6. The main characteristic peaks are at 14.1, 16.6, 20.0, 21.8 and 25.2 degrees 2-theta ± 0.1 degrees 2-theta and are further given in table 3 below.

SS

Table 3: Characteristic PXRD peaks for Example 5

Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)	Angle 2-Theta (°± 0.1)	Intensity (%)
11.9	37.4	27.3	22.9
14.1	100.0	27.6	19.4
15.3	10.8	28.3	12.0
15.5	32.0	28.6	12.2
16.6	88.7	29.9	15.4
18.3	39.5	30.1	31.9
20.0	57.6	30.3	26.4
20.3	18.8	30.8	22.1
21.4	14.5	31.8	12.9
21.8	49.3	33.4	10.3
22.4	30.4	33.6	12.2
22.6	33.1	35.8	15.1
23.1	42.4	36.5	11.7
24.5	27.0	38.2	12.9
25.2	70.8	38.9	15.4
25.4	20.1	40.3	12.4
26.8	30.8		

Example 6: In Vitro Pharmacological Activity

5 The pharmacological activity of the compounds of formula (I) was assessed in *in vitro* assays of glucocorticoid agonist activity and in human blood and isolated leukocyte TNF-α release assays which are predictive of anti-inflammatory activity *in vivo*.

10 Glucococorticoid receptor (GR) agonist potency was determined in the human chondrosarcoma cell-line SW1353 stably transfected with an MMTV-luciferase reporter construct. SW1353 naturally expresses human GR, which on binding a glucocorticoid agonist activates glucocorticoid response elements within the MMTV promoter, driving expression of the luciferase gene.

15 Frozen SW1353 cells were revived in DMEM medium, without sodium pyruvate or phenol red, supplemented with 2 mM L-glutamine, 1 µg/ml insulin, 2 mg/ml lactalbumin hydrosylate and 0.5 µg/ml ascorbate. Cells were seeded at approximately 5000 cells/well (35 µl/well) in 384-well clear bottom, tissue culture treated plates. Steroid dose-response dilutions were prepared in steroid diluent (PBS containing 2.5 % (v/v) 20 DMSO and 0.0 5% (v/v) pluronic detergent) and 5 µl added to each well. The volume was made up to 50 µl per well with steroid diluent. Positive control wells contained 1 µM

56

dexamethasone. Plates were incubated for approximately 18 hours at 37°C in an air/5 % CO₂ atmosphere in a humidified incubator before Britelite reagent (10 µl; Perkin-Elmer) was added to each well. Each plate was incubated for 2 minutes in the dark and luminescence quantified using a LJL Biosystems Analyst luminometer. Data for test compounds (expressed as percentage of the dexamethasone positive control) were used to construct dose response curves from which EC₅₀ values were estimated. The following data have been obtained:

Example No.	GR agonist EC ₅₀ (nM)
1	0.75
2	5.0
3	1.7
4	0.5
5	9.84

The anti-inflammatory activity of the compounds against human leukocytes *in vitro* was also evaluated by determining inhibition of tumour necrosis factor-α (TNF-α) release from lipopolysaccharide (LPS) stimulated human whole blood (WB) and isolated human peripheral mononuclear cells (PBMC).

Peripheral venous blood from healthy, non-medicated donors was collected using ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) as the anti-coagulant. For PBMC preparation, samples of blood were diluted 1:1 with sterile phosphate buffered saline and then separated using ACCUSPIN™ System -Histopaque®-1077 tubes (Sigma-Aldrich, St Louis, MO), centrifuged at 400g for 35 minutes. Buffy coat cells were removed into PBS, centrifuged at 200g for 10 minutes and re-suspended in PBMC assay buffer (Hanks Balanced Salt Solution, 0.28% [w/v] 4-[2-hydroxyethyl]-1-piperazineethanesulfonic acid [HEPES], 0.01% [w/v] low-endotoxin bovine serum albumin [BSA]. A differential white cell count was performed and PBMC's diluted to 1x10⁶ lymphocytes per ml in PBMC assay buffer.

Test compounds were dissolved in DMSO and diluted in PBMC assay buffer (final DMSO concentration 1 %) to cover an appropriate concentration range, e.g 0.001 nM to 10000 nM. Samples of test compound solution or vehicle (20 µl) were added into 96-well tissue culture treated plates (Corning) and PBMC (160 µl) or WB (160 µl) added to each well. The assay mixtures were incubated at 37°C for 1h in a humidified incubator

containing an atmosphere of air supplemented with 5 % CO₂ before adding LPS (20 µl of 100 ng/ml for PBMC or 1 µg/ml for WB). Plates were returned to the incubator for a further 18 hours, and then centrifuged before recovery of samples of supernatant. TNF-α in the samples was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Invitrogen kit no CHC-1754; Invitrogen Carlsbad, CA) and following the manufacturers instructions. Dose response curves were constructed from which IC₅₀ values were calculated. The following data have been obtained:

Example No.	IC ₅₀ (nM) for inhibition of TNF-α release	
	PBMC	Whole Blood
1	0.098	17
2	0.092	49
3	0.061	24
4	0.059	40
5	0.032	8.73

Example 7: In Vivo Pharmacological Activity

The pharmacological activity may be assessed in *in vivo* models of lung inflammation such as the one described below. The primary objective of this procedure was to determine the anti-inflammatory activity of the compounds of formula (I), when administered directly into the lungs via the trachea.

Test compounds were dissolved, or prepared as fine suspensions, in phosphate buffered saline containing 0.5 % (w/v) Tween-80 to provide a range of dose levels. Male CD Sprague-Dawley rats (300-450 g) were randomised to study groups of n=6 and then briefly anaesthetised in an anaesthetic chamber with 5 % Isoflurane in 3 l/min O₂. One of the test compound formulations or dose vehicle (100 µl) was injected directly into the trachea of each anaesthetised rat using a Hamilton syringe. The animals were then allowed to recover from the anaesthetic. Dependent on the study design, animals received either a single dose of compound or were treated once daily on 4 successive days. Four hours after the dosing (or 4 hours after the final dose in repeat dose studies) the rats were placed into a chamber (300x300x450mm), connected to an ultrasonic nebuliser and a small animal rodent ventilator set to the maximum tidal volume and rate (5 ml, 160 strokes/min). 10 ml of 1 mg/ml LPS (Sigma-Aldrich, L2630) dissolved in saline, pre-warmed to 37°C, was nebulised into the chamber. After 15 minutes the ventilator and nebuliser were turned off and the animals remained in the chamber to breathe the mist for a further 15 minutes before being returned to the home cage.

58

Four hours after the end of the LPS treatment the animals were terminally anaesthetised with 1 ml/ kg Pentoject IP. The trachea was cannulated and the lungs lavaged with 4 x 2.5 ml PBS containing 2.6 mM EDTA and the lavage fluid collected. 1
5 ml bronchioalveolar lavage (BAL) was added to 125 µl of 40% bovine serum albumen (BSA) and the cellular count determined using an Advia 120 haematology system (Siemens). In repeat dose studies, bodyweights and weights of adrenal glands and thymus were also determined as these are known to decrease in response to glucocorticoid agonist exposure and have been used to assess the systemic effects of
10 glucocorticoid agonists. In some repeat dose experiments, a terminal blood sample was collected from each rat, serum and plasma prepared, and concentrations of corticosterone in serum and ACTH in plasma were determined as additional markers of systemic glucocorticoid agonist effect. . In some studies a known glucocorticoid agonist, fluticasone propionate, was administered to separate groups of rats as a positive
15 control.

Separate dose response curves were constructed, for inhibition of LPS-induced lung neutrophils, and each marker of glucocorticoid agonist systemic effect. Half maximal effect doses (ED₅₀) values were estimated from the fitted curves. The ED₅₀ values for
20 effect on systemic markers of glucocorticoid agonist activity were also divided by the ED₅₀ for inhibition of lung neutrophilia in order to determine values for therapeutic index (TI).

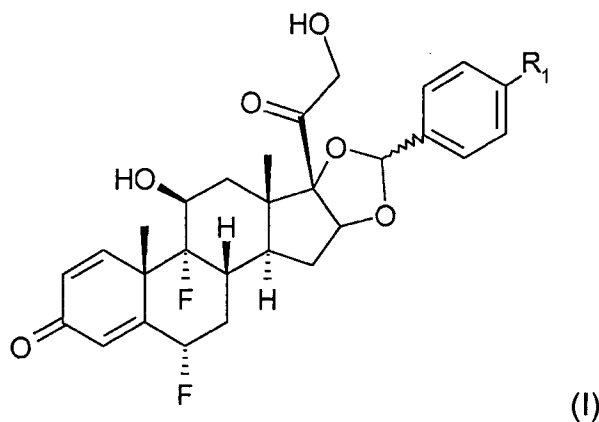
It has thus been found that compounds of formula (I) according to the present invention
25 that have been tested in the above assay show activity for inhibition of lung neutrophilia after administration of a single dose as listed in the table below:

Example No.	ED ₅₀ (µg)
1	0.27
2	0.18
3	0.45
4	2.00
5	3.6

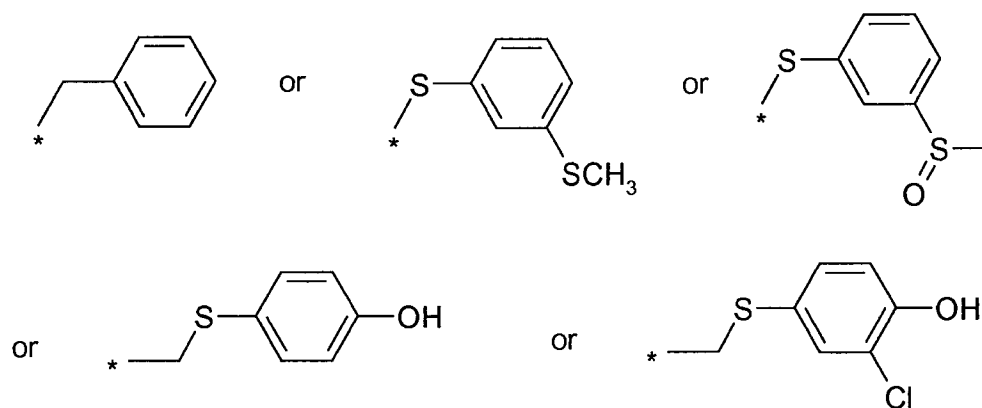
59

Claims

1. A compound of formula (I):



wherein R_1 is selected from the group consisting of:



wherein * represent the attachment point of R_1 to the carbon of the phenyl cycle;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, selected from the group consisting of:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-benzylphenyl)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-[[3-(methylthio)phenyl]thio]phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one;

60

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-8-(4-[[[4-hydroxyphenyl]thio]methyl]phenyl)-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one; (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-8-(4-[[3-(methylsulfinyl)phenyl]thio]phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho-[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one; and (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[[3-chloro-4-hydroxyphenyl]thio]methyl]phenyl)-4b,12-difluoro-6b-glycoloyl-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-2H-naphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-one.

10

3. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of the formula (I) as described in any one of claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

15

4. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for use as a medicament.

5. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the glucocorticoid receptor is involved.

6. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of: skin diseases such as eczema, psoriasis, dermatitis, pruritis and hypersensitivity reactions; inflammatory conditions of the nose, throat and lungs such as rhinitis, sinusitis, asthma, nasal polyps, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and fibrosis; inflammatory diseases of the intestine such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis; and auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis; and ocular conditions, such as conjunctivitis.

7. The use of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for the manufacture of a drug for the treatment of treatment of diseases, disorders, and conditions in which the glucocorticoid receptor is involved.

8. The use of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for the manufacture of a drug for the treatment of treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group as described in claim 6.

9. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a glucocorticoid receptor agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 or 2 or with a pharmaceutically acceptable salt thereof or with a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

10. The combination of a compound according to any one of claims 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, with other therapeutic agent(s) selected from:

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,

(b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,

(c) Inhibitors of leukotriene C4 synthase,

(d) Histamine receptor antagonists including H₁, H₃ and H₄ antagonists,

(e) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,

(f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,

(g) Theophylline,

(h) Sodium cromoglycate,

(i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),

(j) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase such as hPGDS,

(k) Muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,



- (l) β 2-adrenoceptor agonists;
- (m) Monoclonal antibodies active against endogenous proinflammatory entities such as e.g. IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A, GM-CSF and their receptors,
- (n) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- 5 (o) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (p) Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists,
- (q) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine,
- (r) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs) such as e.g. MMP9 and MMP12,
- 10 (s) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (t) Protease inhibitors such as elastase inhibitors, in particular neutrophil elastase inhibitors,
- (u) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists,
- (v) Inhibitors of urokinase,
- 15 (w) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists,
- (x) Modulators of the NF κ B pathway, such as IKK inhibitors,
- (y) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinases, JAK kinases, syk kinase, EGFR, MK-2, fyn kinases or ITK,
- (z) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- 20 (aa) Agents, which enhance or re-sensitise responses to inhaled corticosteroids, such as e.g. macolide analogues and inhibitors of PI3K δ or AKT1,2,3,
- (bb) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract,
- (cc) HDAC activators,
- 25 (dd) CXCR1, CXCR2 and CXCR3 antagonists,
- (ee) Integrin antagonists,
- (ff) Chemokines and chemokine receptor antagonists,
- (gg) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors,
- 30 (hh) CRAC ion channel blockers or CRAC inhibitors,
- (ii) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists,
- (jj) P2X7 antagonists,
- (kk) Inhibitors of VAP1,
- (ll) Inhibitors of thromboxane,
- 35 (mm) Niacin, and

B

(nn) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

11. A pharmaceutical composition according to claim 3 which further comprises another therapeutically active agent.

5

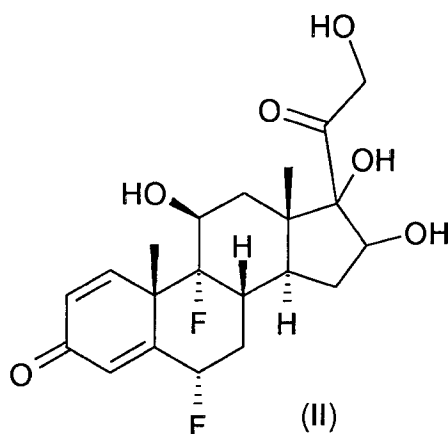
12. A pharmaceutical composition according to claim 11 wherein said other therapeutically active agent is a β 2-adrenoceptor agonist.

13. A pharmaceutical composition according to claim 11 wherein said other therapeutically active agent is an anticholinergic agent.

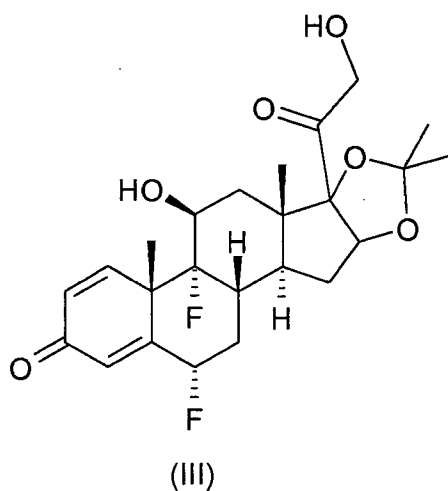
10

14. A pharmaceutical composition according to claim 3 which further comprises a β 2-adrenoceptor agonist and an anticholinergic agent.

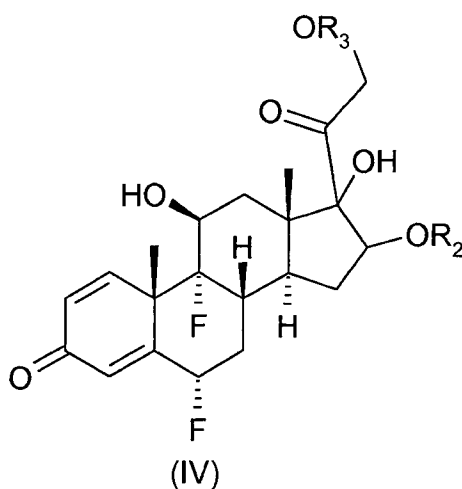
15. A process for the preparation of a compound of formula (I) as described in any one of claims 1 or 2, said process comprising the step of reacting a compound of formula (II):



or of formula (III):

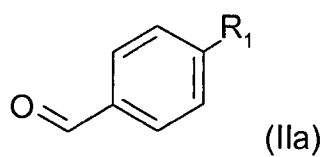


or formula (IV):

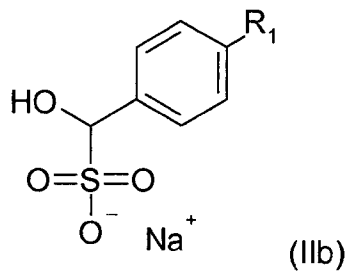


wherein R_2 and R_3 are formyl,

5 with a suitable aldehyde of formula (IIa):



or with a suitable aldehyde equivalent of formula (IIb):

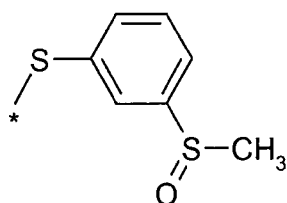


10

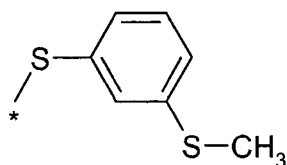
wherein R_1 is as defined in claim 1.

65

16. A process for the preparation of a compound of formula (I) as described in any one of claims 1 or 2 wherein R₁ is of formula:



5 said process comprising the step of reacting a compound of formula (I) as described in any one of claims 1 or 2 wherein R¹ is of formula:



with an oxidising agent.

66

FIG. 1

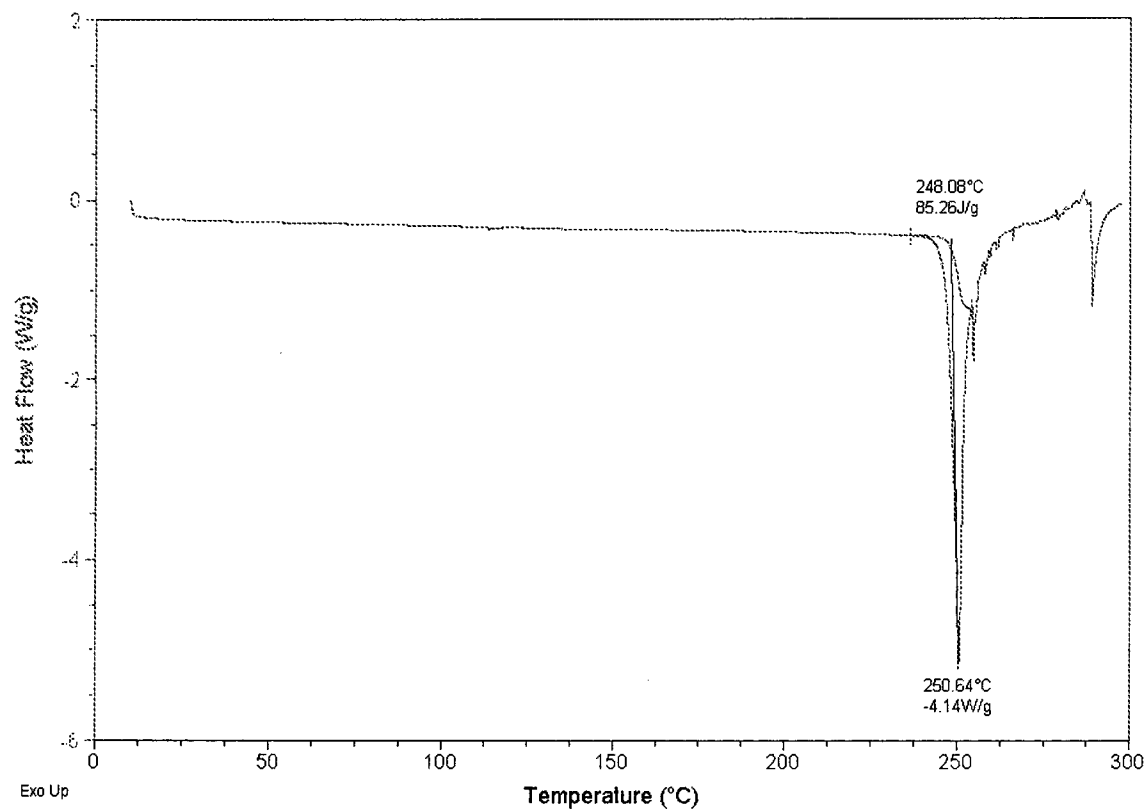




FIG. 2

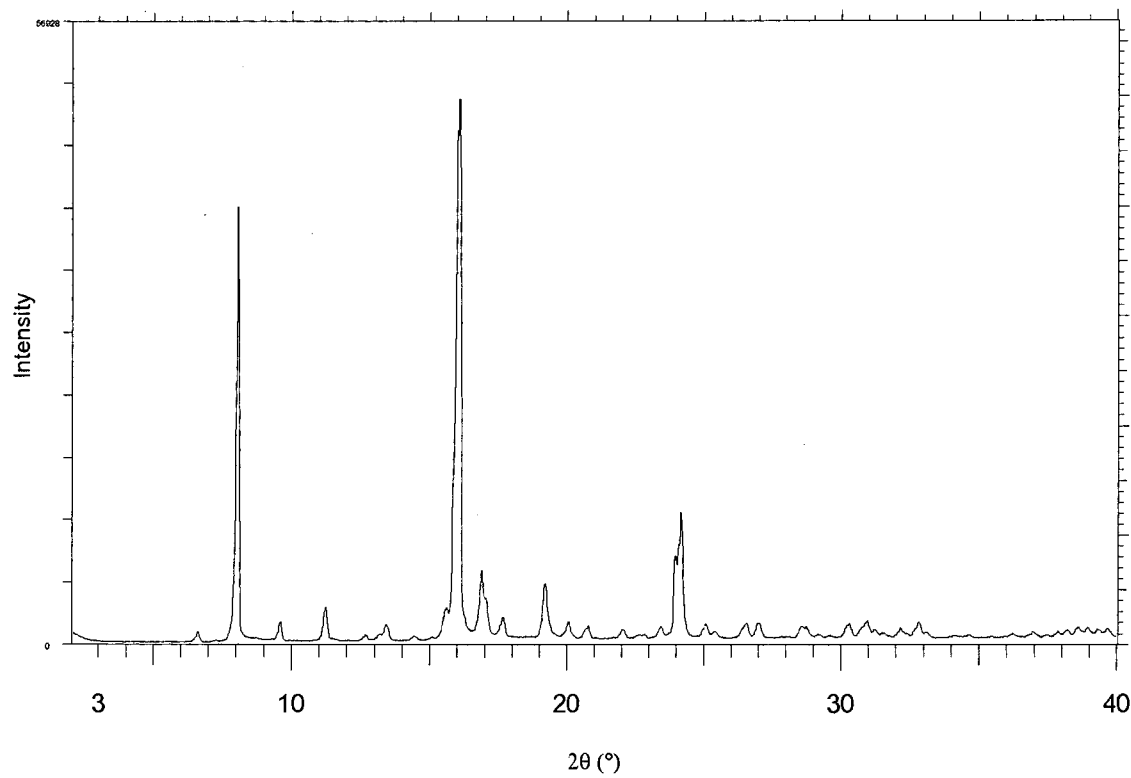
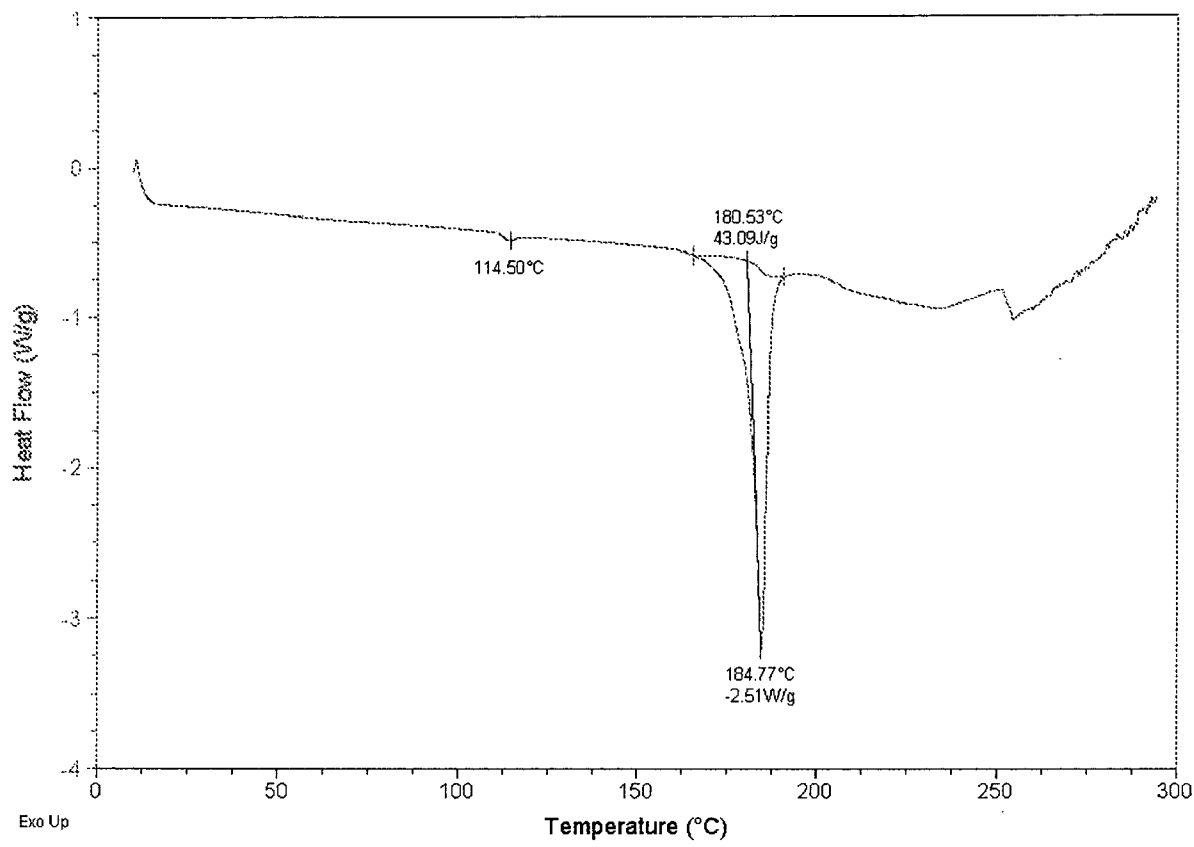




FIG. 3



g

FIG. 4

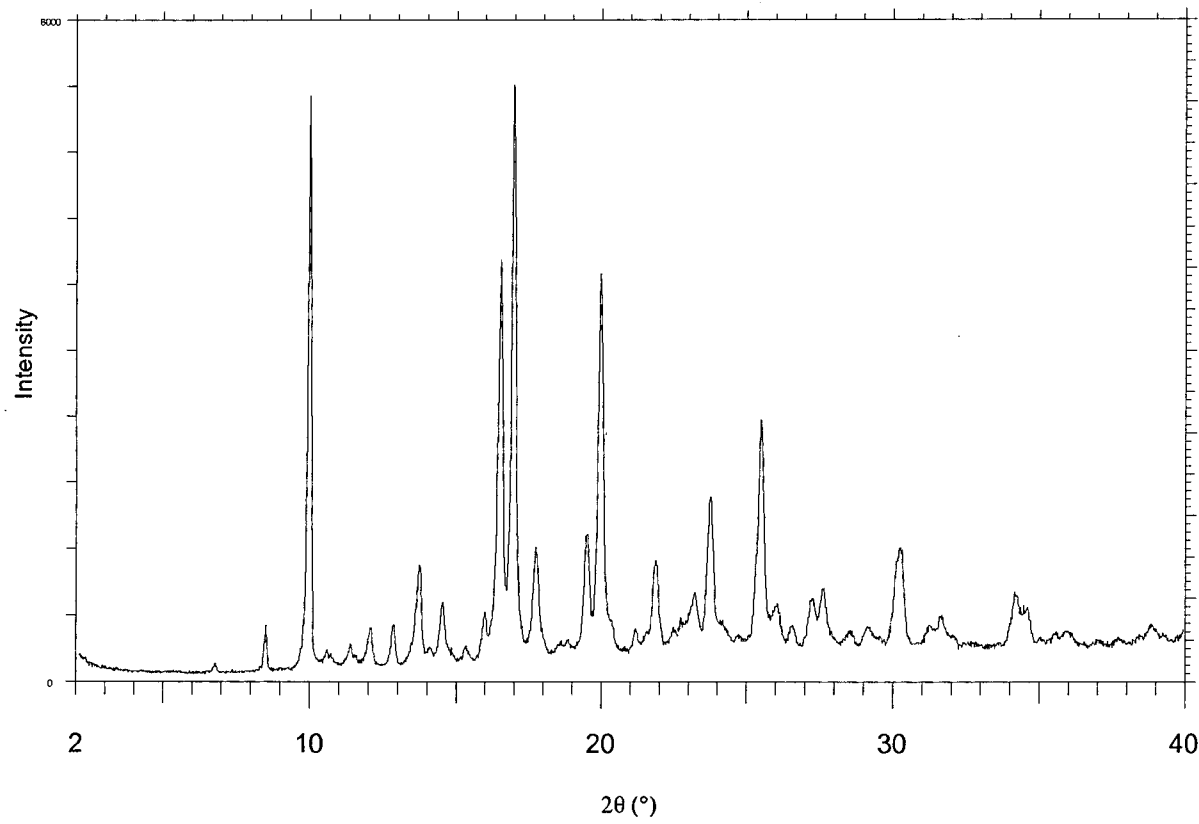
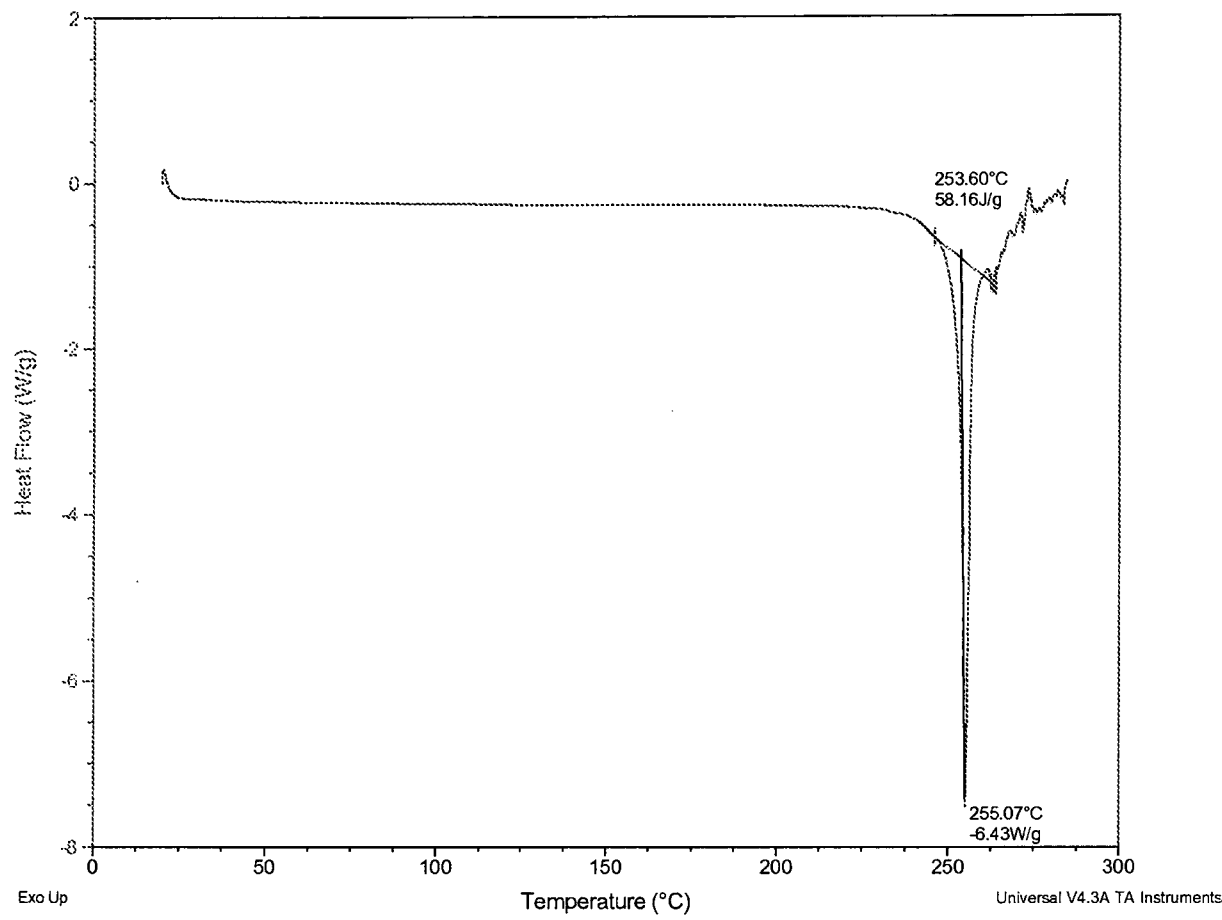


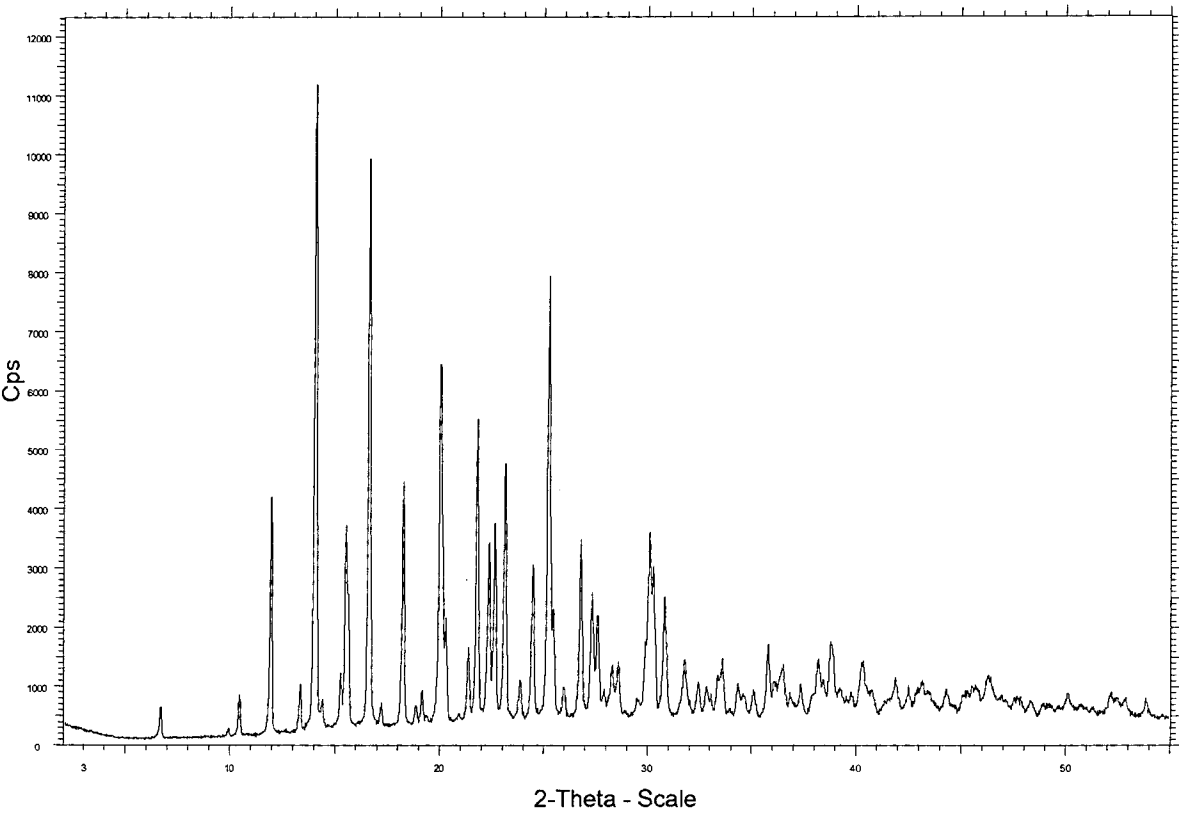
FIG. 5



Handwritten signature or mark.

FIG. 6

5



72

AGONISTAS NOVEDOSOS DE LOS RECEPTORES DE
GLUCOCORTICOIDES

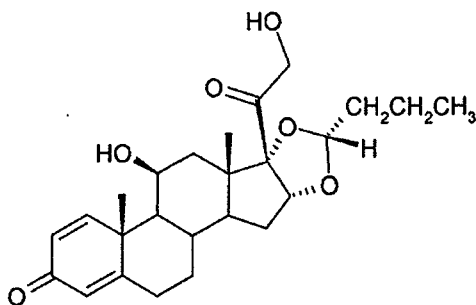
La presente invención se refiere a agonistas novedosos de los
5 receptores de glucocorticoides y a sus sales farmacéuticamente aceptables o
solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de los receptores
de glucocorticoides o sales, procedimientos e intermedios para su preparación.
La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que
contienen estos compuestos, a su combinación con otro u otros agentes
10 terapéuticos, así como a su uso para el tratamiento de un número de
enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorios y alérgicos.

Los agonistas de los receptores de glucocorticoides son fármacos
antiinflamatorios potentes que son indispensables para el tratamiento de un
amplio abanico de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Los primeros
15 compuestos que se introdujeron en el tratamiento se derivaban del
corticosteroide natural hidrocortisona. Las primeras modificaciones
estructurales de la molécula nuclear estaban dirigidas a aumentar la
selectividad por el receptor de glucocorticoides en vez de por el receptor de
mineralo-corticoides. Basándose en un mejor entendimiento de las relaciones
20 entre estructura y actividad, la siguiente generación de compuestos presentaba
mayores afinidades por los receptores y así mayor eficacia. Para los
glucocorticoides de aplicación tópica, se logró un progreso adicional al dirigir el
fármaco, por ejemplo mediante inhalación o aplicación a la piel de
preparaciones de corticosteroides. Los desarrollos recientes se han centrado
25 en la mejor reducción posible de los efectos adversos mediante la introducción

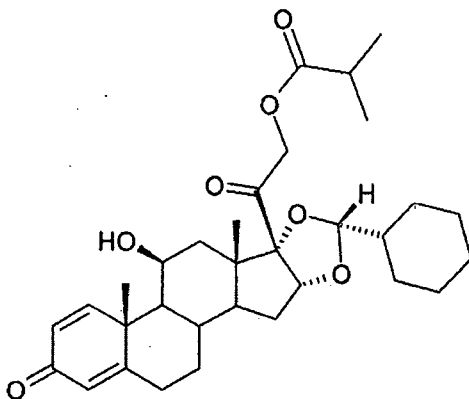
73

de grupos funcionales metabólicamente lábiles en la molécula activa para minimizar la exposición sistémica tras la aplicación tópica. La afinidad elevada por el tejido diana de la terapia se reconoció como una propiedad que potencia la eficacia y duración de acción en la diana a la vez que limita los efectos sistémicos ajenos a la diana al ralentizar la redistribución en la circulación sistémica.

Los agonistas de los receptores de glucocorticoides se usan en el manejo de afecciones inflamatorias y alérgicas, por ejemplo asma, enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias, rinitis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, eczema etc. Los ejemplos de glucocorticoides ya comercializados incluyen:

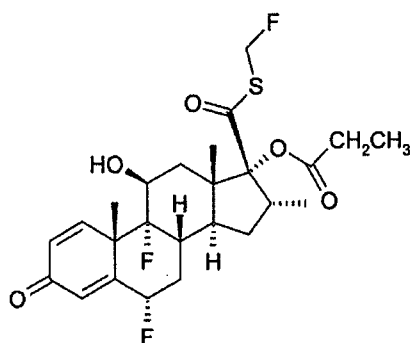


Budesonida (Rhinocort™, Pulmicort™)



Ciclesonida (Alvesto™)

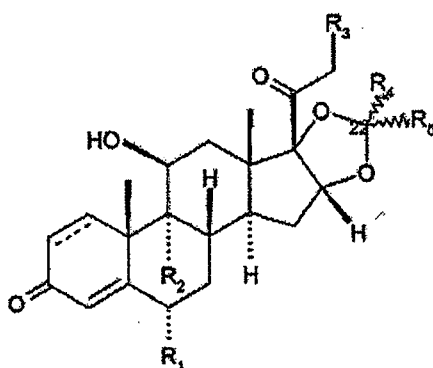
Handwritten signature



Fluticasona propionato (Flovent™, Flonase™)

Estos compuestos se unen y activan los receptores de glucocorticoides en un amplio abanico de tipos celulares. El receptor activado se une a los
 5 elementos que responden a los glucocorticoides del núcleo activando o inhibiendo la transcripción de genes que tienen funciones reguladoras clave. En particular, estos compuestos son eficaces en enfermedades inflamatorias al prevenir el reclutamiento de leucocitos inflamatorios, tales como eosinófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también al inhibir la formación y
 10 liberación de los mediadores inflamatorios de los leucocitos y células tisulares.

Desde la comercialización de los primeros corticosteroides, se han propuesto numerosos corticosteroides que tienen diferentes estructuras tales como por ejemplo los compuestos que se describen en el documento WO05/028495 de la fórmula:



5 Sin embargo, todavía existe la necesidad de agonistas de los receptores de glucocorticoides mejorados que tendrían el perfil farmacológico más apropiado, por ejemplo en términos de potencia, índice terapéutico, farmacocinética, interacciones entre fármacos y/o efectos secundarios. En este contexto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



*Cc1ccccc1 0 *Sc1ccccc1SC 0 *Sc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccccc2
*Sc1ccc(O)cc1 0 *Cc1ccc(O)c(Cl)c1

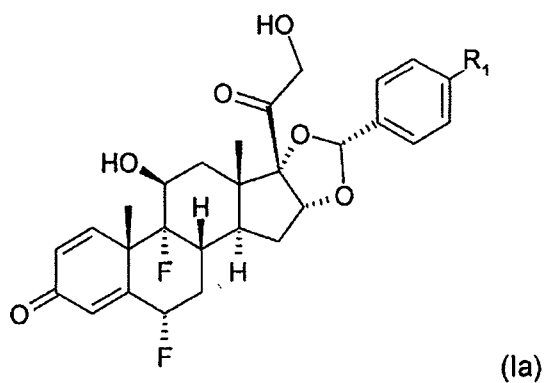
en la que * representa el punto de unión de R_1 al carbono del fenilo

76

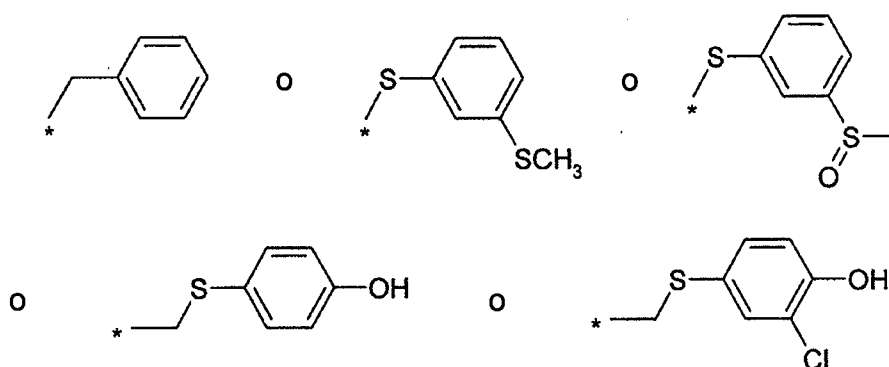
cíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

De acuerdo con una primera realización, se prefiere el subgrupo de
5 agonistas de los receptores de glucocorticoides de la fórmula (Ia):



en la que R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por:



en las que * representa el punto de unión de R₁ al carbono del fenilo
10 cíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

La presente invención por lo tanto cubre los siguientes compuestos preferidos:

97

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

5 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-8-(4-[[4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metilsulfinil)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona; y

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-cloro-4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

Un agonista de los receptores de glucocorticoides adicional preferido de acuerdo con la presente invención es

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)-

25 4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-

nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

Otro agonista de los receptores de glucocorticoides preferido de acuerdo con la presente invención es (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-8-(4-[[4-hidroxifenil]tio]metil}fenil)-4a,6a-

5 dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

Todavía otro agonista de los receptores de glucocorticoides preferido de acuerdo con la presente invención es

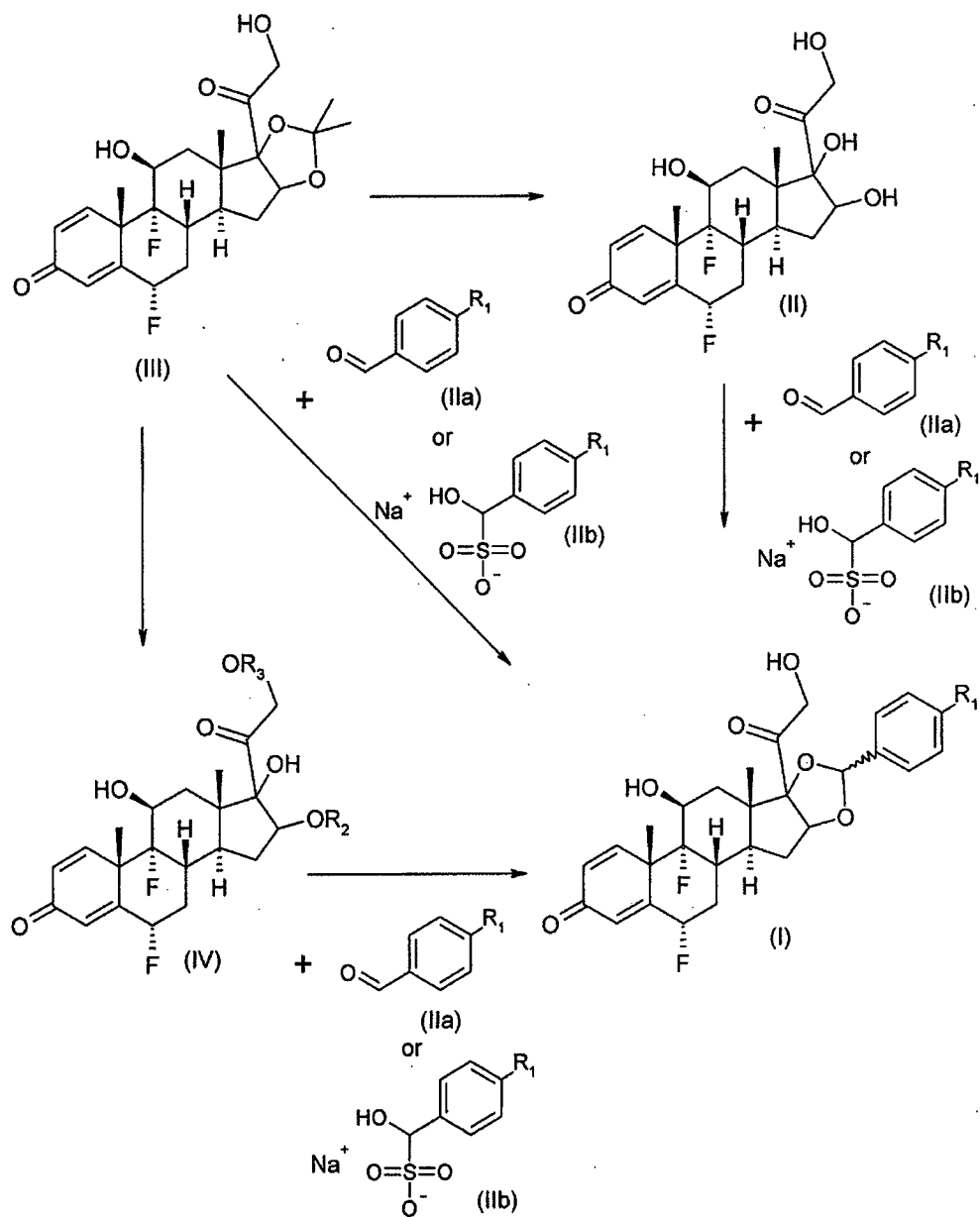
(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-cloro-4-

10 hidroxifenil]tio]metil}fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de varias formas usando procedimientos convencionales
15 tales como los siguientes procedimientos ilustrativos en los que R₁ es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I) a no ser que se indique lo contrario. Pero el experto apreciará que otras vías pueden ser igualmente practicables.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el
20 esquema 1 de la forma siguiente:

ESQUEMA 1

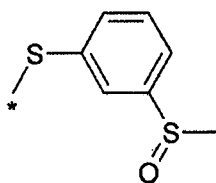


- 5 De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído

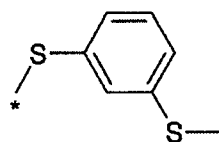
adecuado de la fórmula (IIb). De forma conveniente, la reacción se efectúa usando un exceso del aldehído o equivalente de aldehído o una cantidad estequiométrica del aldehído o equivalente de aldehído en presencia de un ácido tal como un ácido alquilsulfónico (por ejemplo ácido trifluorometanosulfónico), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo acetronitrilo, etilenglicol dimetiléter, 1,4-dioxano o diclorometano),
5 opcionalmente en presencia de un agente de secado (tal como sulfato de magnesio o sulfato sódico), y a temperatura ambiente o temperatura reducida,

El compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reacción del
10 compuesto de la fórmula (III) por procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo Fried, J. documento US 3.177.231 (1965)) o mediante tratamiento con ácido hidrofliorobórico acuoso y a temperatura ambiente o elevada, tal como 40 °C.

De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (I) en la que R₁ es de la
15 fórmula:



puede prepararse también mediante reacción del compuesto de la
fórmula (I) en la que R₁ es de la fórmula:



20 con un agente oxidante adecuado. De forma conveniente la reacción se efectúa usando un ligero exceso de agente oxidante, tal como peróxido de

hidrógeno, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo hexafluoroisopropanol), y a temperatura ambiente o temperatura reducida (véase Tet. Lett. 39, 3141-3144, de J.P. Begue y cols, 1998).

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse mediante
5 reacción del compuesto de la fórmula (III) con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb). De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo usando un exceso del aldehído o equivalente de aldehído o una cantidad estequiométrica del aldehído o equivalente de aldehído en presencia de un ácido (tal como por ejemplo ácido
10 trifluorometanosulfónico o ácido perclórico); en presencia de un disolvente adecuado (tal como por ejemplo acetonitrilo o 1,4-dioxano); opcionalmente en presencia de un aditivo (tal como por ejemplo arena) y a temperatura ambiente o temperatura reducida.

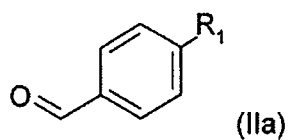
Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse mediante
15 reacción del compuesto de la fórmula (IV) en la que R_2 y R_3 se definen como formilo, con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo el documento WO2005/028495).

Los compuestos de la fórmula (IV) en la que R_2 y R_3 se definen como
20 formilo, pueden prepararse mediante reacción de compuestos de la fórmula (III) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo el documento WO2005/028495).

El compuesto de la fórmula (III) está disponible comercialmente.

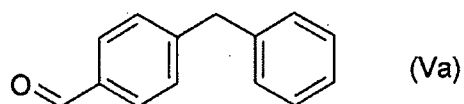
De acuerdo con la presente invención, un "aldehído adecuado" quiere
25 decir un aldehído de la fórmula (IIa):

82

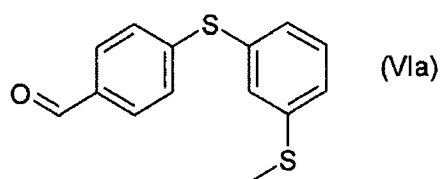


en la que R_1 es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I). En otras palabras, el aldehído adecuado de acuerdo con la presente invención se selecciona a partir del grupo constituido por:

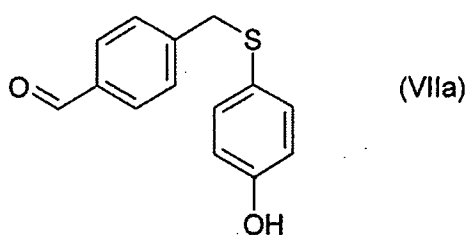
5 4-bencilbenzaldehído de la fórmula (Va):



4-[[3-(Metiltio)fenil]tio]benzaldehído de la fórmula (VIa):

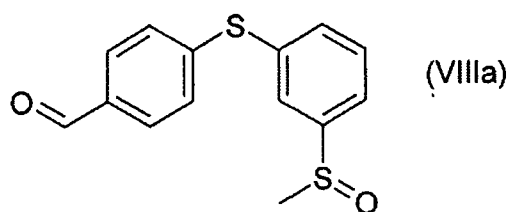


10 4-[[4-(Hidroxifenil)tio]metil]benzaldehído de la fórmula (VIIa):

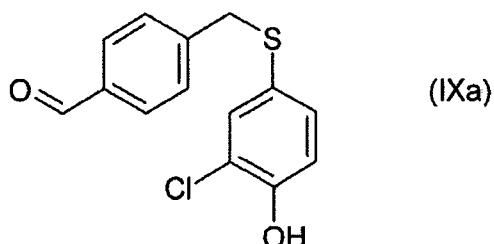


4-[[3-(Metilsulfinil)fenil]tio]benzaldehído de la fórmula (VIIa):

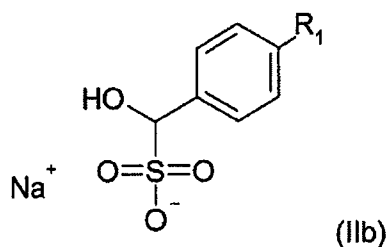
83



o 4-[[[(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil]benzaldehído de la fórmula (IXa):



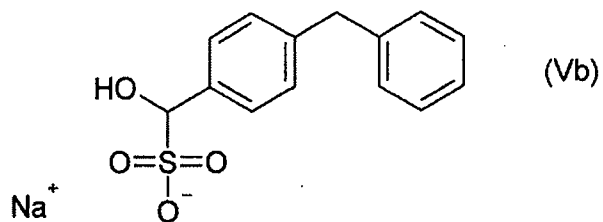
De forma alternativa, un "equivalente de aldehído adecuado" quiere
5 decir un compuesto de la fórmula (IIb):



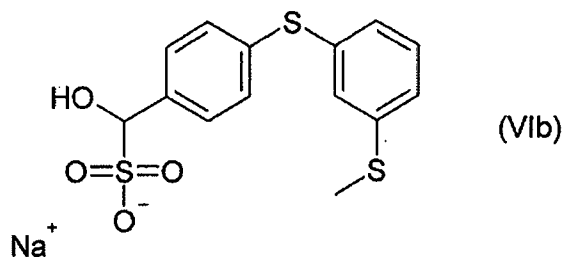
que también puede denominarse "aducto de bisulfito", en la que R₁ es
tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I). En
otras palabras, el equivalente de aldehído adecuado de acuerdo con la
10 presente invención se selecciona a partir del grupo constituido por:

Hidroxil(bencilfenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (Vb):

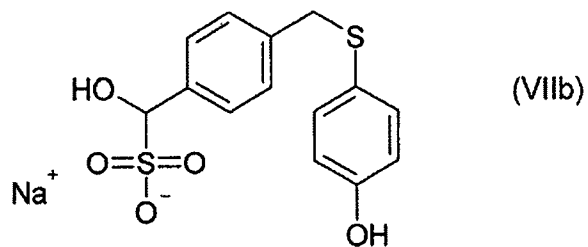
84



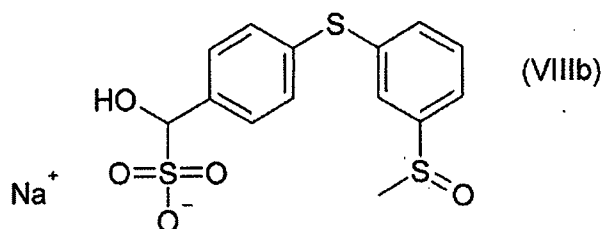
Hidroxi(4-{[3-(metiltio)fenil]tio}fenil)metanosulfonato sódico (VIb):



5 Hidroxi(4-{[(4-hidroxifenil)tio]metil}fenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (VIIb):

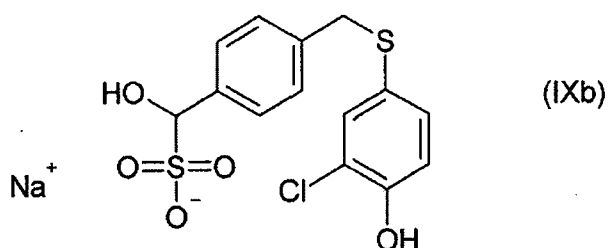


Hidroxi-(4-{[4-(metilsulfinil)fenil]tio}fenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (VIIIb):



10

o (4-{[(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil}fenil)(hidroxi)metanosulfonato sódico de la fórmula (IXb):



Los aldehídos o equivalentes de aldehído mencionados anteriormente o están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales notorios para la persona experta.

- 5 Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) descrito anteriormente, puede ser necesario proteger las funciones potencialmente reactivas que no se desee que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores posteriormente. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden
- 10 usarse los procedimientos de protección y desprotección como los descritos por T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

- Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales
- 15 iniciales novedosos que se usan en los procedimientos precedentes son con reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados en su función o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán notorios para los expertos en la técnica con referencia a los precedentes de la bibliografía y los ejemplos y preparaciones hasta la fecha.

- 20 También, los compuestos de la fórmula (I) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos notorios, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de bases de los mismos. Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) en algunos casos pueden incluir también las sales de adición de ácidos de los mismos. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical salts: Properties, Selection and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con el ácido o base deseados;

(ii) eliminando un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la fórmula (I) o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de la fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones habitualmente se llevan a cabo en solución. La sal

87

resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi sin ionizar.

Los compuestos de la invención pueden existir en estados sólidos
5 progresivos, desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que material carece de orden amplio a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Habitualmente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos, y, aunque muestran
10 las propiedades de un sólido, más formalmente se describen como líquido. Al calentar, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, habitualmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da
15 un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Dichos materiales cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, habitualmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención y sus sales también pueden existir en
20 formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. Cuando dicho disolvente es agua se emplea el término "hidrato".

25 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos

SA

orgánicos es el que define los hidratos de sitio aislado, en canal o coordinados con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto
5 directo entre sí mediante moléculas orgánicas interpuestas. En los hidratos en canal, las moléculas de agua están situadas en canales matriciales en los que están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos de coordinación con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua está fuertemente unida, el complejo
10 tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unida con laxitud, como en los solvatos en canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la falta de estequiometría será la norma.

15 También están incluidos en el alcance de la invención los complejos de componentes múltiples (distintos de las sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco y huésped) y cocristales. Estos habitualmente se
20 definen como complejos cristalinos con constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, mediante recrystalización de disolventes, o por molienda física de los componentes juntos
25 - véase Chem Commun., 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko

89

(2004). Para una revisión de tales complejos de componentes múltiples, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que surge por la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y están formados por moléculas que poseen un grupo terminal iónico (tal como $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, o $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $\text{-N}^+\text{(CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En lo que sigue, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos sus sales.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) tal como se definen anteriormente en el presente documento, que incluyen todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, sus profármacos e isómeros (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se definen más adelante y compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente.

Tal como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos

40

de la invención también están dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de compuestos de la fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran al interior o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funciones apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorestos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de la fórmula (I) es reemplazado por alcaniloximetilo (C₁-C₆).

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

91

También se incluyen en el alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la fórmula (I), es decir, los compuestos que se forman *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

- 5 (i) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y
- (iii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un sulfuro, un
10 derivado sulfóxido del mismo ($-\text{SPh} \rightarrow -\text{S(O)Ph}$).

- Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles con una barrera energética baja, puede producirse el isomerismo tautomérico ("tautomerismo").
- 15 Este puede tomar forma de tautomerismo de protones en compuestos de la fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se desprende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas
20 tautómeras de los compuestos de la fórmula I están incluidos en el alcance de la presente invención, incluidos los compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo,
25 *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

q2

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión
5 elevada (HPLC) quiral.

De forma alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o
10 ácido tartárico. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondientes por medios notorios para una persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de
15 los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, habitualmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, habitualmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, habitualmente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, habitualmente
20 dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se hace referencia anteriormente en el que se produce una forma
25 homogénea de cristales que contiene ambos enantiómeros en cantidades

93

equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares que comprenden cada una un enantiómero único.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica
5 tengan las mismas propiedades físicas, pueden tener propiedades físicas diferentes cuando se comparan con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en la que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

15 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

20 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos de tritio es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de la facilidad de su incorporación y fáciles medios de detección. La
25 sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede

94

lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o necesidad de dosis menores, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La substitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F ,
5 ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los que se
10 describen en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar
15 sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , acetona- d_6 , DMSO-d_6 .

Los compuestos de la fórmula (I) deberían evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (con diferentes pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de
20 la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención cuyo uso farmacéutico se pretende pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización,
25 secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede



utilizarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o combinados con otro u otros compuestos de la invención o combinados con otro u otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). De forma general, se administrarán en
5 forma de formulación asociada a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención, tales como por ejemplo, diluyentes, vehículos y adyuvantes. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de
10 administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente obvios para los expertos en la técnica. Tales composiciones y
15 procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto penetre
20 en el tubo gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual por las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas
25 blandas o duras que contienen multiparticulados o nanoparticulados, líquidos o

96

polvos; pastillas (incluidas las rellenas de líquido); masticables, geles, formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; sprays; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como relleno en cápsulas blandas o duras (formadas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas que se disuelven rápido, que se disgregan rápido tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de 1% en peso a 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos de forma general contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. De forma general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a

97

20% en peso de la forma farmacéutica.

De forma general se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada desecada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos de forma general también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes de forma general comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de

98

fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco, o en fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Típicamente las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas farmacéuticas en película fina que son solubles en agua o que se hinchan con el agua, flexibles, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de la fórmula I, un polímero que forma películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente de modificación de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1% en peso a 80% en

99

peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de perlas
5 multiparticuladas.

El polímero que forma películas puede seleccionarse a partir de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01% en peso a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

10 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.

15 Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel que puede pelarse. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado típicamente en una secadora recubridora combinada o mediante liofilización o con vacío.

20 Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

Formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la
25 invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Se

100

pueden encontrar los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de energía alta y partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma y cols (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el

5 documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Vías adecuadas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal,

10 intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes

15 tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles,

20 por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar notorias para los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes

25 que potencian la solubilidad.

01

Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden
5 formularse en forma de una suspensión o de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen implantes recubiertos con fármacos semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*dl*-lactico-glucónico)
10 (PGLA) cargadas con el fármaco.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches
15 dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por
20 ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 de Finnin y Morgan (Octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para
25 que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de

102

liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de un particulado de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador de aerosol con un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa procedimientos electrohidrodinámicos para producir un atomizado fino), o nebulizador, usando o no un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza a un tamaño adecuado para administrar mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento supercrítico

103

de fluidos para formar nanopartículas, homogenización a presión elevada, o desecación por pulverización.

Las cápsulas (formadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de las características, tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o éster en forma del monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando procedimientos electrohidrodinámicos para producir un atomizado fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

104

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de la fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis fraccionadas durante el día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentillas y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un

105

polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para la administración nasal, inhalada y tópica.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades solubles macromoleculares, tales como ciclodextrina y derivados adecuados del mismo o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad, para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

De forma general se encuentra que los complejos de fármaco y ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco puede usarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las que se usan más comúnmente para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de

106

compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse de forma
5 conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener dichas
10 composiciones separadas, tal como un envase, frasco dividido o envase de aluminio separado. Un ejemplo de dicho kit es el familiar envase alveolado que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para
15 administrar las diferentes composiciones a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de lo que se denomina un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los
20 compuestos de la invención está habitualmente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,01 mg a 1000 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral o intravenosa, intramuscular, intraarticular o periarticular puede requerir una dosis diaria total de 0,01 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg.
25 La dosis diaria total puede administrarse en una dosis única, o en dosis

107

fraccionadas y puede, a juicio del médico, salirse del intervalo habitual que se apunta en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tenga un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico fácilmente podrá determinar las
5 dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen la capacidad de interactuar con
10 el receptor de glucocorticoides y así presentan un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas, tal como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que el receptor de glucocorticoides desempeña en la fisiología de todos los mamíferos.

Así, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I), o sus
15 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichas sales, para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos, y afecciones en los que esté implicado el receptor de glucocorticoides. La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos
20 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones en las que está implicado el receptor de glucocorticoides. La invención también se refiere además a un procedimiento de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, con un agonista
25 del receptor de glucocorticoides que incluye tratar a dicho mamífero con una

108

cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

Los ejemplos de dichas enfermedades, trastornos, y afecciones incluyen

5 enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis, sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de

10 Crohn y colitis ulcerosa; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; esclerosis múltiple y lupus eritematoso diseminado; afecciones oculares, tales como inflamación no infecciosa (conjuntivitis). Los compuestos también pueden tener aplicación en el cáncer (por ejemplo gliomas y cáncer de próstata), síndrome de inmunodeficiencia adquirida, artrosis, choque séptico,

15 rechazo de injertos; enfisema (especialmente en pacientes que padecen EPOC), lesiones postisquémicas, hipertensión pulmonar, síndrome disneico agudo, prevención de restenosis tras angioplastica coronaria, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de HELLP (una variante de preeclampsia grave), pneumonia, hepatitis activa crónica, trastornos hematológicos, enfermedad

20 renal, y lesión aguda de la médula ósea.

Más específicamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis,

25 sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

109

(EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; y afecciones oculares, tales como conjuntivitis.

5 Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que se seleccionan del grupo constituido por:

- 10 • enfermedades de la piel de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad;
- afecciones oculares, tales como, inflamación ocular no infecciosa (conjuntivitis);
- 15 • rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular sinusitis que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidea, frontal, maxilar o esenoidea;
- 20 • asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial atópica, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por
- 25 factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente,

110

- asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa provocada por infecciones bacterianas, fúngicas, protozoicas o víricas, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de
- 5 sibilancias en bebés y bronquiolitis;
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por neumonía eosinófila crónica;
- 10 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociados o no asociados a EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otras terapias
- 15 medicamentosas y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia a hipertensión pulmonar;
- pólipos nasales de cualquier tipo, etiología, o patogénesis;
 - fibrosis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular fibrosis pulmonar asociada a enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias;
- 20 • enfermedades inflamatorias del intestino de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn;
- enfermedades autoinmunitarias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y lupus eritematoso diseminado.
- 25 Incluso de forma más específica, los compuestos de acuerdo con la

III

presente invención son útiles más específicamente para el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedad de Crohn, eczema, y psoriasis.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los
5 compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sus sales, también pueden usarse combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su administración conjunta a un paciente para obtener algún resultado terapéutico final particularmente deseado tal como el tratamiento de
10 procesos de enfermedad patofisiológicamente relevantes, que incluyen, pero sin limitación, (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato
15 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, o uno o más agonistas del receptor de glucocorticoides conocidos en la técnica. Más habitualmente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán a partir de una clase diferente de agentes terapéuticos.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "administración
20 conjunta", "administrados conjuntamente" y "combinados con", en referencia a los compuestos de la fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos, se pretende que signifique y de hecho se refiere e incluye lo siguiente:

- administración simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento,
25 cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma

farmacéutica que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- administración sustancialmente simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que
5 necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente, momento a partir del cual dichos componentes son liberados sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
- 10 • administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas en momentos consecutivos a dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre
15 cada administración, momento a partir del cual dichos componentes son liberados en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y
- administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma
20 farmacéutica que libera dichos componentes de forma controlada, momento a partir del cual se administran de forma concurrente, consecutiva y/o superpuesta al mismo tiempo y/o en momentos diferentes a dicho paciente,
donde cada parte puede administrarse o por la misma vía o por vías diferentes.
- 25 Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden

173

usarse combinados con los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sus sales incluyen, pero en modo alguno se limitan a:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄,
- (c) inhibidores de leucotrieno C4 sintasa,
- (d) antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H₁, H₃ y H₄,
- (e) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- (f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX tanto inhibidores no selectivos como selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),
- (j) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa, tales como hPGDS,
- (k) antagonistas del receptor muscarínico M₃ o agentes anticolinérgicos,
- (l) agonistas del adrenorreceptor β_2 ;
- (m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades proinflamatorias endógenas, tales como por ejemplo, IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A,

114

GMCSF y sus receptores,

(n) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),

(o) inhibidores de las moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4,

5 (p) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,

(q) agentes inmunosupresores, que incluyen inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina,

(r) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), tales como, por ejemplo MMP9 y MMP12,

10 (s) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,

(t) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa, en particular inhibidores de elastasa de los neutrófilos,

(u) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b,

(v) inhibidores de urocinasa,

15 (w) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,

(x) moduladores de la ruta de NF κ B, tales como inhibidores de IKK,

(y) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas tales como p38 MAP cinasa, PI3 cinasas, JAK cinasas, syk cinasas, EGFR, MK-2,

20 fyn cinasas o ITK

(z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,

(aa) agentes que potencian las respuestas de resensibilización a los corticoesteroides inhalados, tales como por ejemplo análogos de macrólidas e inhibidores de PI3K δ o AKT1,2,3,

25 (bb) antibióticos y agentes antivirales eficaces contra microorganismos

115

que pueden colonizar las vías respiratorias,

(cc) activadores de HDAC,

(dd) antagonistas de CXCR1, CXCR2 y CXCR3,

(ee) antagonistas de integrinas,

5 (ff) quimiocinas y antagonistas de los receptores de quimiocinas

(gg) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC),

(hh) bloqueantes de los canales de iones CRAC o inhibidores de CRAC

(ii) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,

10 (jj) antagonistas de P2X7,

(kk) inhibidores de VAP1,

(ll) inhibidores de tromboxano,

(mm) niacina, y

(nn) factores de adhesión que incluyen VLAM, ICAM, y ELAM.

15 De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los compuestos de la fórmula (I) con:

- agonistas del receptor M3 o agentes anticolinérgicos que incluyen, por ejemplo, sales de ipatropio, en concreto bromuro, sales de tiotropio, en concreto bromuro, sales de oxitropio, en concreto bromuro, sales de trospio, sales de aclidinio, perenzepina, y telenzepina,

20 - agonistas del adrenorreceptor $\beta 2$, que incluyen por ejemplo efedrina, adrenalina, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetarina, tolobuterol, carmoterol, albuterol, terbutalina, bambuterol, fenoterol, salbutamol, tulobuterol formoterol, salmeterol, y los agonistas que se describen en los documentos WO

116

05/080313, WO 05/080324, WO 05/092840 y WO 2007/010356;

- inhibidores de PDE4, en particular inhibidores de PDE4 inhalados,
- teofilina,
- antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas

5 de H1 y H3, por ejemplo

loratadina y metapirileno; o

- agonistas de los receptores de adenosina A2a, por ejemplo los que se describen en el documento WO01/94368.

De acuerdo con un aspecto preferido, los compuestos de la presente
10 invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que se selecciona a partir de agonistas del adrenorreceptor $\beta 2$ y agentes anticolinérgicos. Otro aspecto preferido incluye la triple combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un agonista del adrenorreceptor $\beta 2$ y un agente anticolinérgico.

15 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

FIGURAS

Figura 1/6: Termograma por DSC del Ejemplo 1

Figura 2/6: Patrón de PXRD del Ejemplo 1

Figura 3/6: Termograma por DSC del Ejemplo 2

20 Figura 4/6: Patrón de PXRD del Ejemplo 2

Figura 5/6: Termograma por DSC del Ejemplo 5

Figura 6/6: Patrón de PXRD del Ejemplo 5

PROTOCOLOS

Para todos los ejemplos siguientes, se usaron las siguientes condiciones
25 experimentales:

117

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

La calorimetría de barrido diferencial se realizó usando un aparato TA Instrument Q1000 DSC en bandejas de aluminio con tapa. Se calentaron aproximadamente 3 mg de las muestras a 20 °C por minuto en los intervalos de 10 °C a 250 °C o 10 °C a 300 °C o 20 °C a 300 °C dependiendo de las muestras, con una purga de gas nitrógeno.

Procedimiento de difracción de rayos X por cristales finos(PXRD)

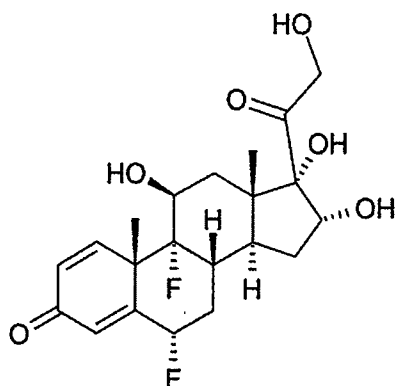
El patrón de difracción de rayos X por cristales finos se determinó usando un difractómetro de rayos X por cristales finos Bruker-AXS Ltd. D4 provisto de un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, ranura de divergencia de rayo automática y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para su análisis montando un montaje de espécimen sobre una oblea de sílice con bajo ruido de fondo. El espécimen se rotó a la vez que se radiaba con rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) con el tubo de rayos X trabajando a 40 kV/35 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro trabajando en modo continuo durante un tiempo de 0,2 segundos por etapa de 0,018° en un intervalo dos theta de 2° a 55°.

EJEMPLOS

Preparación 1

(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-Difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona

118



(4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona (10,3 g, 22,76 mmol - disponible
5 comercialmente) se suspendió en ácido hidrofluorobórico acuoso al 48% (100 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. La suspensión después se diluyó con agua (200 ml), se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml). La torta sólida se suspendió en metanol (200 ml) y se concentró a vacío. El sólido resultante se suspendió
10 en *terc*-butil metil éter (150 ml), se filtró y se lavó con *terc*-butil metil éter (200 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 95% de rendimiento, 8,9 g.

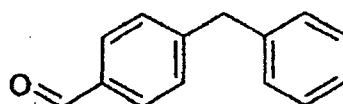
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,31-1,51 (m, 3H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,08-2,33 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 4,08 (d, 1H),
15 4,09-4,16 (m, 1H), 4,48 (d, 1 H), 4,63 (br, 1H), 4,75 (dd, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 5,51-5,69 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 6,26 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H) ppm.

EMAR (IES): m/z 411 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Preparación 2

4-Bencilbenzaldehído

119



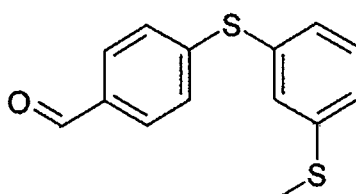
Se combinaron bromuro de bencilo (41 g, 240 mmol), ácido 4-formilbencenoborónico (28 g, 186,7 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (7,9 g, 6,84 mmol) y carbonato potásico (84,7 g, 613 mmol) en tetrahidrofurano (620 ml) y se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico al 10% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano, (0:1 cambiando a 1:5, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 83% de rendimiento, 30,45 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,06 (s, 2H), 7,38-7,17 (m, 7H), 7,83-7,79 (m, 2H), 9,97 (s, 1H) ppm.

EMAR (IES): m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 3

4-[[3-(Metiltio)fenil]tio]benzaldehído



Una solución de 3-(metiltio)bencenotiol (19,9 g, 127,3 mmol), preparada tal como se indica en Rumpf, P., Bull. Soc. Chim. (1940), 7, páginas 632-4, en

120

acetoniitrilo (60 ml) se trató con 4-fluorobenzaldehído (13,4 ml, 127 mmol) seguido de carbonato potásico (19,4 g, 140 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la suspensión se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 300 ml). Los extractos
5 orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces con 100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite incoloro. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (1:0 cambiando a 9:1, en volumen) proporcionando el
10 compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 33% de rendimiento, 10,8 g.

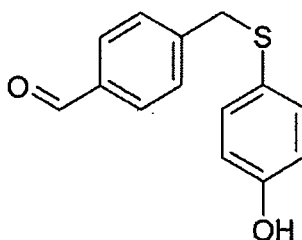
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,48 (s, 3H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 7,73-7,75 (d, 2H) ppm.

EMAR (IQPA): m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Preparación 4

4-[(4-Hidroxifenil)tio]metil}benzaldehído



Una solución de 4-bromometilbenzaldehído (0,3 g, 1,5 mmol) y 4-hidroxilhiófenol (0,2 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se
20 trató con trietilamina (0,44 ml, 3,11 mmol). Después de agitar durante 1 día, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se

121

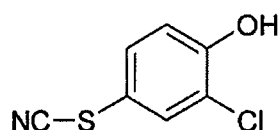
secaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (9: 1 cambiando a 0:1, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 62% de
5 rendimiento, 220 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,01 (s, 2H), 6,66 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,54 (s, 1H), 9,93 (s, 1H) ppm.

EMAR (IES): m/z 243 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Preparación 5

10 **Tiocianato de 3-cloro-4-hidroxifenilo**



Se añadió isotiocianato de trimetilsililo (24,5 g, 187 mmol) en hexafluoroisopropanol (10 ml) gota a gota a una solución helada de 2-clorofenol en hexafluoroisopropanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó
15 durante 10 minutos y después se añadió [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (60,2 g, 140 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 5-10 °C, y después se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. Este se tomó en diclorometano (100 ml) y se filtró a través de
20 una capa de Celite. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:heptano (3:7 cambiando a 0:1 en volumen) proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo, 30% de rendimiento, 5,2 g.

122

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,99 (bs, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,59 (s, 1H).

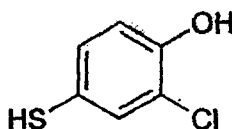
EMAR (IES): m/z 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$

De forma alternativa, el tiocianato de 3-cloro-4-hidroxifenilo se preparó de la forma siguiente:

Una solución de bromo (0,40 ml, 7,78 mmol) en ácido acético (0,80 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 2-clorofenol (1,00 g, 7,78 mmol) y tiocianato sódico (2,27 g, 28,0 mmol) en ácido acético (6 ml). La temperatura interna se mantuvo entre 16 °C y 25 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y se filtró a través de una capa de Celite®. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 veces con 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío proporcionando un semisólido naranja. Esto se tomó en 50 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una segunda capa de Celite® proporcionando 1,31 g de aceite naranja oscuro. Este material se usó en la preparación 6 sin purificación adicional.

Preparación 6

2-cloro-4-mercaptofenol



Se añadió hidruro de litio y aluminio (en forma de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 71,0 ml, 71,0 mmol) gota a gota a una solución helada de

123

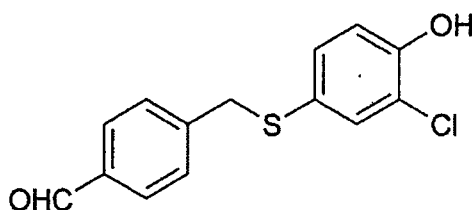
tiocianato de 3-cloro-4-hidroxifenilo (4,20 g, 22,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 5 °C y se inactivó con una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Después se añadió solución de ácido clorhídrico 1 N en agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío proporcionando un sólido cristalino incoloro, 100% de rendimiento, 3,60 g).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,42 (s, 1H), 5,67, (bs, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

EMAR (IES): m/z 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 7

4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)tio]metil}benzaldehído



15

Se añadió trietilamina (5,0 ml, 35,9 mmol) gota a gota a una solución de 2-cloro-4-mercaptofenol (3,60 g, 22,4 mmol) y benzaldehído de 4-bromometilo (3,93 g, 19,7 mmol) en dioxano (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y después se fraccionó con acetato de etilo y salmuera (200 ml cada uno). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío proporcionando un

20

124

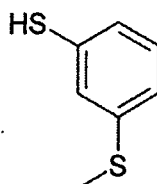
sólido amarillo. Este se purificó mediante trituración con acetonitrilo (5 ml/g) durante 30 minutos. Después de la filtración, esto proporcionó un sólido amarillo claro en forma de producto puro, 84% de rendimiento, 5,27 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,96 (s, 2H), 5,55 (bs, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 9,92(s, 1H).

EMAR (IES): m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 8

3-(Metiltio)bencenotiol



10

Una solución de benceno-1,3-ditio (50 g, 0,351 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (375 ml, 0,351 mmol) se trató con sulfato de dimetilo (33,3 ml, 0,351 mol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (25 ml, en una línea de lavado). La solución resultante se enfrió a entre 0 °C y 5 °C y se añadió hidróxido sódico (solución acuosa 2 M, 210,6 ml) gota a gota manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C seguido de 2-metiltetrahidrofurano (25 ml, en línea de lavado) y se calentó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se trató con *tert*-butil metiléter (500 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con hidróxido sódico (solución acuosa 2 M, 250 ml) y las fases acuosas combinadas se enfriaron a 10 °C y se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 6 M, 500 ml) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 25 °C. La solución resultante se

20

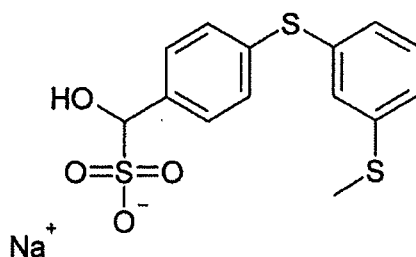
125

extraído con *tert*-butil metiléter (2 veces con 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 78% de rendimiento, 42,9 g.

- 5 Se encontró que este material era idéntico mediante HPLC al material preparado mediante el procedimiento de Rumpf (Bull. Soc. Chim. (1940), 7, páginas 632-4).

Preparación 9

Hidroxi(4-{[3-(metiltio)fenil]tio}fenil)metanosulfonato sódico



10

- Una solución de 3-(metiltio)bencenotiol tal como se preparó en la Preparación 8 (290 g, 1,856 mol) en acetonitrilo (3 l) se cargó con nitrógeno durante 1 hora y después se trató con 4-fluorobenzaldehído (196 ml, 1,856 mol) seguido de acetonitrilo (150 ml, en línea de lavado). La solución resultante
- 15 se trató con 1,1',3,3'-tetrametilguanidina (256 ml, 2,04 mol) seguida de acetonitrilo (150 ml en línea de lavado) y se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (3 l) y se lavó con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 M, 1,5 l) y bicarbonato sódico (solución acuosa 1
- 20 M, 3 l) y salmuera (semisaturada, 1,5 l). La solución resultante se concentró mediante destilación a presión atmosférica a un volumen de 2 l y se diluyó con acetonitrilo (3 l). La solución resultante se concentró mediante destilación a

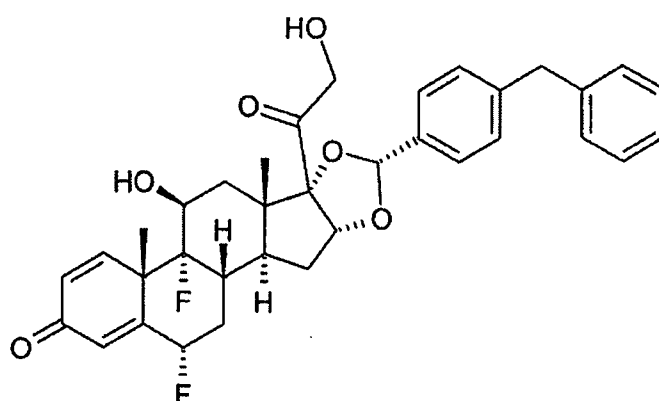
26

presión atmosférica a un volumen de 2 l y se diluyó con acetonitrilo (3 l) y se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta un volumen final de 3 l. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de metabisulfito sódico (377 g, 1,982 mol) en agua (3 l). Después de 5 agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la suspensión resultante se filtró y el sólido recolectado se lavó con agua (2 veces con 2,5 l) y acetonitrilo (2 veces con 2,5 l). El sólido se suspendió en acetonitrilo (2 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 veces con 1 l) y se secó a vacío a 50 10 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 55% de rendimiento, 368,7 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,41 (s, 3H), 4,97 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,98 (m, H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,46 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 1

15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicololil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



20 (4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicololil-5-hidroxi-4a,6a,8,8-

172

tetrametil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto-
[2',1'4,5]indeno[1,2d][1,3]dioxol-2-ona (8 g, 18 mmol) y 4-bencilbenzaldehído tal
como se obtuvo en la Preparación 2 (10,4 g, 53 mmol) se añadió a una
suspensión helada en agitación de arena (80 g) en tolueno (80 ml). Se añadió
5 ácido perclórico acuoso al 70% (4 ml, 70 mmol) gota a gota durante 5 minutos
y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se
añadió solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) a la mezcla de
reacción, seguida de acetato de etilo (100 ml) y la solución se agitó y después
se filtró. La arena se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml),
10 y después acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con
acetato de etilo (2 veces con 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se
lavarón con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el
disolvente se eliminó a vacío. El aceite amarillo viscoso resultante (10 g) se
diluyó con DCM:acetato de etilo (9:1, en volumen), lo que provocó la
15 precipitación de material sólido que se recolectó mediante filtración. Después
de secar, el material se recrystalizó de acetato de etilo:heptano (4:1, en
volumen) proporcionando material cristalino blanco, 44% de rendimiento, 4,36
g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43-1,50
20 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 2H), 2,51-2,65 (m,
1H), 3,87 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H),
5,02 (t, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,25 (dd,
1H), 7,10-7,24 (m, 8H), 7,29-7,32 (m, 2H) ppm.

EMAR (IES): m/z 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 Se analizó una muestra de 1,960 mg mediante calorimetría de barrido

178

diferencial (DSC) con un incremento de 10 °C a 300 °C a 20 °C/min. El termograma de DSC obtenido se muestra en la Figura 1 con un inicio plano y un punto endotérmico brusco que corresponde a la fusión a 250,6 °C.

La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X por cristales finos de la Figura 2. Los principales picos característicos están en 8,0, 16,0, 16,9, 24,0 y 24,2 grados 2-theta $\pm$ 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 1.

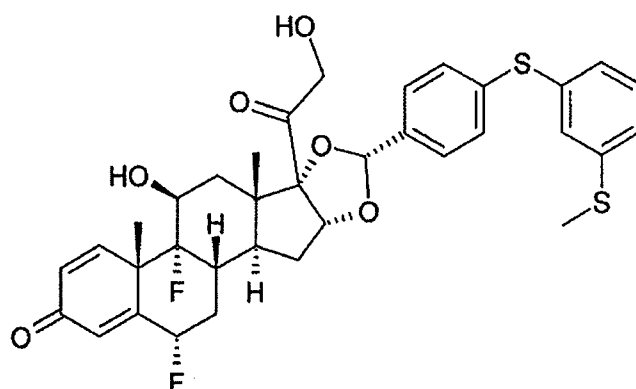
Tabla 1: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 1

Ángulo 2-Theta (° $\pm$ 0,1)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta (° $\pm$ 0,1)	Intensidad (%)
6,6	2,4	23,5	3,2
8,0	83,6	24,0	16,7
9,6	4,0	24,2	25,1
11,2	6,9	25,1	3,7
12,7	1,6	25,5	2,4
13,4	3,6	26,6	3,9
14,4	1,4	27,0	3,9
15,6	6,8	28,6	3,2
16,0	100,0	30,3	3,7
16,9	13,8	30,8	3,4
17,1	8,2	31,0	4,5
17,7	5,0	32,2	3,0
19,2	11,4	32,9	4,1
20,1	4,2	36,3	2,0
20,8	3,3	37,0	2,3
22,1	2,7		

179

Ejemplo 2

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-{[3-(metiltio)fenil]tio}fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1
 10 (6,6 g, 16 mmol) y 4-{[3(metiltio)fenil]tio}benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 3 (4,5 g, 17,28 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se trató con sulfato de magnesio (10 g, 83,1 mmol). La suspensión se enfrió al baño maría y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (7,5 ml, 82 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (200 ml)
 15 y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (2 veces con 150 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. La goma en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:*tert*-butil metil éter (4:1 cambiando a 1:0, en
 20 volumen) después con heptano:acetato de etilo (3:7 cambiando a 0:1, en

30

volumen) proporcionando una espuma amarilla. La posterior cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (4:1 cambiando a 2:3, en volumen) proporcionó un sólido amarillo. Este sólido se recristalizó de 2-butanona y después de acetonitrilo proporcionando el
5 compuesto del título en forma de un sólido blanco, 18% de rendimiento, 1,93 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (s, 3H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,65-1,71 (m, 3H), 1,97-2,06 (m, 1H), 2,14-2,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,49-4,55 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,50-5,51 (m, 1H), 5,54-5,79 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,26-6,29
10 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 2H), 7,41-7,43 (d, 2H) ppm.

EMAR (IES): m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$

De forma alternativa, el compuesto del título se preparó de la forma siguiente:

15 Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (434 g, 1,050 mol) y sulfato de magnesio (417 g, 3,47 mol) en acetonitrilo (4,34 l) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió hidroxí(4{[3-(metiltio)feniltio]fenil)metanosulfonato sódico tal como se obtuvo en la
20 Preparación 9 (460 g, 1,26 mol) y la suspensión resultante se trató con ácido trifluorometanosulfónico (443 ml, 5,01 mmol mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 24 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 75 minutos, la mezcla se trató con acetato de n-butilo (4,4 l) y agua (4,4 l) y se transfirió a un separador, usando más acetato
25 de n-butilo (400 ml) en línea de lavado. Las fases se separaron y la fase

131

orgánica se lavó con agua (4,4 l) y se lavó con hidrogeno carbonato sódico (10% de solución acuosa, 2 veces con 2,2 l) y se lavó con agua (2,2 l). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío eliminando 4,26 l de disolvente. El residuo se dejó enfriar a 35 °C y se trató con 2-butanona (4 l) y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con 2-butanona (2 veces con 2 l). El sólido se suspendió en etanol (desnaturalizado con 2-butanona, 8 l) y se calentó a reflujo durante 10 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con etanol (desnaturalizado con 2-butanona, 2 veces con 2 l) y acetonitrilo (900 ml). El sólido se suspendió en acetonitrilo (2,6 l) y se calentó a reflujo y se trató con acetonitrilo (1,3 l) y se concentró mediante destilación a presión atmosférica eliminando 2,7 l de disolvente. La suspensión resultante se trató con acetonitrilo (1,75 l) y se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 veces con 450 ml) y se secó a vacío a 40 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 37% de rendimiento, 307,3 g.

El compuesto así obtenido era idéntico al compuesto obtenido por el procedimiento anterior.

Se analizó una muestra de 2,847 mg de producto obtenido de acuerdo con el 1^{er} procedimiento tal como se describe anteriormente en el presente documento mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un incremento de 10 a 300 °C a 20 °C/min. Se observó un primer evento endotérmico a 114,5 °C que probablemente corresponderá a una impureza. La fusión se observa a 184,8 °C. El termograma correspondiente se muestra en la

132

Figura 3.

La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X por cristales finos de la Figura 4. Los principales picos característicos están en 10,0, 16,5, 17,0, 20,0 y 25,5 grados 2-theta $\pm$ 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 2

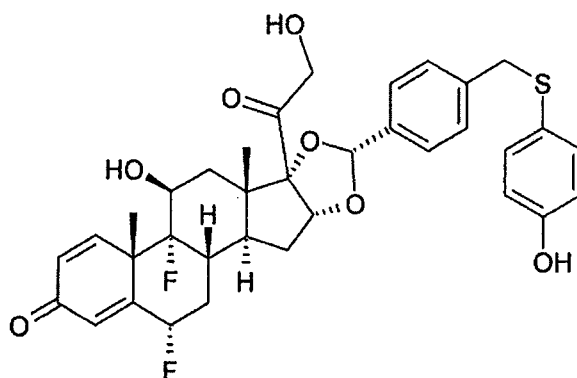
Ángulo 2-Theta (° $\pm$ 0,1)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta (° $\pm$ 0,1)	Intensidad (%)
8,5	9,1	21,9	20,0
10,0	98,2	23,2	14,6
12,1	8,9	23,8	30,6
12,9	9,5	24,2	9,8
13,7	19,1	25,5	43,8
14,5	13,0	26,0	12,7
16,0	11,4	27,3	13,7
16,5	70,7	27,7	15,4
17,0	100,0	30,2	20,1
17,7	22,2	30,3	22,1
19,5	24,3	31,7	10,6
20,0	68,3	34,2	14,4
20,4	10,1	34,6	12,1

Ejemplo 3

10 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-8-(4-[(4-hidroxifenil)tio]metil}fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-

133-

nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (99,8 mg, 0,24 mmol) y 4-[[4-hidroxifenil]tio]metil]benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 4 (148 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con sulfato de magnesio seco (430 mg, 3,57 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (43 μ l, 0,49 mmol). Después de agitar durante un día, la mezcla de reacción se filtró y el sólido recolectado se lavó con acetato de etilo (20 ml). Los filtrados combinados se vertieron en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (3:1 cambiando a 0:1, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 14% de rendimiento, 21 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,48 (m, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,11 (s, 1H),

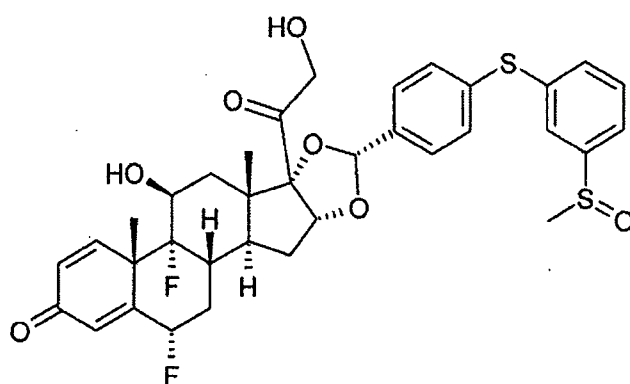
134

6,28 (dd, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 9,48 (s, 1H) ppm.

EMAR (IES): m/z 639 [M+H]⁺

Ejemplo 4

5 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-{[3-(metilsulfinil)fenil]tio}fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto-[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



10 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-{[3-(metiltio)fenil]tio}fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona tal como se preparó en el Ejemplo 2 (979 mg, 1,50 mmol) se suspendió en hexafluoroisopropanol (6 ml, 57,0 mmol) y se enfrió en un baño helado antes de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (30% en peso en agua, 203 mg, 1,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción después se vertió en una solución acuosa al 25% p/v de sulfito sódico (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml), y

15

20 los extractos orgánicos combinados y se secaron (sulfato de magnesio) y el

BS

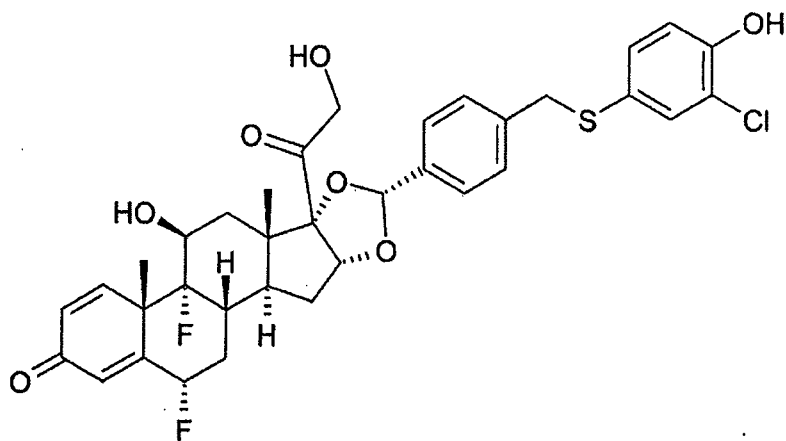
disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (9:1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 61% de rendimiento, 610 mg.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,47-1,59 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,17-2,34 (m, 2H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,53-5,54 (m, 1H), 5,58-5,78 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 5H), 7,54-7,64 (m, 3H) ppm.

10 EMAR (IES): m/z 671 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 5

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil}fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (4,76 ml, 53,8 mmol) gota a gota a una suspensión helada de 4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil} benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 7 (5,25 g, 18,8 mmol),

136

(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (7,40 g, 17,9 mmol) y sulfato de magnesio (6,82 g, 53,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C durante 4 horas después
5 se vertió sobre agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío proporcionando una espuma marrón. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10 en volumen) proporcionando
10 una espuma naranja. Esto se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10 en volumen) proporcionando una espuma amarilla (6,0 g). Esto se tomó en acetato de etilo caliente y se sembró para inducir la precipitación. El sólido se filtró y se secó proporcionando 1,18 g de sólido
15 amarillo claro. El licor madre se evaporó, se volvió a tomar en acetato de etilo y se sembró produciendo una segunda cosecha de 1,46 g. Esto se repitió una tercera vez proporcionando una cosecha final de 2,40 g. Los tres lotes se combinaron y se trituraron en acetato de etilo caliente, se filtraron y se secaron proporcionando 3,5 g de sólido amarillo claro, 27% de rendimiento.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,57 (m, 1H), 1,6-1,77 (m, 3H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,55-2,72 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,50-5,53 (m, 1H), 5,55-5,61 (m, 1/2H), 5,68-5,74 (m, 1/2H), 6,13 (s, 1H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,85-6,88 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 1H),
25 10,28 (bs, 1H).

137

EMAR (IES): m/z 673 [M]

Se analizó una muestra de 2,769 mg mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) con un incremento de 10 °C a 300 °C a 20 °C/min. El termograma de DSC obtenido se muestra en la Figura 5 con un inicio plano y un punto endotérmico brusco que corresponde a la fusión, con un máximo a 255 °C.

La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X por cristales finos de la Figura 6. Los principales picos característicos están en 14,1, 16,6, 20,0, 21,8 y 25,2 grados 2-theta ± 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 5

Ángulo 2-Theta (° ± 0,1)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta (° ± 0,1)	Intensidad (%)
11,9	37,4	27,3	22,9
14,1	100,0	27,6	19,4
15,3	10,8	28,3	12,0
15,5	32,0	28,6	12,2
16,6	88,7	29,9	15,4
18,3	39,5	30,1	31,9
20,0	57,6	30,3	26,4
20,3	18,8	30,8	22,1
21,4	14,5	31,8	12,9
21,8	49,3	33,4	10,3
22,4	30,4	33,6	12,2
22,6	33,1	35,8	15,1

38

Ángulo 2-Theta (° ± 0,1)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta (° ± 0,1)	Intensidad (%)
23,1	42,4	36,5	11,7
24,5	27,0	38,2	12,9
25,2	70,8	38,9	15,4
25,4	20,1	40,3	12,4
26,8	30,8		

Ejemplo 6: Actividad farmacológica *in vitro*

La actividad farmacológica de los compuestos de la fórmula (I) se evaluó en ensayos *in vitro* de la actividad agonista de los glucocorticoides y en 5 ensayos de liberación de TNF-α en sangre humana y en leucocitos aislados que predicen la actividad anti-inflamatoria *in vivo*.

La potencia como agonista sobre el receptor de glucocorticoides (GR) se determinó en la línea celular de condrosarcoma humano SW1353 transfectada de forma estable una construcción testigo de MMTV-luciferasa. La 10 SW1353 expresa de forma natural GR humano, que al unirse a un agonista de los glucocorticoides activa los elementos de respuesta a los glucocorticoides del promotor de MMTV, provocando la expresión del gen de luciferasa.

Se revivieron células SW1353 congeladas en medio DMEM, sin piruvato sódico ni rojo fenol, suplementado con L-glutamina 2 mM, 1 µg/ml de insulina, 15 2 mg/ml de lactoalbúmina hidrosilato y 0,5 µg/ml de ascorbato. Las células se sembraron a aproximadamente 5000 células/pocillo (35 µl/pocillo) en placas tratadas para cultivo tisular, de fondo transparente y 384 pocillos. Se prepararon diluciones de respuesta en función de la dosis de esteroides en

139

diluyente para esteroides (PBS que contenía 2,5% (v/v) de DMSO y 0,05% (v/v) de detergente Pluronic) y se añadieron 5 µl a cada pocillo. El volumen se completó hasta 50 µl por pocillo con diluyente de esteroides. Los pocillos para control positivo contenían dexametasona 1 µM. Las placas se incubaron durante aproximadamente 18 horas a 37 °C en una atmósfera de aire/5% de CO₂ en una incubadora humidificada antes de añadir el reactivo Britelite (10 µl; PerkinElmer) a cada pocillo. Cada placa se incubó durante 2 minutos en la oscuridad y se cuantificó la luminiscencia usando un luminómetro LJJL Biosystems Analyst. Los datos para los compuestos de prueba (expresados en términos de porcentaje del control positivo con dexametasona) se usaron para construir curvas de respuesta en función de la dosis, a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀. Se obtuvieron los siguientes datos:

N.º de Ejemplo	CE ₅₀ del agonista de GR (nM)
1	0,75
2	5,0
3	1,7
4	0,5
5	9,84

También se evaluó la actividad antiinflamatoria de los compuestos contra los leucocitos humanos *in vitro* determinando la inhibición de la liberación del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) en la sangre entera (WB) humana estimulada con lipopolisacárido (LPS) y monocitos periféricos humanos (PBMC) aislados.

Se recolectó sangre venosa periférica de donantes sanos no medicados

140

usando ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) como anticoagulante. Para la preparación de los PBMC, se diluyeron muestras de sangre 1:1 con solución salina tamponada con fosfato estéril y después se separaron usando tubos ACCUSPIN™ System-Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO),
5 centrifugando 400 g durante 35 minutos. La capa leucocítica se eliminó en PBS, se centrifugó a 200 g durante 10 minutos y se volvió a suspender en tampón de ensayo de PBMC (Solución salina tamponada de Hanks, 0,28% [p/v] de ácido 4-[2-hidroxietil]-1-piperazinetanosulfónico [HEPES], 0,01% [p/v] de albúmina de suero bovina [BSA] baja en endotoxinas. Se realizó un
10 hemograma leucocítico diferencial y los PBMC se diluyeron a 1×10^6 linfocitos por ml en tampón de ensayo de PBMC.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo de PBMC (concentración final en DMSO del 1%) cubriendo un intervalo de concentración apropiado, por ejemplo 0,001 nM a 10000 nM.
15 Las muestras de solución con compuestos de prueba o vehículo (20 μ l) se añadieron a placas tratadas para cultivo tisular de 96 pocillos (Corning) y se añadieron los PBMC (160 μ l) o sangre entera (160 μ l) a cada pocillo. Las mezclas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 1 hora en una incubadora humidificada que contenía una atmósfera de aire suplementada con 5% de
20 CO₂ antes de añadir LPS (20 μ l de 100 ng/ml para PBMC o 1 μ g/ml para sangre entera). Las placas se devolvieron a la incubadora durante otras 18 horas, y después se centrifugaron antes de recuperar las muestras de sobrenadante. Se determinó el TNF- α de las muestras usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Invitrogen, n.º de kit CHC-1754;
25 Invitrogen Carlsbad, CA) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se

141

construyeron curvas de respuesta en función de la dosis a partir de las que se calcularon los valores de CI_{50} . Se obtuvieron los siguientes datos:

	CI_{50} (nM) para la inhibición de la liberación de $TNF-\alpha$	
N.º de Ejemplo	PBMC	Sangre entera
1	0,098	17
2	0,092	49
3	0,061	24
4	0,059	40
5	0,032	8,73

5 **Ejemplo 7: Actividad farmacológica *in vivo***

La actividad farmacológica puede evaluarse en modelos *in vivo* de inflamación pulmonar tales como los que se describen a continuación. El objetivo primario de este procedimiento era determinar la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula (I), cuando se administran directamente a los pulmones por la traquea.

Los compuestos de prueba se disolvieron o se prepararon en forma de suspensiones finas, en solución salina tamponada con fosfato que contenía 0,5% (p/v) de Tween-80 proporcionando un abanico de niveles de dosis. Se asignó de forma aleatoria ratas CD Sprague-Dawley macho (300-450 g) a grupos de estudio de n=6 y después se anestesiaron brevemente en una cámara de anestesia con 5% de isoflurano en 3 l/min de O_2 . Se inyectó una de las formulaciones de los compuestos de prueba o vehículo de administración (100 μ l) directamente a la traquea de cada rata anestesiada usando una jeringuilla Hamilton. Después se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia. Dependiendo del diseño del estudio, los animales recibieron o una

142

dosis única de compuesto o se trataron una vez al día 4 días sucesivos. Cuatro horas después de la administración (o 4 horas después de la dosis final en los estudios de administración repetidos), las ratas se introdujeron en una cámara (300x300x450 mm), conectada a un nebulizador ultrasónico y a un ventilador para roedores pequeños a caudal y velocidad máximos (5 ml, 160 pulsaciones/min). Se nebulizaron 10 ml de 1 mg/ml de LPS (Sigma-Aldrich, L2630) disueltos en solución salina, previamente calentada a 37 °C, a la cámara. Después de 15 minutos, se apagó el ventilador y el nebulizador y los animales siguieron en la cámara respirando el vaporizado durante 15 minutos más antes de devolverlos a la jaula de alojamiento.

Cuatro horas después del final del tratamiento con LPS, se administró una anestesia terminal a los animales con 1 ml/kg de Pentoject IP. Se canuló la traquea y se realizó un lavado pulmonar con 4 x 2,5 ml de PBS que contenía EDTA 2,6 mM y se recolectó el líquido del lavado. Se añadió 1 ml de lavado bronquialveolar (BAL) a 125 µl de albúmina de suero bovina (BSA) al 40% y se determinó el recuento celular usando un sistema de hematología Advia 120 (Siemens). En estudios repetidos de administración, también se determinó el peso corporal y el peso de las glándulas suprarrenales y del timo ya que es sabido que disminuyen como respuesta a la exposición a agonistas de glucocorticoides y se han usado para evaluar los efectos sistémicos de los agonistas de glucocorticoides. En algunos estudios repetidos de administración, se recolectó una muestra de sangre final de cada rata, se preparó el suero y el plasma, y se determinaron las concentraciones de corticosterona en suero y ACTH en plasma como marcadores adicionales del efecto sistémico de los agonistas de glucocorticoides. En algunos estudios, se

143

administró un agonista de glucocorticoides, fluticasona propionato, a distintos grupos de ratas como control positivo.

Se construyeron diferentes curvas de respuesta en función de la dosis, para determinar la inhibición de los neutrófilos pulmonares inducidos por LPS, y de cada marcador del efecto sistémico de los agonistas de los glucocorticoides. Se estimaron los valores de las dosis semimáximas (DE₅₀) a partir de las curvas ajustadas. Los valores de DE₅₀ para el efecto sobre los marcadores sistémicos de la actividad de los agonistas de glucocorticoides se dividieron también entre la DE₅₀ para la inhibición de la neutrofilia pulmonar para determinar los valores del índice terapéutico (IT).

Así se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención que se han analizado en el ensayo anterior muestran actividad de inhibición de la neutrofilia pulmonar tras la administración de una única dosis tal como se recoge en la tabla siguiente:

N.º de Ejemplo	DE ₅₀ (µg)
1	0,27
2	0,18
3	0,45
4	2,00
5	3,6

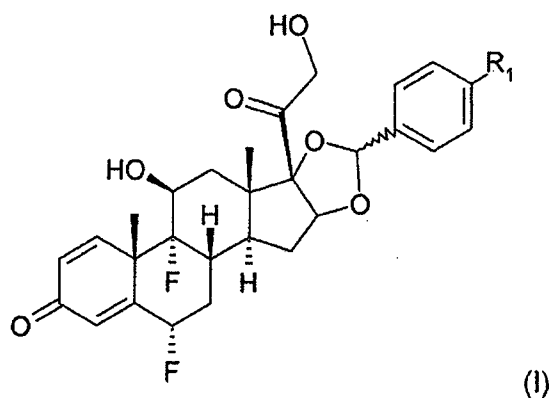
144

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

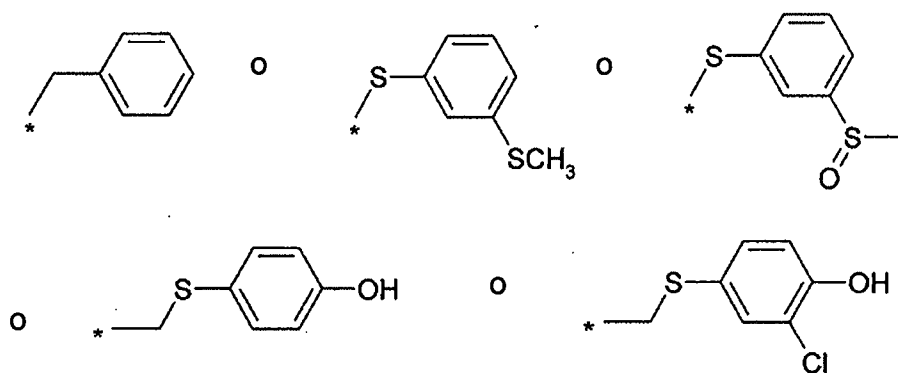
REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en las que R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por:



10

en la que * representa el punto de unión de R_1 al carbono del fenilo cíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

125

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, que se selecciona a partir del grupo
5 constituido por:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

10 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-8-(4-[[4-(4-hidroxifenil)tio]metil]fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metilsulfinil)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona; y

20 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-cloro-4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

25

14b

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para usar como medicamento.

5. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor de glucocorticoides.

6. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan a partir del grupo constituido por: enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis,

MA

sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; y afecciones
5 oculares, tales como conjuntivitis.

7. El uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho
10 compuesto o sal, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor de glucocorticoides.

8. El uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan a partir del grupo que se describe en la reivindicación 6.

20 9. Un procedimientos de tratamiento de un mamífero, incluido un ser humano, con un agonista del receptor de glucocorticoides que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o con una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo o con un solvato
25 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

118

10. La combinación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, con otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se selecciona(n) a partir de:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄,
- (c) inhibidores de leucotrieno C4 sintasa,
- (d) antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H1, H3 y H4,
- (e) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- (f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX tanto inhibidores no selectivos como selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),
- (j) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa, tales como hPGDS,
- (k) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,

149

- (l) agonistas del adrenorreceptor β_2 ;
- (m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades proinflamatorias endógenas, tales como por ejemplo, IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A, GM-CSF y sus receptores,
- 5 (n) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- (o) inhibidores de las moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4,
- (p) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,
- (q) agentes inmunosupresores, que incluyen inhibidores de la ruta de
- 10 IgE y ciclosporina,
- (r) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), tales como, por ejemplo MMP9 y MMP12,
- (s) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (t) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa, en
- 15 particular inhibidores de elastasa de los neutrófilos,
- (u) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b,
- (v) inhibidores de urocinasa,
- (w) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,
- 20 (x) moduladores de la ruta de NF κ B, tales como inhibidores de IKK,
- (y) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas tales como p38 MAP cinasa, PI3 cinasas, JAK cinasas, syk cinasas, EGFR, MK-2, fyn cinasas o ITK
- (z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- 25 (aa) agentes que potencian las respuestas de resensibilización a los

150

corticoesteroides inhalados, tales como por ejemplo análogos de macrólidas e inhibidores de PI3Kδ o AKT1,2,3,

(bb) antibióticos y agentes antivirales eficaces contra microorganismos que pueden colonizar las vías respiratorias,

5 (cc) activadores de HDAC,

(dd) antagonistas de CXCR1, CXCR2 y CXCR3,

(ee) antagonistas de integrinas,

(ff) quimiocinas y antagonistas de los receptores de quimiocinas

(gg) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del
10 canal de sodio epitelial (ENaC),

(hh) bloqueantes de los canales de iones CRAC o inhibidores de CRAC

(ii) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,

(jj) antagonistas de P2X7,

(kk) inhibidores de VAP1,

15 (ll) inhibidores de tromboxano,

(mm) niacina, y

(nn) factores de adhesión que incluyen VLAM, ICAM, y ELAM.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que
20 comprende además otro agente terapéuticamente activo.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del adrenorreceptor β2.

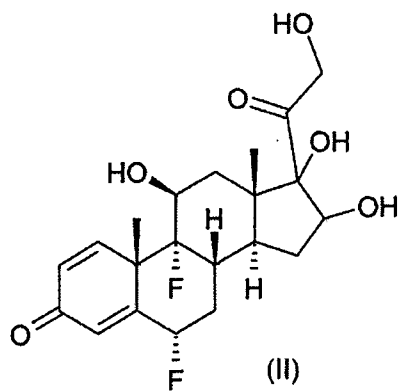
25

151

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agente anticolinérgico.

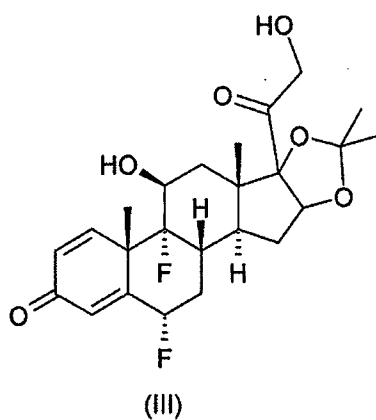
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que además comprende un agonista del adrenorreceptor β_2 y un agente anticolinérgico.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

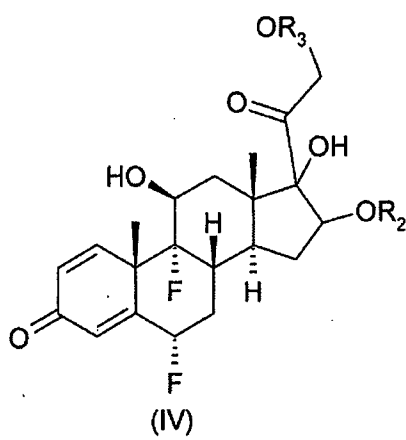


de la fórmula (III):

152

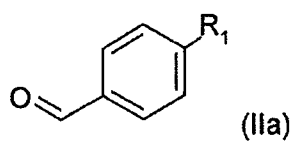


o de la fórmula (IV):



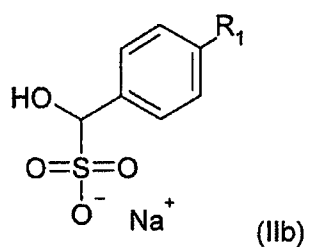
en la que R₂ y R₃ son formilo,

5 con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa):



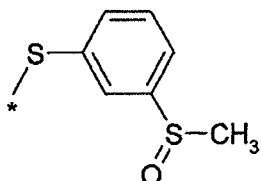
o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb):

153

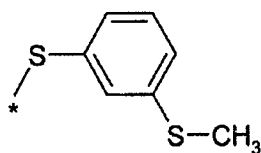


en la que R_1 es tal como se define en la reivindicación 1.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)
 5 tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que R_1 es de la fórmula:



- comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un
 compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las
 10 reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 es de la fórmula:

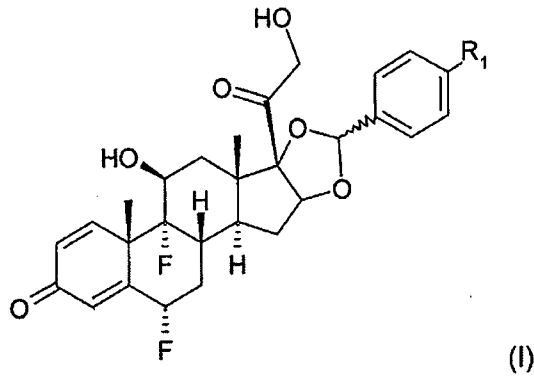


con un agente oxidante.

154

RESUMEN

La presente invención se refiere a agonistas novedosos del receptor de glucocorticoides de la fórmula (I):

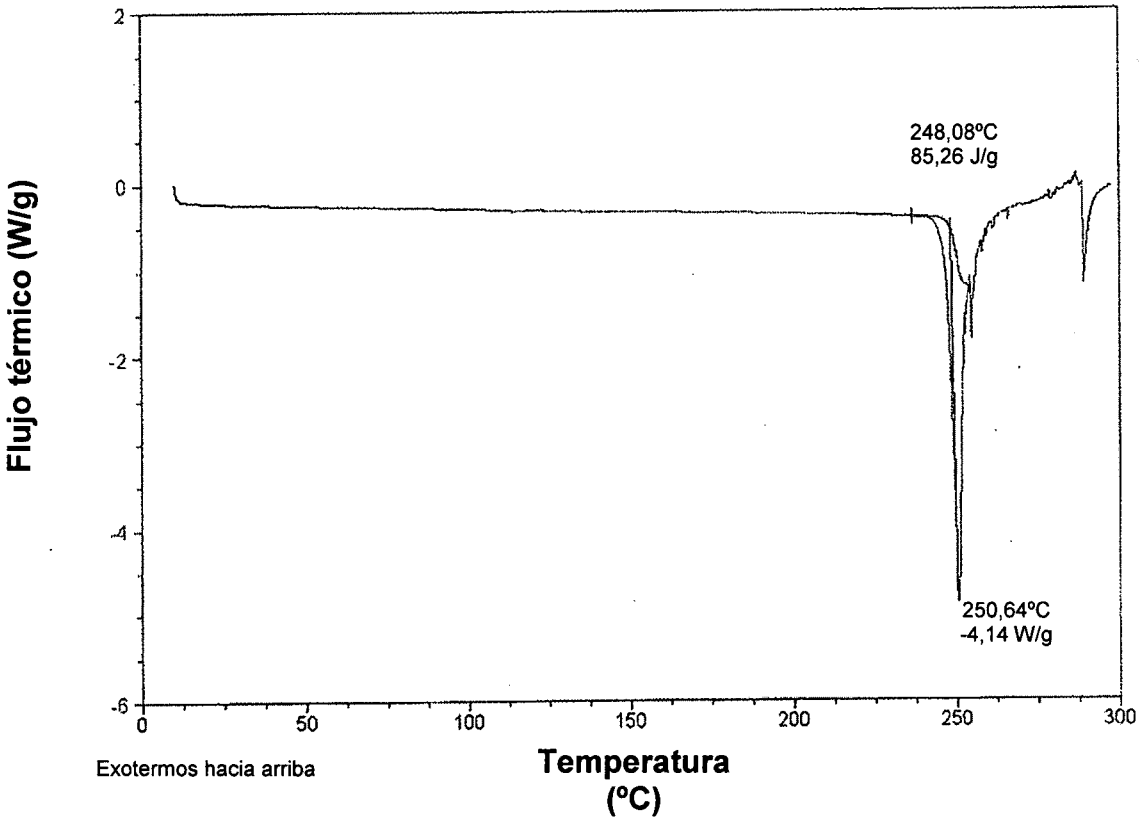


5 y a procedimientos e intermedios para su preparación. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a su combinación con otro u otros agentes terapéuticos, así como a su uso para el tratamiento de un número de enfermedades, trastornos y

10 afecciones inflamatorias y alérgicos.

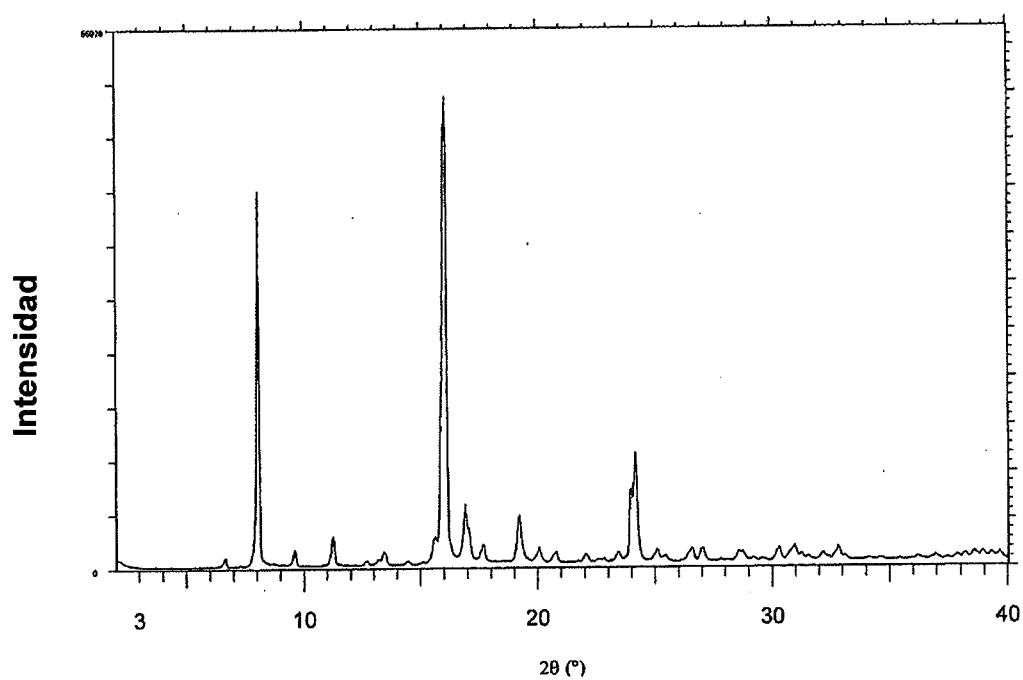
15

FIG. 1/6



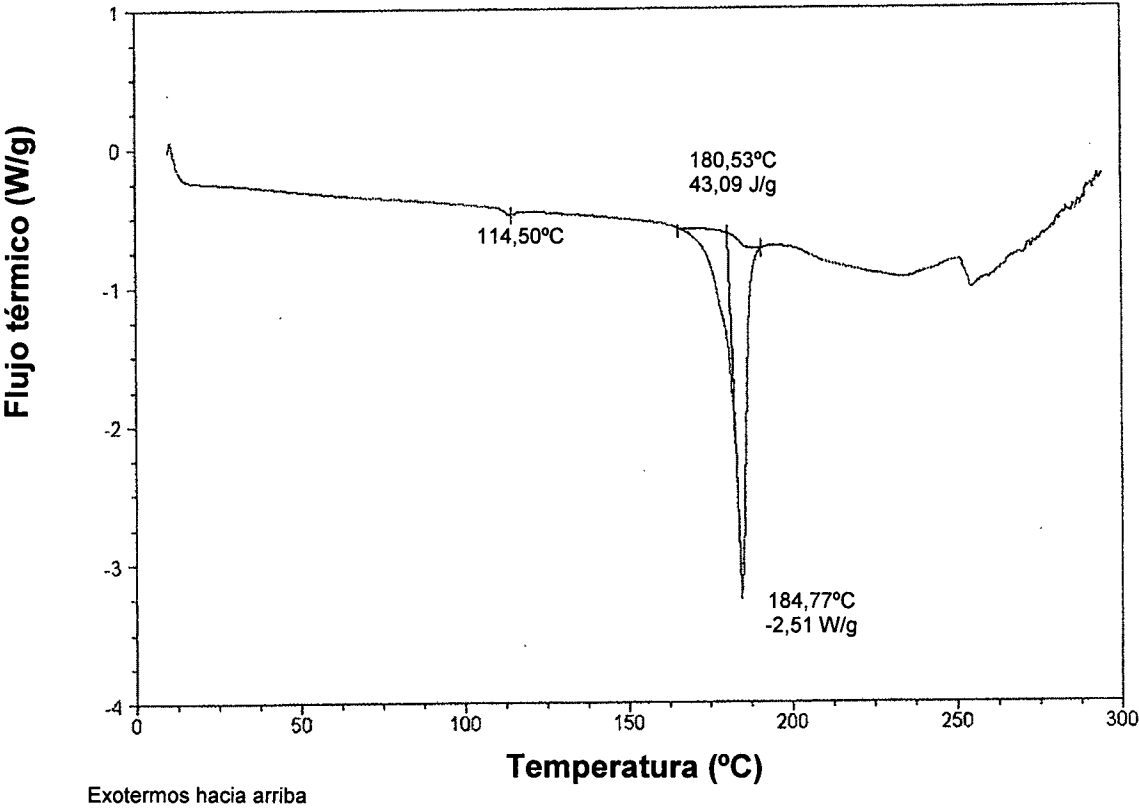
156

FIG. 2/6



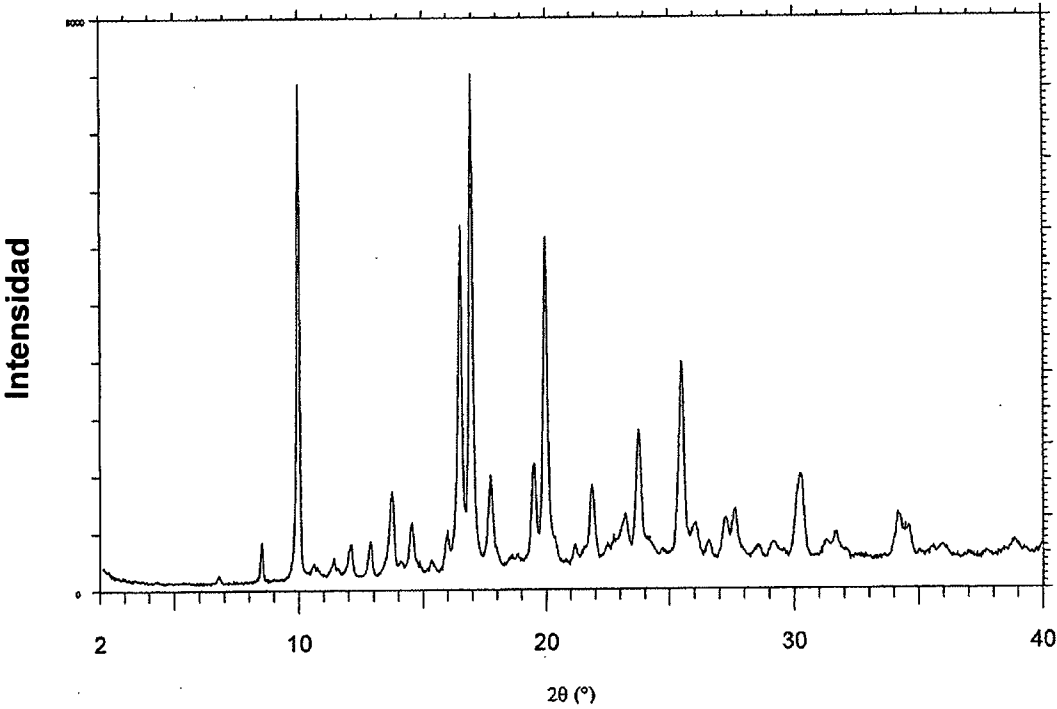
152

FIG. 3/6



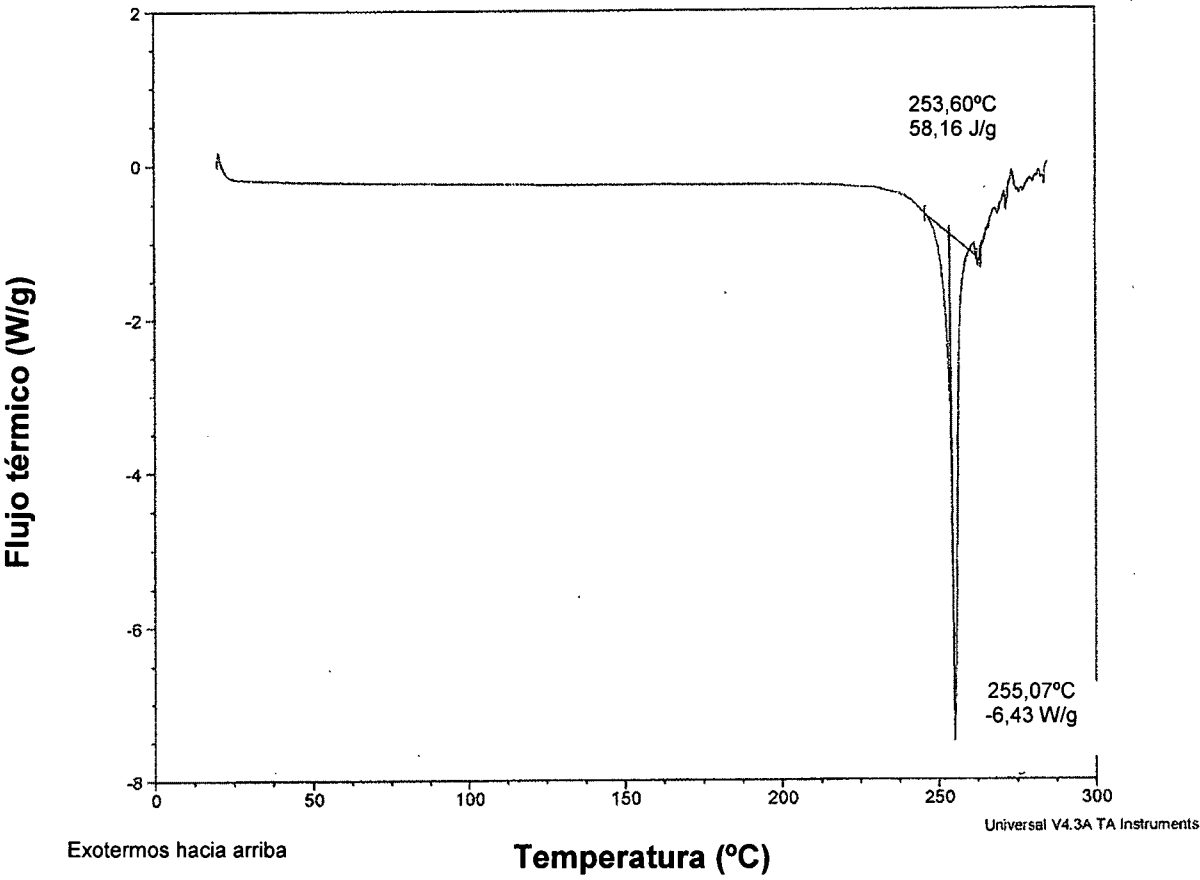
158

FIG. 4/6



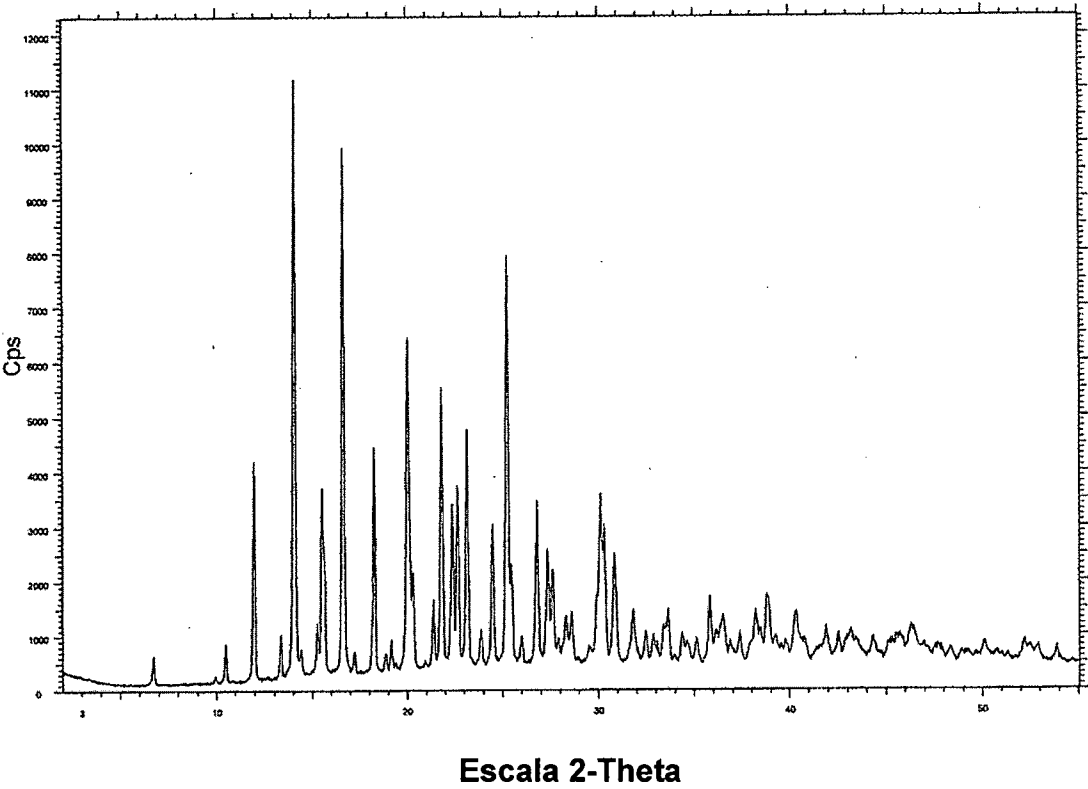
189

FIG. 5/6



160

FIG. 6/6



PATENT COOPERATION TREATY

161

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/B2008/054801

International filing date (day/month/year)
17.11.2008

Priority date (day/month/year)
30.11.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07J71/00 A61K31/58 C07J7/00 A61P11/06 A61P5/46

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Mezzato, Stefano
Telephone No. +31 70 340-4865



162

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/054801

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/054801

163

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-16</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

164
International application No.

PCT/IB2008/054801

Cited documents

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2005/028495 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; WEINGARTEN GORDON GAD [GB]) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application
- D2: US-A-3 197 469 (JOSEF FRIED) 27 July 1965 (1965-07-27)
- D3: RAVIKUMAR K S ET AL: "A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 39, no. 20, 14 May 1998 (1998-05-14), pages 3141-3144, XP004116214 ISSN: 0040-4039 cited in the application

Re Item V.

1. Novelty

- 1.1 Document D1 discloses (pages 35-50, examples 1-57 and pharmacological activity) compounds corresponding to those of present claim 1 (see in particular page 39, example 19), wherein the acetal at positions 16-17 is derived from cyclopentanone. Document D1 also discloses different processes (D1, reaction schemes on pages 37, 39 and 40) analogous to that of present claim 15.

It is noted that similar 6- α -fluoro-triamcinolone derivatives and related processes are also known from document D2 (column 8, examples 19-20).

The subject-matter of independent claims 1, 7, 9, 15 therefore differs from this known products and syntheses of D1-D2 in that the acetal at positions 16-17 is derived from benzaldehyde.

- 1.2 Consequently, the subject-matter of claims 1-16 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

2. Inventive step

- 2.1 Document D1 is considered to be the closest prior art to the subject-matter of independent claims 1, 7, 9, 15 (see paragraph 1.1 above). The technical effect resulting from this difference is unknown, the problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further 6-alpha-fluoro-triamcinolone derivatives as glucocorticoid receptor agonists.

The feature of using a benzaldehyde acetal at positions 16-17 of non-fluorinated triamcinolone derivatives is described in the same documents D1 (see pages 46-47, table 1, examples 42-45). The skilled person would therefore have been prompted to include this feature in the 6-alpha-fluoro-triamcinolone derivatives of D1 in order to synthesise further 6-alpha-fluoro-triamcinolone derivatives as glucocorticoid receptor agonists. Moreover, in view of the numerous different acetal substituents of D1 comprising an aromatic ring (page 46, table 1), the nature of the aromatic group on the acetyl does not seem to affect the pharmaceutical activity of the triamcinolone derivatives, so that the skilled person would have foreseen different acetal substitution patterns at positions 16-17 as possible alternatives.

- 2.2 Dependent claims 2-6, 8, 10-14 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, as similar pharmaceutical compositions and their combinations with therapeutic agents are known from the same document D1 (see pages 27-33).
- 2.3 The oxidation of a sulfide to a sulfoxide of present claim 16 is a well known reaction in organic chemistry (see also D3, page 3143, table 2). Consequently, claim 16 is also not inventive.

Re Item VII.

1. Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

16
International application No.

PCT/IB2008/054801

provisions of Rule 67.1(iv) and Article 34(4)(a)(I) PCT.

For the assessment of the present claim 9 on the question whether it is patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for use in a new medical treatment.

Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the present examination has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/069032 A3

(51) International Patent Classification:

C07J 71/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/46 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/054801

(22) International Filing Date:

17 November 2008 (17.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/991,354 30 November 2007 (30.11.2007) US
61/057,241 30 May 2008 (30.05.2008) US
61/079,555 10 July 2008 (10.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GLOSSOP, Paul Alan** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **MILLAN, David Simon** [AU/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **PRICE, David Anthony** [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US).

(74) Agent: **DROUIN, Stephane**; Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

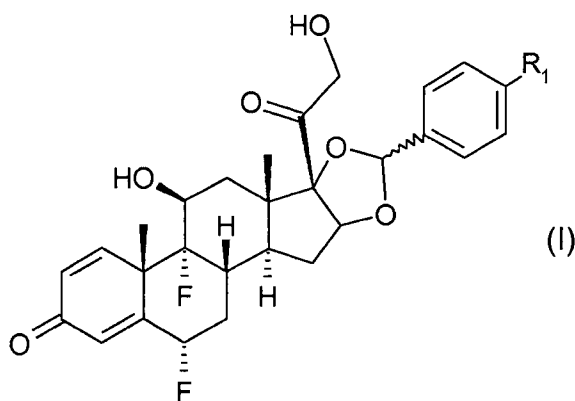
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

6 August 2009

(54) Title: NOVEL GLUCOCORTICOID RECEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to novel glucocorticoid receptor agonists of formula (I) and to processes and intermediates for their preparation. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing these compounds, to their combination with one or more other therapeutic agents, as well as to their use for the treatment of a number of inflammatory and allergic diseases, disorders and conditions.

WO 2009/069032 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/054801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J71/00 A61K31/58 C07J7/00 A61P11/06 A61P5/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/028495 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; WEINGARTEN GORDON GAD [GB]) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application	1-16
Y	page 30 - page 50	16
X	US 3 197 469 A (JOSEF FRIED) 27 July 1965 (1965-07-27) column 8; examples 19,20	1,15
Y	RAVIKUMAR K S ET AL: "A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 39, no. 20, 14 May 1998 (1998-05-14), pages 3141-3144, XP004116214 ISSN: 0040-4039 cited in the application page 3143; table 2	16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2009

Date of mailing of the international search report

19/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mezzato, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/054801

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028495	A	31-03-2005	NONE	
US 3197469	A	27-07-1965	AT 244001 B	10-12-1965
			CH 394169 A	30-06-1965
			ES 250890 A1	16-11-1959
			GB 916996 A	30-01-1963
			SE 300968 B	20-05-1968



No. 10-063356-00000-0000

S

Fecha: 2010-05-26 16:59:30
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 169

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

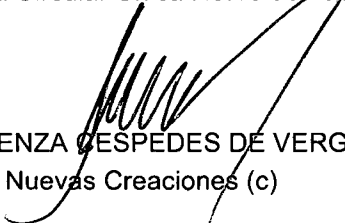
REFERENCIA	Radicación No.	10 063356
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/054801
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08942

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

16 JUL. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

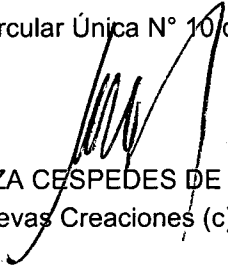
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 063356
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/054801
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08943

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010
adpa11