

OF

PCT
PC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-9253

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009253-00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:48:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 50

SOLICITUD DE PATENTE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE FENANTRENONA, COMPOSICIONES Y
MÉTODOS

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 27 de Enero de 2011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-009253- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:48:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000008

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
New York 10017

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

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@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: PAUL VINCENT RUCKER

Dirección: 4307 Sierra Morena Avenue, Carlsbad, California 92010 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: _____

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/053044 Fecha Julio 14, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/013158 Fecha Febrero 4, 2010

6

Título (54) COMPUESTOS DE FENANTRENONA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

Clasificación Internacional (51) C07D 213/75, A61K 31/44, A61P 29/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 28, 2008

(31) Número de Solicitud

61/084.095

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Enero 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. 09-081.255



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.



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.



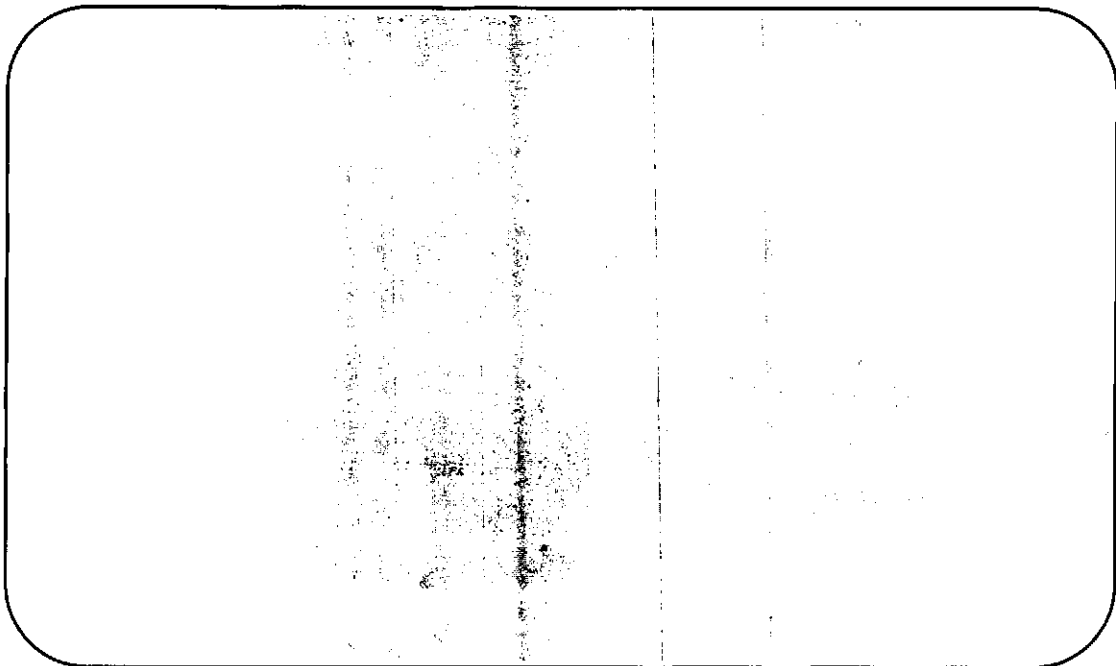
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007879

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 16:16:22

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353914455	27/01/2011	2.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009253-00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:48:20
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 50

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 16:16:22

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs 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, appeals, 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.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

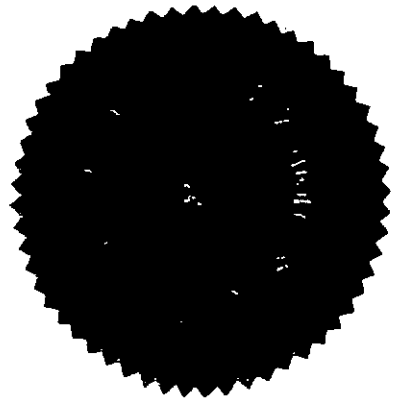
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales 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, apelaciones, 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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

6

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
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):

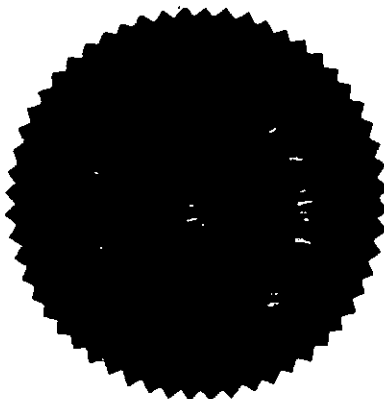
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th*

Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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 **K 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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

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

G210434

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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.

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

2

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from RUCKER, Paul Vincent to PFIZER INC., dated 25 June 2009 (25.06.2009)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 February 2010 (04.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/013158 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/75 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2009/053044

(22) International Filing Date:
14 July 2009 (14.07.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/084,095 28 July 2008 (28.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **RUCKER, Paul Vincent** [US/US]; 4307 Sierra Morena, Carlsbad, California 92010 (US).

(74) Agents: **RICHARDSON, Peter C.** et al.; Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(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, CL, 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, PE, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

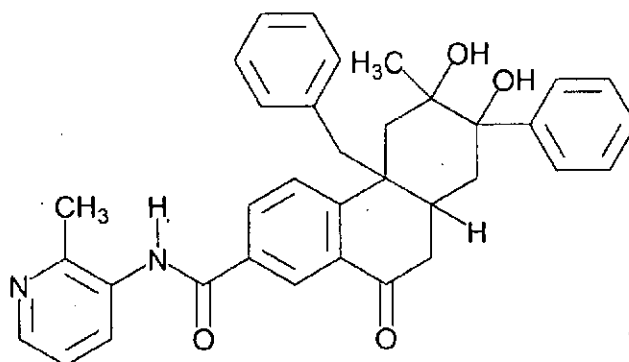
Declarations under Rule 4.17:

- 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 (Art. 21(3))

(54) Title: PHENANTHRENONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of Formula (I) or salt thereof, which are modulators of the glucocorticoid receptor. The compounds and salts of the invention are useful in the treatment of conditions mediated by glucocorticoid receptor activity.

PHENANTHRENONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention includes compounds that are glucocorticoid receptor modulators. The present invention also includes compositions and methods of using compounds and compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Glucocorticoid receptor modulators are glucocorticoid receptor ligands that are used to treat a variety of conditions because of their powerful anti-inflammatory, antiproliferative and immunomodulatory activity. J. Miner, *et al.*, Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14(12):1527-1545.

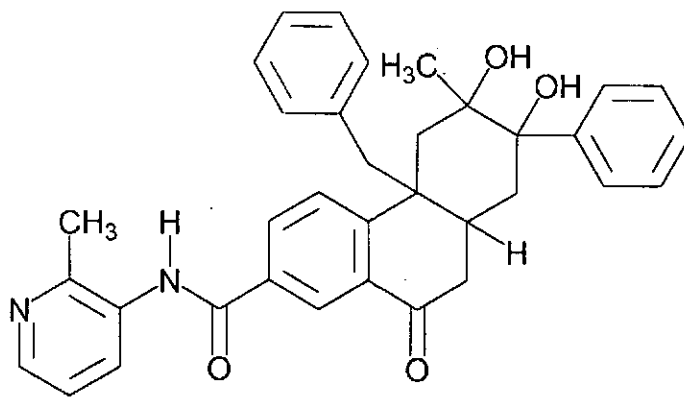
Examples of glucocorticoid receptor modulators include dexamethasone, prednisone, prednisolone, RU-486, and as described in WO 2000/66522 and WO 2004/005229.

Treatment with glucocorticoid receptor modulators is often associated with side effects, such as bone loss and osteoporosis.

Identifying a glucocorticoid receptor modulator that is efficacious, potent, and has mitigated side-effects fulfills a medical need.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to a compound of Formula I:



(I)

or salt thereof. This includes the compound 4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also relates to compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. Also provided is a method of contacting a glucocorticoid receptor with a compound of Formula I. Further provided are methods of treating a condition in a subject mediated by glucocorticoid receptor activity by administering to the subject a compound of Formula I.

9

DETAILED DESCRIPTION

This detailed description herein is intended only to acquaint others skilled in the art with the inventions, the principles, and the practical applications so that others skilled in the art may adapt and apply the inventions in their numerous forms, as they may be best suited to the requirements of a particular use. These inventions, therefore, are not limited to the embodiments described in this specification, and may be modified.

A. Definitions

For the following defined terms, these definitions shall be applied, unless a different definition is given in the claims or elsewhere in this specification.

The term "carrier" describes an ingredient in a pharmaceutical composition or formulation other than an active pharmaceutical compound. Carriers may be a pharmaceutically acceptable material or vehicle or combinations of one or more materials and/or vehicles. Examples include liquid or solid fillers, diluents, excipients, solvents, co-solvents, buffering agents, preservatives, antioxidants, wetting agents, disintegrants, binding agents, suspending agents, surfactants, wetting agents, bulking agents, polymers, glidants, colorants, flavoring agents, sweeteners, lubricants, humectants, and tableting or encapsulating materials.

The phrase "contacting a glucocorticoid receptor" means *in vivo*, *ex vivo*, or *in vitro* contact is made with a glucocorticoid receptor and includes administration of a compound or salt of the present invention to a subject having a glucocorticoid receptor, as well as, for example, introducing a compound or salt of the invention into a sample containing a cellular, unpurified, or purified preparation containing the glucocorticoid receptor. For example, contacting includes interactions between the compound and the receptor, such as binding.

The phrase "inflammation related condition" includes arthritis, fibromyalgia, ankylosing spondylitis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, gout, undifferentiated spondyloarthritis, juvenile-onset spondyloarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and pain associated with the aforementioned conditions. Specific examples of arthritis include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, reactive arthritis, infectious arthritis, psoriatic arthritis, polyarthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile reactive arthritis, and juvenile psoriatic arthritis.

The term "modulation" or "modulators" includes antagonist, agonist, partial antagonists, partial agonists, or mixtures or ratios thereof.

The term "subject" refers to any animal, including mammals, such as mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, pigs, cattle, sheep, horses, primates, or humans.

The term "treating" (and corresponding terms "treat" and "treatment") includes palliative, restorative, and preventative ("prophylactic") treating of a subject. The term "palliative treating" refers to treatment that eases or reduces the effect or intensity of a condition in a subject without curing the condition. The term "preventative treating" (and the corresponding term "prophylactic treating") refers to treatment that prevents the occurrence of a condition in a subject. The term "restorative treating" ("curative") refers to treatment that halts the progression of, reduces the pathologic manifestations of, or entirely eliminates a condition in a subject. Treating can be done with a therapeutically effective amount of compound, salt or composition that elicits the biological or medicinal response of a tissue, system or

subject that is being sought by an individual such as a patient, researcher, doctor, veterinarian, or clinician.

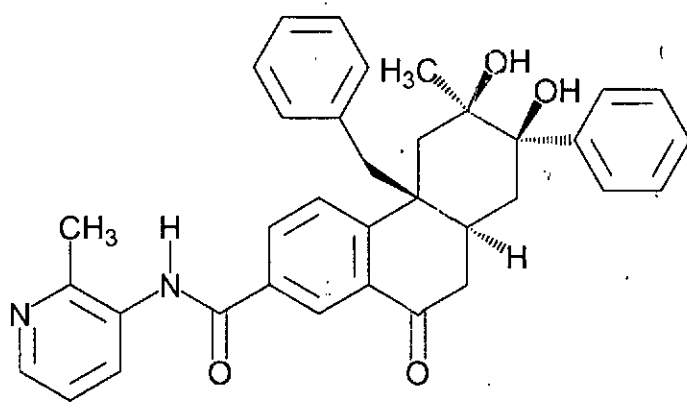
The terms "pharmaceutically effective" or "therapeutically effective" refer to an amount of a compound herein, or salt thereof, that is sufficient to provide an effective treatment, as discussed above.

It is understood that what comprises a pharmaceutically or therapeutically effective amount may be a lesser amount of the compound or salt when it is administered in combination with another agent than when utilized alone.

B. Compounds

The present invention provides tricyclic compounds of Formula I. These compounds are useful as glucocorticoid receptor modulators.

The present invention also comprises a compound of Formula II:



or salt thereof.

The present invention includes the compound 4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also included is the compound (4bR,6R,7R,8aS)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention include the acid addition and base salts (including disalts) thereof. In one embodiment, the present invention includes a hydrochloride salt of the compound of Formula I. In another embodiment, the present invention includes a calcium salt of the compound of Formula I. In another embodiment, the present invention includes a sodium salt of the compound of Formula I.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. Pharmaceutically acceptable 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.

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

5 A salt may be readily prepared by mixing together solutions of compounds of the present invention and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

10 The compounds of the present invention may be administered as prodrugs. Thus, certain derivatives which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of the present invention 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).

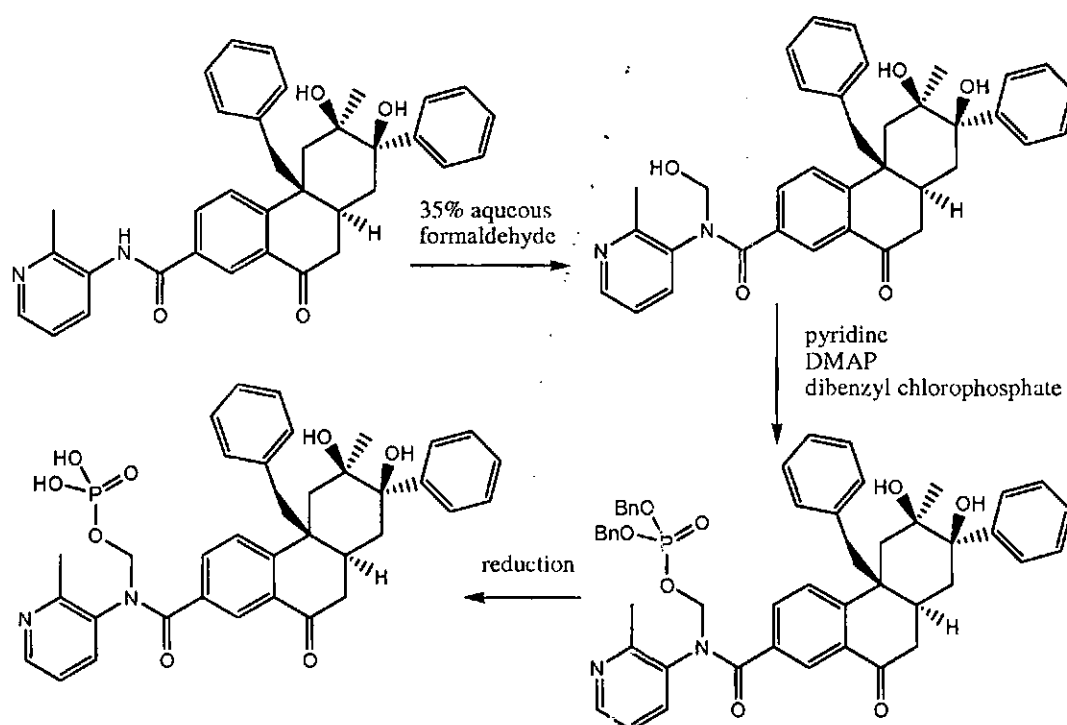
15 Prodrugs can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of the present invention with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of such prodrugs include:

20 (i) where the compound contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

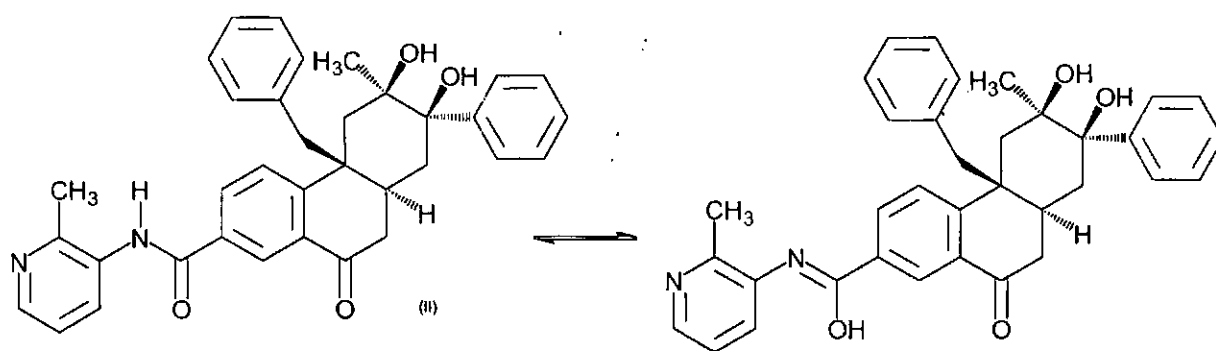
(ii) where the compound contains a secondary amino functionality, an amide thereof, for example, replacement of hydrogen with (C₁-C₁₀)alkanoyl.

25 Phosphate forms of the compounds herein may be prepared by methods known in the art, such as those disclosed in WO 2008/070149, WO 2008/064274 and WO 2006/078846. The compound (4a-benzyl-2,3-dihydroxy-3-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-9-oxo-2-phenyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-7-carboxamido)methyl dihydrogen phosphate and stereoisomer ((2R,3R,4aR,10aS)-4a-benzyl-2,3-hydroxy-3-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-9-oxo-2-phenyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-7-carboxamido)methyl dihydrogen phosphate may be prepared by the scheme below:



Finally, certain compounds of the present invention may themselves act as prodrugs of other compounds of the present invention. For example, certain compounds of Formula I or II could be viewed as a prodrug of other compounds encompassed by Formula I or II.

- 5 All isomers, such as stereoisomers, geometric (*cis/trans* or *Z/E*) isomers and tautomeric forms of the compounds or salts are included in the scope of the present invention, including compounds or salts having more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. For example, the following depicts a compound of Formula II and a tautomer.



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.

Isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art.

- 15 The present invention includes isotopically-labeled compounds of the invention 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 usually found in nature.

Isotopically-labeled compounds of the invention 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.

20

For the treatment of the conditions referred to below, the compounds of the present invention can be administered. Salts of the compounds of the present invention could also be used.

C. Compositions

5 Compounds or salts of the present invention may be part of a composition. Compositions can also include one or more compounds or salts of the present invention. The composition can also include an enantiomeric excess of one or more compounds of the present invention. Other pharmacologically active substances and carriers can be included in the composition.

One embodiment is a composition comprising a compound of Formula I or a salt thereof. Another
10 embodiment is a composition comprising a compound of Formula I or a salt thereof and a carrier.

For example, the carrier can be an excipient. 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.

The composition can be a solid, a liquid, or both, and may be formulated with the compound as a
15 unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compounds. Compounds or salts of the present invention may be coupled with suitable polymers or other drug carriers.

D. Methods

20 The present invention includes a method of contacting a glucocorticoid receptor with a compound or salt of the present invention.

The present invention also includes a method of treating a condition mediated by glucocorticoid receptor activity in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

25 A condition mediated by glucocorticoid receptor activity includes:

a) endocrine disorders, such as primary or secondary adrenocortical insufficiency, congenital adrenal hyperplasia, nonsuppurative thyroiditis, and hypercalcemia associated with cancer;

b) rheumatic disorders, such as psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, including juvenile
30 rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, acute and subacute bursitis, acute nonspecific tenosynovitis, acute gouty arthritis, post-traumatic osteoarthritis, synovitis of osteoarthritis, and epicondylitis;

c) collagen diseases, such as systemic lupus erythematosus, and acute rheumatic carditis;

d) dermatologic conditions, such as pemphigus, bullous dermatitis herpetiformis, severe
erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome), exfoliative dermatitis, mycosis fungoides, psoriasis, and seborrheic dermatitis;

35 e) allergic states, such as seasonal or perennial allergies, allergic rhinitis, bronchial asthma, contact dermatitis, atopic dermatitis, serum sickness, and drug hypersensitivity reactions;

f) ophthalmic diseases and conditions, such as allergic corneal marginal ulcers, herpes zoster
ophthalmicus, anterior segment inflammation, diffuse posterior uveitis and choroiditis, chronic uveitis, sympathetic ophthalmia, allergic conjunctivitis, keratitis, chorioretinitis, optic neuritis, iritis and iridocyclitis;

40 g) respiratory diseases, such as symptomatic sarcoidosis, Loeffler's syndrome, berylliosis, fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis, and aspiration pneumonitis;

- h) hematologic disorders, such as idiopathic thrombocytopenic purpura, secondary thrombocytopenia, acquired (autoimmune) hemolytic anemia, erythroblastopenia (Red Blood Cell anemia), and congenital (erythroid) hypoplastic anemia;
- i) neoplastic diseases, such as leukemia and lymphoma;
- 5 j) edematous states, such as inducing diuresis or emission of proteinuria in the nephrotic syndrome, without uremia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus;
- k) gastrointestinal diseases, such as ulcerative colitis, regional enteritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome;
- l) miscellaneous conditions, such as tuberculous meningitis and trichinosis; and
- 10 m) neurological conditions, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinal cord injury, psychotic major depression, and peripheral neuropathy.

A condition mediated by glucocorticoid receptor activity also includes transplant rejection (e.g., kidney, liver, heart, lung, pancreas (e.g., islet cells), bone marrow, cornea, small bowel, skin allografts, skin homografts (such as employed in burn treatment), heart valve xenografts, serum sickness, and graft vs. host disease, autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, multiple sclerosis, Type I and Type II diabetes, juvenile diabetes, obesity, asthma, inflammatory bowel disease (such as Crohn's disease and ulcerative colitis), pyoderma gangrenum, lupus (systemic lupus erythematosus), myasthenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomyositis, eczema, seborrhoea, pulmonary inflammation, eye uveitis, hepatitis, Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, Behcet's or Sjorgen's syndrome (dry eyes/mouth), pernicious or immunohaemolytic anaemia, atherosclerosis, Addison's disease (autoimmune disease of the adrenal glands), idiopathic adrenal insufficiency, autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome), glomerulonephritis, scleroderma, morphea, lichen planus, viteligo (depigmentation of the skin), alopecia areata, autoimmune alopecia, autoimmune hypopituitarism, Guillain-Barre syndrome, and alveolitis; T-cell mediated hypersensitivity diseases, including contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity, contact dermatitis (including that due to poison ivy), urticaria, skin allergies, respiratory allergies (hayfever, allergic rhinitis) and gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease); inflammatory diseases such as osteoarthritis, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, acute respiratory distress syndrome, Sezary's syndrome and vascular diseases which have an inflammatory and or a proliferatory component such as restenosis, stenosis and atherosclerosis.

A condition mediated by glucocorticoid receptor activity also includes:

- a) 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;
- 40 b) chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema;

12

c) 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;

d) bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis, acute lung injury; and

e) bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

Another embodiment includes a use of a compound or salt of the present invention for use in treating 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, or 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.

The present invention includes a method of treating an inflammation-related condition in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of treating conditions such as asthma, dermatitis, inflammatory bowel disease, Alzheimer's disease, psychotic major depression, neuropathy, transplant rejection, multiple sclerosis, chronic uveitis, or chronic obstructive pulmonary disease in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of treating rheumatoid arthritis in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

Rheumatoid arthritis is considered a chronic autoimmune and inflammatory disease producing inflamed joints, which eventually swell, become painful, and experience degradation of cartilage, bone, and ligaments of the joint. A result of rheumatoid arthritis is deformity, instability, and stiffness of the joint

and scarring within the joint. The joints deteriorate at a highly variable rate. Many factors, including genetic predisposition, may influence the pattern of the disease. People with rheumatoid arthritis may have a mild course, occasional flare-ups with long periods of remission without disease, or a steadily progressive disease, which may be slow or rapid. Rheumatoid arthritis may start suddenly, with many joints becoming inflamed at the same time. More often, it starts subtly, gradually affecting different joints. Usually, the inflammation is symmetric, with joints on both sides of the body affected. Typically, the small joints in the fingers, toes, hands, feet, wrists, elbows, and ankles become inflamed first, followed by the knees and hips.

Pain associated with rheumatoid arthritis is typically somatic nociceptive joint pain. Swollen wrists can pinch a nerve and result in numbness or tingling due to carpal tunnel syndrome. Cysts may develop behind affected knees, can rupture, causing pain and swelling in the lower legs.

The present invention includes a method of treating dermatitis in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of treating chronic obstructive pulmonary disease in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of treating asthma in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of treating Alzheimer's disease in a subject comprising administering to the subject a compound or salt of the present invention.

The present invention includes a method of mitigating side effects associated with glucocorticoid receptor modulation, comprising administering a compound of Formula I to a subject.

The present invention includes a method of mitigating side effects associated with prednisolone treatment, comprising administering a compound of Formula I to a subject.

The present invention further comprises methods of treating the aforementioned conditions, diseases, and disorders in a subject or a subject susceptible to having such a condition, by administering to the subject one or more compounds or salts of the present invention.

In one embodiment, the aforementioned treatment is preventative treatment.

In another embodiment, the aforementioned treatment is palliative treatment.

In another embodiment, the aforementioned treatment is restorative treatment.

E. Dosage and Administration

To select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication, the compounds or salts of the invention can be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), and permeability.

Doses for compounds or salts of the invention range from 0.1 mg to 100 mg for oral administration and doses range from 2 mg or less for inhaled administration. The dose may be administered in single dose or two or more divided doses and may fall outside of the typical range given herein.

The dosages are based on an average human subject having a weight of about 60 kg to 70 kg. Dosing and dosing regimen depend upon subject and a variety of conditions that may affect dosing (age, sex, body weight, etc.). A physician or other medical professional will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

B

Oral Administration

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

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. Further, the compound or salts of the invention can be administered as a spray dried dispersion.

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.

The compounds of the invention and salts thereof 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).

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. 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 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. 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.

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.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavoring agents, preservatives and taste-masking agents.

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.

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.

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).

Dose ranges for oral administration also include from 0.1 mg to 80 mg, 15 mg to 80 mg, 0.1 mg to 25 mg.

Parenteral Administration

The compounds or salts of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Example 2 could be administered into the blood stream. Suitable means for parenteral 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. 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.

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.

The solubility of compounds of the present invention and salts thereof 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-co-glycolic) acid (PLGA) microspheres.

Topical Administration

The compounds or salts of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Example 1 could be administered to the skin. 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. 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.

Inhaled/Intranasal Administration

The compounds or salts 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 pressurized 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 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 may comprise a compound of the present invention, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride.

Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

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" which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

Dose ranges for inhaled administration range from 2 mg to less or 1 mg to less.

5 *Combination*

The compounds or salts of the invention may be administered in combination with one or more other therapeutic agents, such as a drug. The compound of the present invention or salt thereof may be administered at the same time or different time as one or more other therapeutic agents.

For example, "in combination" includes: simultaneous administration of a combination of
10 compound or salt of the invention and a therapeutic agent to a subject, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said subject; substantially simultaneous administration of a combination of compound or salt of the invention and a therapeutic agent to a subject in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same
15 time by said subject, whereupon said components are released at substantially the same time to said subject; sequential administration of a combination of compound or salt of the invention and a therapeutic agent to a subject, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said subject with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said subject;
20 and sequential administration of such combination of compound or salt of the invention and a therapeutic agent to a subject, 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 subject, where each part may be administered by either the same or different route.

For example, the compounds or salts of the present invention may be used in combination,
25 partially or completely, in addition to other anti-inflammatory agents. Examples of pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds and salts described herein include TNF- α inhibitors, COX-2 inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors, receptor antagonists for leukotrienes, PDE4 inhibitors, antihistaminic H₁ inhibitors, gastroprotective H₂ receptor antagonists, insulin-like growth factor type (IGF-
30 1) mimetics, inhibitors of matrix metalloproteases, non-steroidal anti-inflammatory agents, p38 inhibitors, P2X7 inhibitors, α 2 Δ inhibitors, antiviral agents, and other agents described on pages 32-38 of WO 2004/005229.

F. Use in the Preparation of a Composition or Medicament

35 In one embodiment, the present invention comprises methods for the preparation of a composition or medicament comprising the compounds or salts of the present invention for use in treating condition mediated by glucocorticoid receptor activity.

In another embodiment, the invention comprises the use of one or more compounds or salts of the present invention in the preparation of a composition or a medicament for inflammation, inflammation
40 related condition, rheumatoid arthritis, dermatitis, Alzheimer's disease.

The present invention also includes the use of one or more compounds or salts of the present invention for preparation of a composition or a medicament for treating one or more conditions detailed in the Methods section.

5 G. Schemes

The compounds of the present invention may be prepared using the methods illustrated in the general synthetic schemes and experimental procedures detailed below. The reactions of the synthetic methods herein are carried out in suitable solvents which may be readily selected by one skilled in the art of organic synthesis, said suitable solvents generally being any solvent which is substantially nonreactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or products at the temperatures at which the reactions are carried out. A given reaction may be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step may be selected.

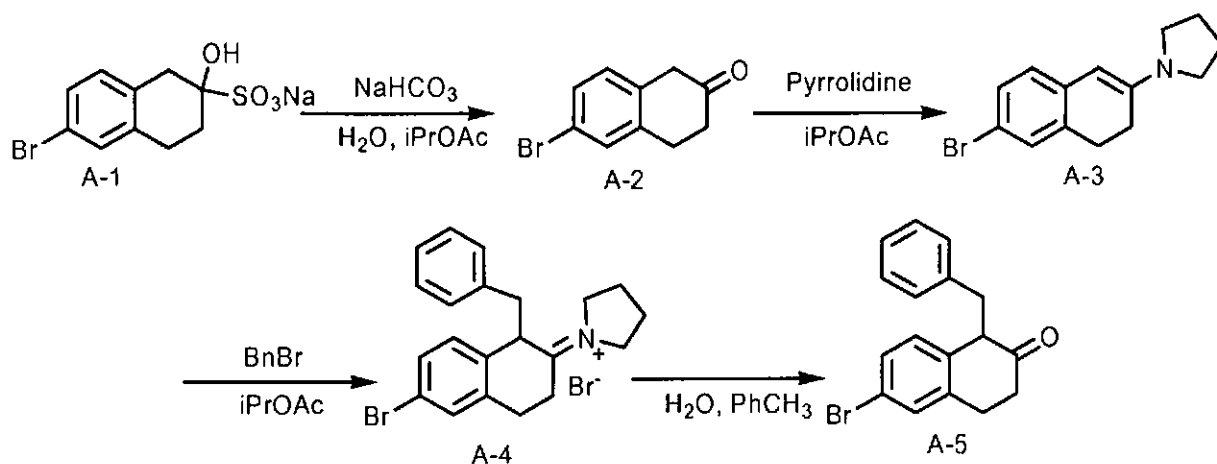
Preparation of compounds of the invention can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection, and the selection of appropriate protecting groups can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety.

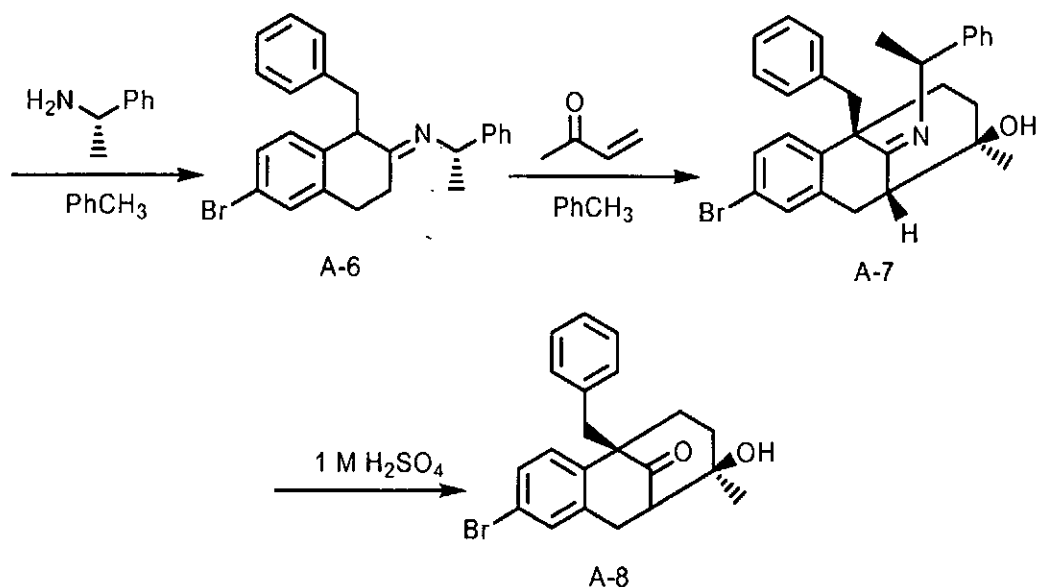
Reactions can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^1H or ^{13}C) infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography.

The starting materials used herein are either commercially available or may be prepared by routine synthetic methods.

The general synthetic schemes are presented for purposes of illustration and are not intended to be limiting.

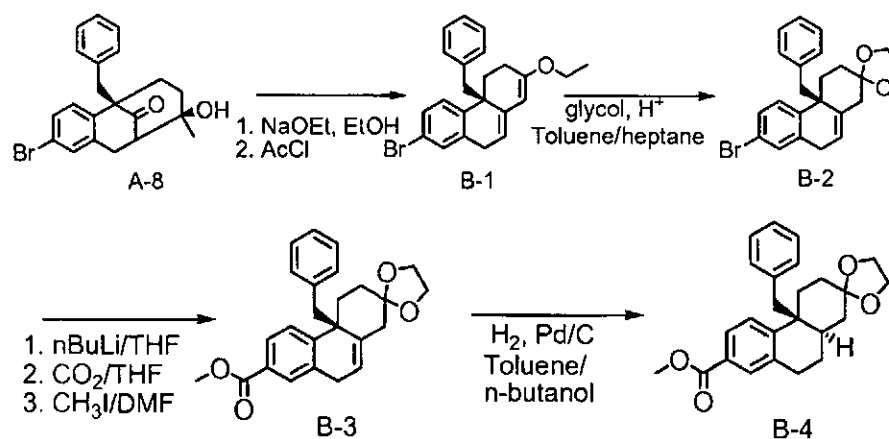
SCHEME A





The 1(*R*)-Benzyl-5-bromo-9(*S*)-hydro-10(*R*)-hydroxy-10(*R*)-methyl-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-13-one of Formula A-8 was prepared using the protocol described in Scheme A, which is generally disclosed in WO 00/66522. Ph depicts Phenyl. Bn depicts Benzyl. Compound A-1 can be purchased (for example, (Sanmar, Vuf, Kingchem). Compound A-2, 6-bromo-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalenone (Chem. Abstr. Reg. No. 4133-35-1), can be prepared as described in Org. Syn. 1971, 51, 109-112. Compound A-3, 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)-pyrrolidine (Chem. Abstr. Reg. No. 863925-40-0) as described in WO 2007/105053 (McHardy et al.). Compound A-4, 1-[6-bromo-3,4-dihydro-1-(phenylmethyl)-2-(1H)-naphthalenylidene]-pyrrolidinium bromide (Chem. Abstr. Reg. No. 418772-22-2) is also described in US 2002/0107235 (Liu et al.) and U.S. Pat. No. 6,852,719 (Liu et al.).

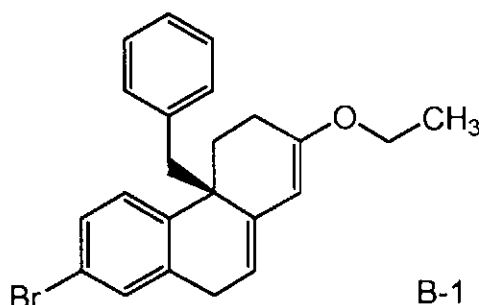
SCHEME B



The compound B-1, 7-bromo-2-ethoxy-3,4,4a,9-tetrahydro-4a-(phenylmethyl)-(4aS)-phenanthrene, may be prepared as described in European Patent Applications EP 1201649 and EP 1201660 (both to Liu et al.) and EP 1201665 (Murry et al.).

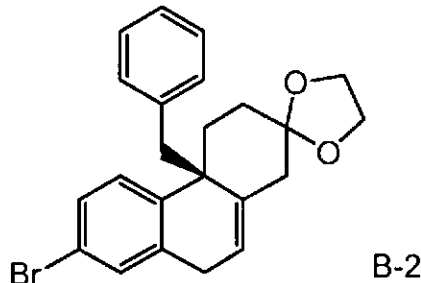
Preparation 1: (*S*)-4 α -benzyl-7-bromo-2-ethoxy-3,4,4 α ,9-tetrahydrophenanthrene

16



Starting Material A-8 (450 g; 1.17 moles) was dissolved in ethanol (4.5 L) at ambient temperature. 21% sodium ethoxide in ethanol (44 mL; 0.12 moles) was added and the mixture was heated to reflux for three hours. Once the Starting Material A-8 was consumed, the reaction mixture was chilled to -25°C. Acetyl chloride (250 mL; 3.51 moles) was slowly added to the mixture while the temperature was maintained near -25°C. After the addition was complete, the mixture was warmed to 0°C and held there until the intermediate enone was consumed. The mixture was slurry at this point. 21% sodium ethoxide in ethanol (1.31 L; 3.51 moles) was added to the mixture while the temperature was maintained between -5°C and 5°C. If the mixture was not basic, more sodium ethoxide was added. The temperature of the mixture was increased to 25°C and then diluted with water (5.9 L). The mixture was filtered and the solid was washed with water (3 X). The title compound (440 g; 85 area %) was obtained as a beige solid. ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 1.27 (t, 3H), 1.65 (dt, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.21 (dd, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 5.45 (m, 2H), 6.44 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H).

Preparation 2: (S)-4α-benzyl-7-bromo-2,2-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4,4a,9-hexahydrophenanthrene

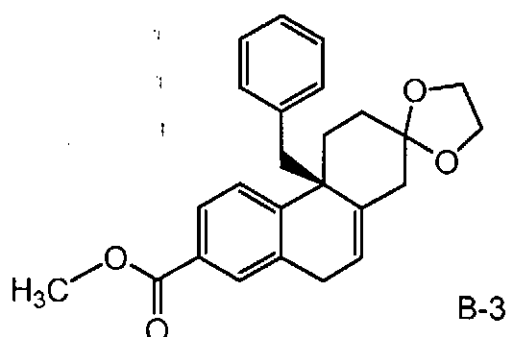


The (S)-4α-benzyl-7-bromo-2-ethoxy-3,4,4a,9-tetrahydrophenanthrene (1270 g; 3.2 moles; 85 area %, which may be prepared as described in Preparation 1) was dissolved in toluene (6.45 L). The ethylene glycol (898 mL; 16.1 moles) and p-toluenesulfonic acid (6.1 g; 0.03 moles) were added and the reaction heated to reflux. Solvent (1 L) was distilled from the mixture and replaced with fresh toluene (1 L). This distillation process was repeated twice more. More p-toluenesulfonic acid (6.1 g) was added each time fresh toluene was added. During the reaction, two intermediates (detected by LC) were formed as the substrate was converted into product. The end point of the reaction was an equilibrium point between the two intermediates and the product. Once the endpoint was reached, the mixture was cooled to ambient temperature. The mixture was washed with 0.5 M NaOH (2 L). The phases separated quickly and both were dark with a small rag layer. The mixture was washed with water (2 L). The phases separated very slowly. The mixture was dried by azeotropic distillation. Methanol (4 L) was added to the mixture and solvent (4 L) was distilled from the mixture. The methanol addition and solvent distillation were repeated twice more. Methanol was added to the mixture and precipitation occurred a few minutes later. More methanol (4 L) was added to the mixture and then brought to reflux. After 30 minutes, the mixture was cooled to 0°C. The mixture was filtered and the solid was washed with chilled methanol (2 X 2L). The

solid was dried in a vacuum oven at 65°C. The title compound (882 g; 98 area %) was obtained as a beige solid. ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 1.71 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.31 (dd, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.86 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H).

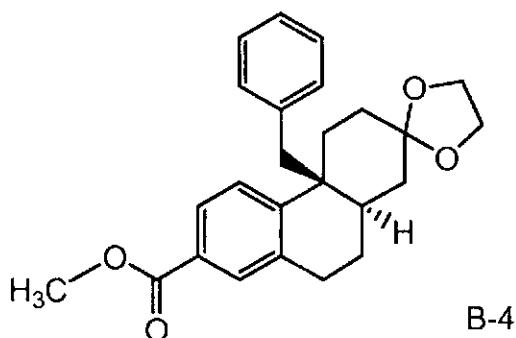
5

Preparation 3: (S)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,10-hexahydrophenanthrene-2-carboxylate



The (S)-4 -benzyl-7-bromo-2,2-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4,4 ,9-hexahydrophenanthrene (719 g; 1.75 moles, which may be prepared as described in Preparation 2) was dissolved in tetrahydrofuran (7.19 L) and chilled to -70°C. The 1.6 M n-butyl lithium in hexane (2270 mL; 2.27 moles) was added at a rate such that the temperature was maintained below -60°C. The mixture held an additional 15 minutes after the addition. Carbon dioxide (108 g; 2.45 moles) was added while the temperature was maintained below -60°C. The mixture held an additional 15 minutes after the addition. The mixture was warmed to ambient temperature. Solvent (7 L) was distilled from the mixture at atmospheric pressure. DMF (7 L) was added to the mixture. The mixture was cooled to ambient temperature. Methyl iodide (152 mL; 2.45 moles) was added and the mixture was held until the reaction was completed (~1 hour). The mixture was heated to 70°C and solvent was distilled by gradually reducing the pressure to 70 mmHg. Once distillation had ceased, the mixture was cooled to room temperature. Water (6.5 L) was slowly added to the mixture to precipitate the product. The mixture was filtered and the solid washed with water (3 X). The solid was dried on the filter. The crude product (736 g; 74 area %) was obtained as a beige solid. The product was purified by chromatography. 463 g of product was recovered from the chromatography. This material was separated from n-heptane (6130 mL). 394 g of the title compound was recovered. Another 70 g of title compound was recovered from the mother liquor by chromatography. ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 1.74 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.33 (dd, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.87 (m, 7H), 5.49 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H).

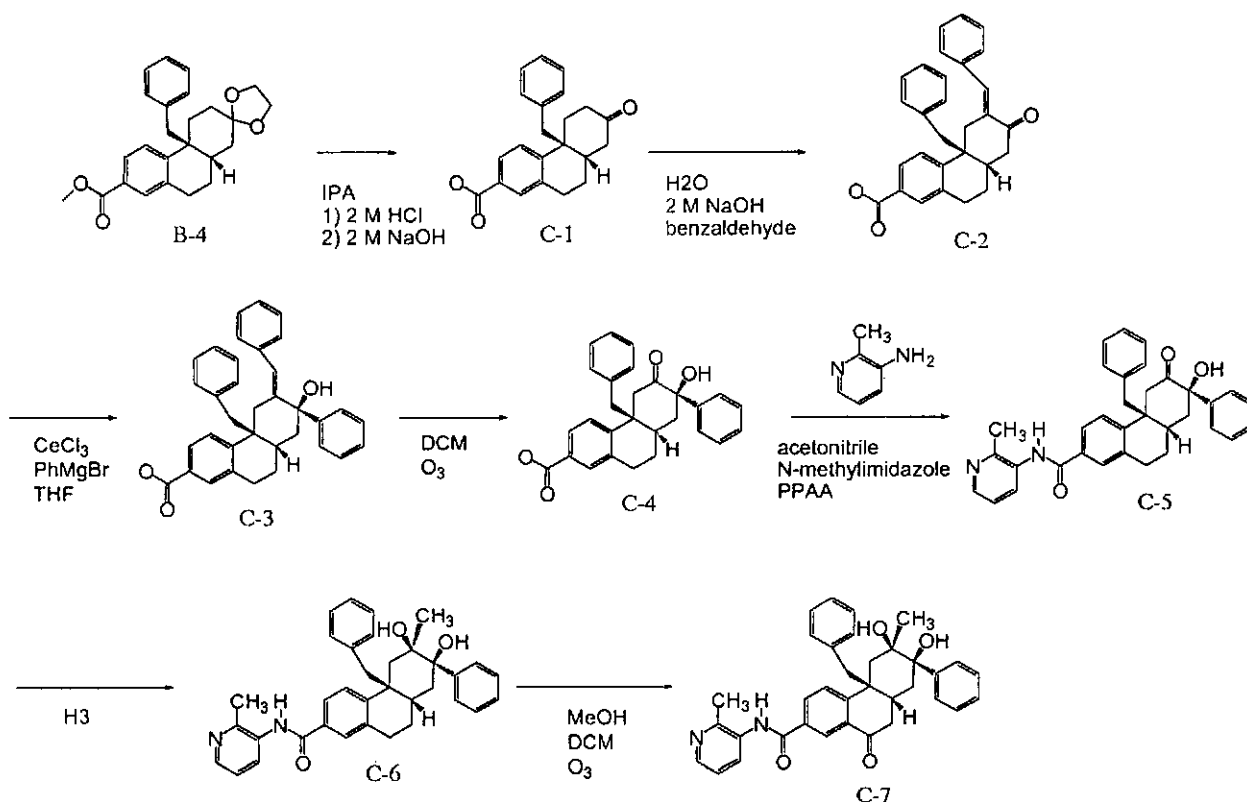
Preparation 4: (4βS,8αR)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate



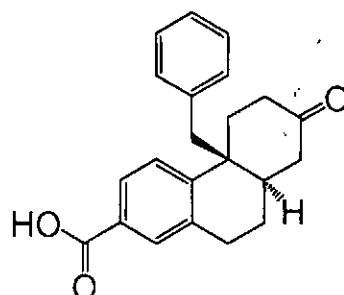
The (S)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,10hexahydrophenanthrene-2-carboxylate (201 g; 0.515 moles, which may be prepared as described in Preparation 3) and 50 ml of ethylene glycol was dissolved in toluene (2.0 L) in an autoclave. To this was added 10 grams of a 5% Pd/C (dry catalyst).

- 5 The autoclave was then sealed and purged with nitrogen (three cycles) followed by hydrogen (three cycles). The reaction was run for 18 hours with a pressure of 80 psig and temperature of 50°C. HPLC analysis for completion and selectivity (typical selectivity's are: 95 to 5, Trans to Cis). The suspension was filtered through Celite® to remove the catalyst and the toluene solution is concentrated at 50 °C, under vacuum, to approximately 200 ml. While still at 50 °C, 1 L of 1-butanol was added and the solution
- 10 heated to 60 °C, until clear. Upon cooling, the resulting solid title compound was isolated by vacuum filtration (196 grams; 97%; Trans to Cis 95.75 to 4.24). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.79 (bs, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.05 (cm, 3H, Ar-H), 6.56-6.53 (cm, 2H, Ar-H), 6.43 (d, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 4.04-3.93 (cm, 4H, 2-CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.08-3.03 (cm, 3H, CH₂, CH-H), 2.63 (d, J= 15 Hz, CH-H), 2.22-1.72 (cm, 8H, 4-CH₂), 1.57 (cm, 1H, CH-H); ¹³CNMR (CDCl₃, δ): 167.7, 149.2, 137.7, 136.4, 131.1, 130.5, 127.8, 127.7, 127.4, 126.3, 125.5, 108.9, 64.6, 64.5, 52.1, 40.5, 39.8, 38.3, 35.8,
- 15 31.6, 30.3, 27.9, 24.6.

SCHEME C

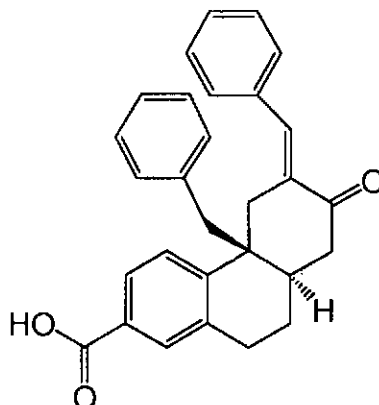


Preparation 5: (4bS,8aR)-4b-benzyl-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid



- 5 (4βS,8αR)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (10 g, 25.5 mmol), IPA (75 mL), and aqueous 2 M HCl (25 mL, 51.0 mmol) were mixed together and heated to reflux. The mixture became homogeneous during the heat-up. The mixture was held at reflux until the ketal was hydrolyzed (about 30–45 min). The reaction stopped with about 3% of the ketal remaining. 2.5 M NaOH (40 mL, 101.9 mmol) was added to the mixture and heating was continued.
- 10 The mixture was held at reflux until the ester was hydrolyzed (about 30 min). Aqueous 2 M HCl (40 mL) was added and the mixture was cooled to 40°C. Two liquid phases formed as the acid was added. Seed crystals were added to initiate crystallization. More aqueous 2 M HCl (40 mL) was added 30 minutes after crystallization had started. The mixture was cooled to 20°C and held for 60 minutes. The mixture was filtered and the solid was washed with water. The solid was dried in a vacuum oven at 70°C. A pale
- 15 yellow solid (7.86 g, 92% yield) was obtained. ¹H NMR (DMSO): δ 1.50 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.00 (m, 3H), 4.30 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

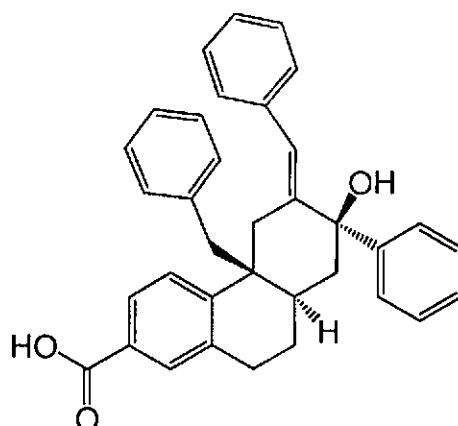
20 **Preparation 6: (4bR,6E,8aR)-4b-benzyl-6-benzylidene-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid**



- (4bS,8aR)-4b-benzyl-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid (6.5 g, 19.44 mmol) was suspended in water (65 mL). 2.5 M NaOH (11.7 mL, 29.16 mmol) was added followed by benzaldehyde (2.16 mL, 21.38 mmol). Over time (at 50°C for 4 hours or at 25°C over night) the mixture
- 25 became homogeneous. The reaction was considered complete when there was less than 2% of (4bS,8aR)-4b-benzyl-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid (Preparation 5) remaining. The mixture was cooled to 25°C if it was not already at 25°C. EtOAc (65 mL) was added to the mixture followed by aqueous 2 M HCl (29 mL). Crystallization normally occurred during the acid

addition or shortly thereafter. The mixture was stirred for 60 minutes. Heptane (65 mL) was added and the mixture was stirred for an additional 60 minutes. Do not worry about separating out the aqueous phase; filter the entire mixture and wash the solid with water followed by heptane. A pale yellow solid (6.55 g, 80% yield) was obtained. ¹H NMR (DMSO): δ 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 6.15 (d, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.70 (t, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 12.75 (s, 1H).

Preparation 7: (4bR,6E,7S,8aR)-4b-benzyl-6-benzylidene-7-hydroxy-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid



Cerium (III) Chloride (5.00 g, 20.29 mmol) was mixed in tetrahydrofuran (50 mL) at 50°C for 16 hours. The temperature of the reaction was internally monitored with a JKEM. The resulting white milky solution was cooled to -75°C and stirred vigorously. The cold slurry was charged with phenyl magnesium bromide (1.0 M in THF, 19.1 mmol) dropwise over 15 minutes with the temperature maintained below -70°C. The solution was kept at -73°C for 15 minutes and a solution of (4bR,6E,8aR)-4b-benzyl-6-benzylidene-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid (3.5g, 8.311 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) was added dropwise over 20 minutes maintaining the reaction temperature below -70°C.

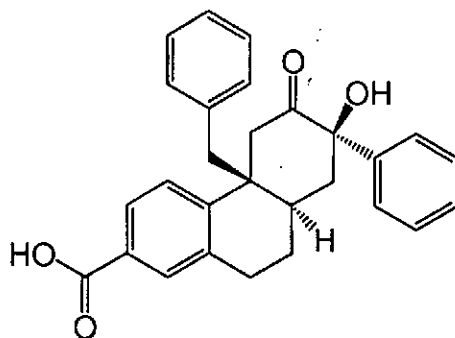
HPLC/MS was obtained and indicated remaining starting material. The reaction was mixed for an additional 3 hours and an HPLC/MS was obtained and starting material remained. An additional 2 mL of benzyl magnesium bromide solution (2.0 mmol) was added over 10 minutes and an HPLC/MS obtained.

An additional 1 mL of benzyl magnesium bromide solution (1.0 mmol) was added over 10 minutes and an HPLC/MS obtained. The solution was mixed for 30 minutes at -73°C and allowed to warm to 10°C and then cooled to 0°C. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous KHSO₄ dropwise maintaining the temperature below 10°C. A total of 50 mL of the saturated solution was added. Solids formed in the solution and were removed by vacuum filtration. The filter cake was washed with tetrahydrofuran (40 mL) and water (40 mL). Ethyl acetate (100 mL) was added and the layers separated.

The organic layer was washed with saturated ammonium chloride (100 mL), dried over sodium sulfate, and solvent removed at reduced pressure. The aqueous layer was checked by HPLC/MS and did not contain any product. The residue was taken up in methanol (15 mL) and water added. The solution became milky and eventually a precipitate formed. Small amounts of methanol and water were added to improve the quality and quantity of precipitate. The solids were collected by vacuum filtration and air dried for about 2 hours. 3.4 grams of the title compound as a light yellow solid was obtained in 81% yield.

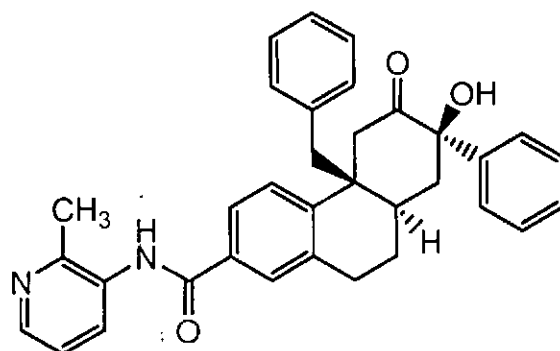
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.65 (1 H, s), 7.44 – 7.56 (7 H, m), 7.34 – 7.39 (2 H, m), 7.30 (2 H, t, *J*=7.7 Hz), 7.12 – 7.22 (2 H, m), 6.78 (1 H, t, *J*=7.4 Hz), 6.50 (2 H, t, *J*=7.8 Hz), 6.12 (1 H, d, *J*=8.3 Hz), 5.86 (2 H, d, *J*=7.3 Hz), 5.44 (1 H, s), 3.61 (1 H, d, *J*=14.2 Hz), 2.96 (1 H, dd, *J*=17.6, 7.9 Hz), 2.80 – 2.91 (1 H, m), 2.66 – 2.74 (1 H, m), 2.50 – 2.65 (2 H, m), 2.08 (1 H, t, *J*=13.3 Hz), 1.82 – 1.93 (1 H, m, *J*=13.2 Hz), 1.75 – 1.82 (1 H, m), 1.59 – 1.74 (2 H, m); LC/MS, *t*_r = 3.77 minutes (5 to 95% acetonitrile/water over 5 minutes at 1 ml/min, at 254 nm, at 50 °C).

Preparation 8: (4bR,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-6-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid



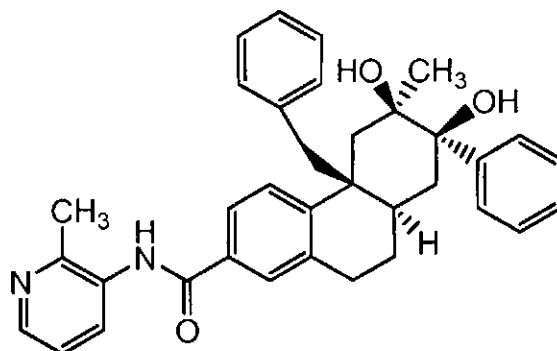
(4bR,6E,7S,8aR)-4b-benzyl-6-benzylidene-7-hydroxy-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid (37.7 grams, 75.7 mmol) was dissolved in 1200 mL of methylene chloride. The reaction was cooled to -78°C and nitrogen bubbled through the reaction mixture for 15 minutes. Next ozone was bubbled through the mixture and a blueish tinge appeared. The ozone was continuously bubble through the reaction for 3 Hours. HPLC/MS obtained at 1 hour and starting material remained. Ozone charge continued. HPLC/MS obtained at 2 hours HPLC/MS obtained at 1 hour and starting material remained. Ozone charge continued. HPLC/MS obtained at 3 hours. The consumption of starting material did not change. The ozone was stopped and nitrogen was bubbled through the reaction until the blue color dissipated. Dimethylsulfide (20 mL) and methanol (20 mL) was added and the reaction warmed to room temperature. The solvent was removed at reduced pressure and the resulting thick oil dissolved in ethyl acetate (100 mL). Heptanes (100 mL) was added to the solution and the mixture swirled. The resulting solution was slightly cloudy. The solution was stored are room temperature overnight without mixing. White crystals formed. 5.7 grams of the crystals were collected HPLC/MS and ¹H NMR were obtained. The solvent was removed from the mother liquors. 44 grams of a orange brown oil was obtained. HPLC/MS obtained. The mother liquor was purified utilizing preparative reverse phase chromatography to afford an additional 22g of the title compound for a total recovery of 27.5g in 85% yield. *MH*⁺ [*m/z*] 501 *M*+Na [*m/z*] 523 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.00 (s, 4 H) 2.10 – 2.21 (m, 3 H) 2.51 (q, 3 H) 2.73 – 2.85 (m, 4 H) 2.96 – 3.10 (m, 3 H) 6.15 (dd, 1 H) 6.60 (dd, 2 H) 7.09 – 7.15 (m, 3 H) 7.25 (d, 1 H) 7.30 (d, 1 H) 7.34 – 7.40 (m, 4 H) 7.69 (s, 1 H).

Preparation 9: (4bR,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-6-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide



(4bR,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-6-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid (21 g, 49.2 mmol), 3-amino-2-picoline (5.8 g, 52.2 mmol) and 1-methylimidazole (20 mL, 246.2 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (105 mL). 1-Propanephosphonic acid cyclic anhydride (50 wt% in ethyl acetate) (47 mL, 78.8 mmol) was slowly added to control the mild exotherm. The mixture was stirred at 25°C until the reaction was completed (less than an hour). Ethyl acetate (86 mL) was added to the mixture. The mixture was washed with water (4 x 100 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated to dryness. The title product (22.3g, 89% yield) was obtained as a light-yellow foam. ¹H NMR (DMSO): δ 1.95 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 3.0 (d, 1H), 3.05 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.15 (d 1H), 6.60 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

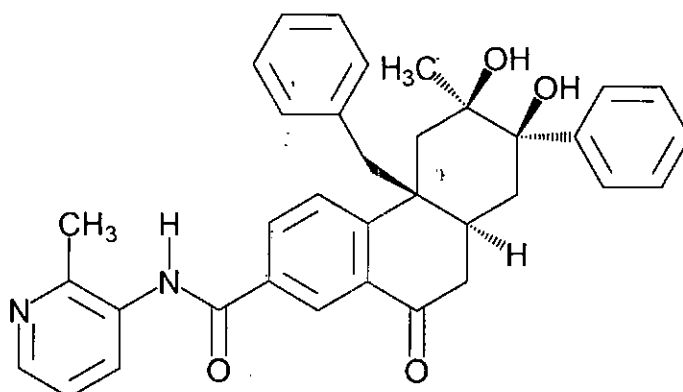
Preparation 10: (4bR,6R,7R,8aR)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide



To a flame dried 50mL round bottom flask was added the (4bR,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-6-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide (0.28g, 0.54mmol) in a THF(5mL). The solution was cooled to -17°C in an ice/acetone bath. To the reaction was added MeLi*LiBr (0.1mL). After 1 hour the LCMS indicated that starting material remained so an additional 0.15mL was added. The reaction stirred to room temperature over 2 hours. By HPLC, 2.5% of the starting material remained. To the reaction was added NH₄Cl slowly and off gassing was observed. The reaction was diluted to 125mL with acetonitrile and water. The reaction was purified by reverse phase chromatography then was lyophilized. The resulting dried powder was dissolved in acetonitrile and water again with two drops of concentrated HCl. The solution was lyophilized to dryness. This afforded the title product (231.4mg) as the HCl salt in 73% yield. LRMS ES⁺ 533.1 ¹H NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.23 - 1.28 (m, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 1 H) 1.90 - 2.20 (m, 3 H) 2.70 - 2.74 (m, 3 H) 2.84 (d, J=14.90 Hz, 1 H) 2.92 - 3.22 (m, 2 H) 3.28 - 3.40 (m, 4 H) 3.91 (d, J=12.08 Hz, 1 H) 6.50 (d,

$J=8.26$ Hz, 2 H) 6.84 - 6.92 (m, 2 H) 6.99 - 7.10 (m, 3 H) 7.13 - 7.29 (m, 3 H) 7.45 (dd, $J=8.15$, 1.91 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.77 (d, $J=1.81$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.26$, 5.84 Hz, 1 H) 8.51 - 8.63 (m, 2 H).

Example 1: (4bR,6R,7R,8aS)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide



A sample of solid (4bR,6R,7R,8aR)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide (2200 mg, 4.130 mmol) was dissolved at room temperature solution in methylene chloride (10 mL) and methanol (100 mL). This resulting solution was treated with a 10 mL solution of 2 N HCl in MeOH and was stirred for an additional 10 minutes. The reaction solution was visually inspected at this time to ensure that all solids were dissolved and then was cooled to -78°C . The cooled solution was treated with a steady stream of ozone (5 cc flow rate, generated using a Azcozon generator, AZCO Industries Ltd., model # RMU16-8 with O_2 pressure set to 30 psi). After five hours of constant ozone flow, the reaction was nearly complete to desired title compound by LCMS analysis ($\text{M}+\text{H}$ LRMS 547.2 amu). The solution had taken on a deep blue color. The cold reaction solution was flushed with nitrogen for 5 minutes to dissipate most of the ozone and the reaction took on a significantly less blue color. At this time, 20 mL of dimethyl sulfide was added in a manner that did not raise the internal reaction temperature above -70°C . This was followed by removal of the cooling bath and the reaction was allowed to warm on its own accord to room temperature (1 hour), and was maintained at this temperature for 3 hours additional. At this time, the reaction solution was concentrated to a residue and dissolved in 25 mL of THF, and then the resulting THF solution was directly subjected to C-18 reverse phase chromatography (15 minute gradient run, 5 % acetonitrile mobile phase to 95 % acetonitrile mobile phase and water). The resulting title compound was filtered through an exchange resin (StratoSphere SPE, PL-HCO3 MP-Resin, product number 3540-C603) to remove any TFA salts and provide the title product as its parent compound. The resulting solid was crystallized by the following procedure: The solid was slurried with MeOH (7 mL), the solids collected after 1 hour and washed with an additional 2 mL of MeOH to furnish the title compound 1802 mg, 79%. Analytical data as follows: ^1H NMR (500 MHz, D_6 DMSO) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.51 (dd, $J=12.66$, 1.96 Hz, 1 H) 1.99 (d, $J=14.96$ Hz, 1 H) 2.40 (dd, $J=18.88$, 4.85 Hz, 1 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.49 (br. s., 3 H) 2.56 (t, $J=12.82$ Hz, 1 H) 2.61 (d, $J=12.53$ Hz, 1 H) 2.75 (d, $J=15.12$ Hz, 1 H) 2.92 (dd, $J=18.59$, 12.74 Hz, 1 H) 4.05 (d, $J=12.45$ Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=8.27$ Hz, 1 H) 6.79 (dd, $J=7.69$, 1.59 Hz, 2 H) 7.05 - 7.13 (m, 3 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.25 (t, $J=7.69$ Hz, 2 H) 7.49 (dd, $J=7.94$, 5.10 Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=7.44$, 1.25 Hz, 2 H) 7.87 (dd, $J=8.23$, 2.13 Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=7.78$, 1.00 Hz, 1 H) 8.46 (dd, $J=5.01$, 1.50 Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=2.09$ Hz, 1 H) 10.18 - 10.58 (m, 1 H, NH).

Dependant upon the water content of DMSO, two OH protons can be visible at 4.78 and 5.44 ppm. HRMS m/z 547.2619 ($C_{35}H_{35}N_2O_4$: calcd for M+H, 547.2591).

I. BIOLOGICAL DATA

5 Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Human Whole Blood

Venous blood from human donors was collected as 10 ml aliquots in tubes containing sodium heparin (BD Vacutainer from Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY). Blood was added to sterile polystyrene round bottom 96-well tissue culture plates (Corning Costar) at 180 μ l/well. Blood was placed in a humidified 37°C incubator with 5% CO₂ while compounds were prepared (nearly 60 minutes).

- 10 Compounds were prepared from 10 mM stock solutions in dimethylsulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich). Stock compound was diluted in DMSO to give appropriate starting concentration then diluted serially 1/3 in DMSO (i.e. 15 μ l compound + 30 μ l DMSO), followed by diluting each serial dilution 1/167 into vehicle solution (2% DMSO in phosphate buffered saline (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline without calcium chloride without magnesium chloride, Invitrogen Corporation, Carlsbad CA)). Compound or vehicle was
- 15 added to blood in 10 μ l aliquots as triplicates, omitting the outside wells to minimize possible edge effects. The final highest concentration of each compound in the assay ranged from 3 to 0.3 μ M. Final DMSO concentration in the assay was 0.1%. The plate containing the samples was gently vortexed to mix and replaced in the incubator. LPS stock (E. coli serotype 0111:B4, Sigma-Aldrich), stored in aliquots of 100 μ g/ml in RPMI at -20°C, was diluted 1/50 in RPMI to make a working stock solution. After 60 minutes of
- 20 incubation, 10 μ l of the prepared LPS working stock was added to the blood to a final concentration of 100 ng/ml. Wells to be used as negative control received RPMI media with no LPS. The plate was again gently vortexed and the plates incubated overnight for 22 hours. Following incubation, the blood was centrifuged at 1500 x g for 5 minutes and the plasma removed to either freeze at -20°C or assay for cytokine release.

25 Measurement and Analysis of Cytokine Release

- IL-1 β , IFN γ and TNF α protein levels were measured using Meso Scale assay kits (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, U.S.A.). Reagents were allowed to come to room temperature. Meso Scale plates were blocked with 150 μ l of Meso Scale Block B diluent, gently shaking at room temperature for 60 minutes. Plates were washed 3x with wash buffer (PBS, Invitrogen Corporation, with 0.05% Tween-20,
- 30 Sigma-Aldrich). Calibrators for standard curves were prepared in human plasma/serum assay diluent as a 1/5 serial dilution to achieve final concentrations ranging from 50000 pg/ml to 3.2 pg/ml. Samples were added at 10 to 20 μ l/well and calibrators were added at 20 μ l/well, then incubated at room temperature with gentle shaking for 2 hours. Plates were again washed 3x with wash buffer. Detection antibody was diluted in human plasma/serum antibody diluent to 1 μ g/ml and added to the plate at 20 μ l/well. Plates
- 35 were incubated as before for 2 hours and washed again. Read Buffer T (4x) was diluted 1:1 with mqH₂O to 2x concentration and 150 μ l added to each well. Plates were read on the SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) to generate raw signal values.

Individual sample signal values were compared to positive and negative controls (vehicle treated blood with LPS and vehicle treated blood without LPS, respectively) to generate % inhibition. Triplicate values were averaged for each donor. The values for three or four donors were averaged and graphed using 4-parameter fit curves in the LabStats plug-in for the Microsoft Excel application.

- 5 Prednisolone was obtained from Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO).

Table 1. Mean Values of Prednisolone Inhibition

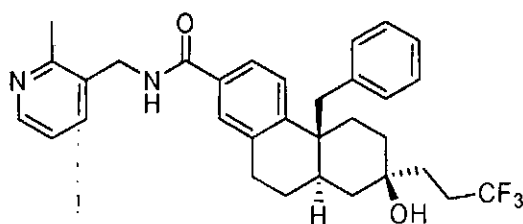
<i>Concentration (nM)</i>	<i>IFNγ</i>	<i>TNFα</i>	<i>IL-1β</i>
	<i>(% Inhibition)</i>	<i>(% inhibition)</i>	<i>(% Inhibition)</i>
1000	96.41887	90.42849	91.81285
333.3333	94.80171	86.9239	87.6417
111.1111	85.21585	67.08184	61.87842
37.03704	70.72071	49.23688	36.70005
12.34568	34.71695	19.56738	7.168145
4.115226	25.24299	8.949503	0.83998
1.371742	9.7537	6.36281	-1.2607
0.457247	1.188799	2.756104	-0.57073

Table 2. Mean Values of Example 1 Inhibition

<i>Concentration (nM)</i>	<i>IFNγ</i>	<i>TNFα</i>	<i>IL-1β</i>
	<i>(% inhibition)</i>	<i>(% Inhibition)</i>	<i>(% Inhibition)</i>
300	72.90548	42.80632	38.01507
100	72.50547	42.18648	37.61988
33.33333	66.18697	30.67716	26.41755
11.11111	50.99181	18.11116	15.35196
3.703704	26.94135	7.08568	5.139857
1.234568	18.37372	0.8113	1.175317
0.411523	15.63071	-3.618	-1.0797
0.137174	-3.92851	0.604014	-0.93988

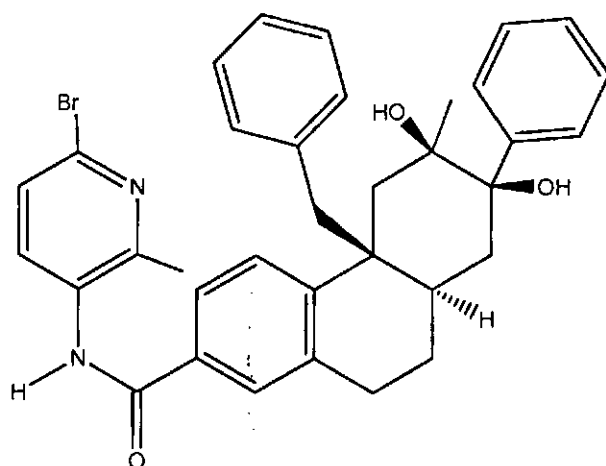
- 10 Comparator A is (4 β S,7S,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-((2-methylpyridin-3-yl)methyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, the synthesis for which is described as Example No. 771C-3 on page 241 of WO 00/66522 (Dow et al.), and has the following structure:

21

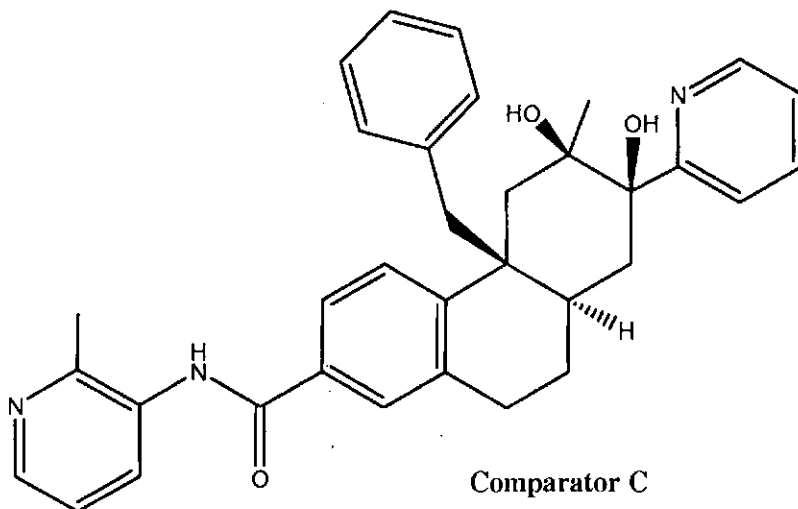


The following comparative compounds, Comparators B, C and D, can be prepared by methods described herein, those known in the art and Scheme D, below.

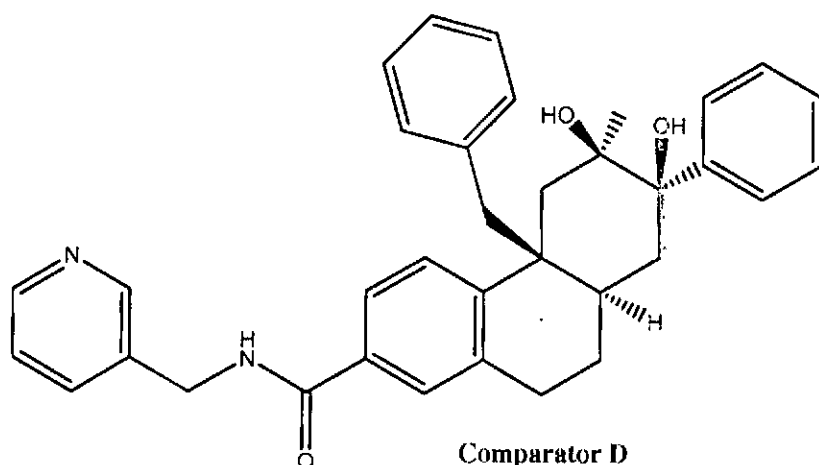
5

**Comparator B**

(4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-benzyl-*N*-(6-bromo-2-methylpyridin-3-yl)-6,7-dihydroxy-6-methyl-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

**Comparator C**

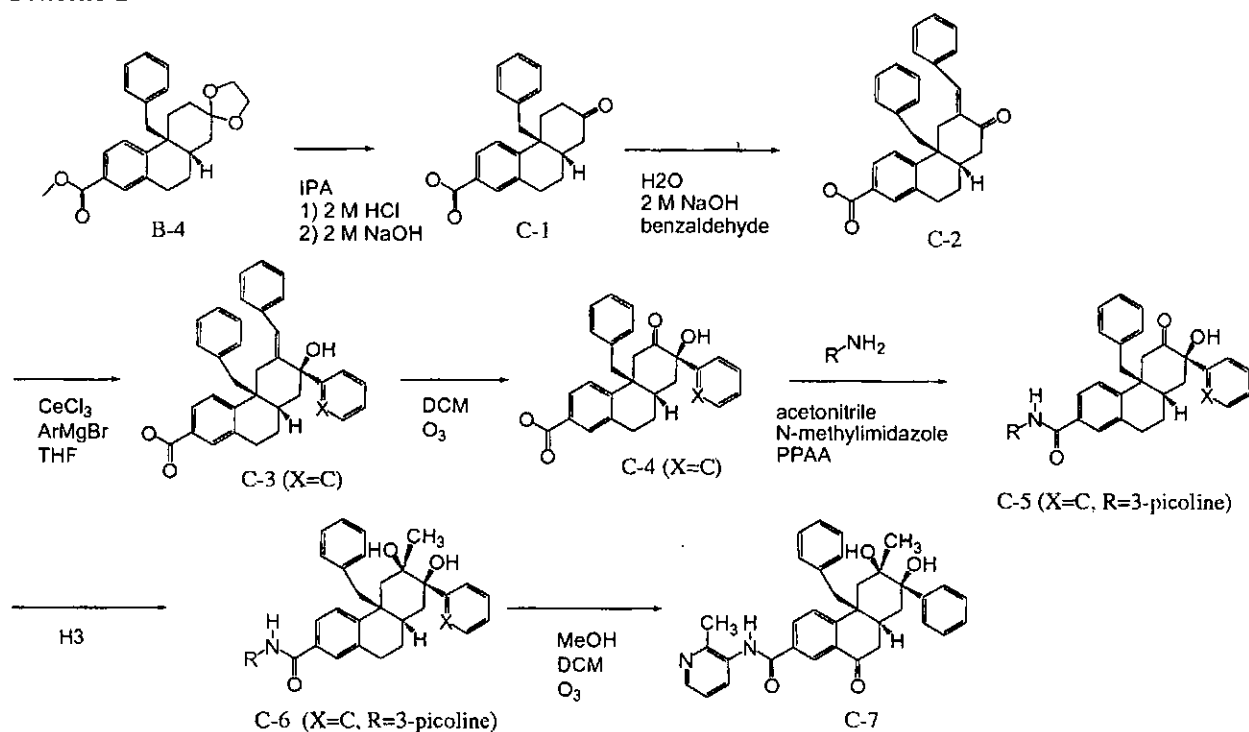
(4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-*N*-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(pyridin-2-yl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide



Comparator D

(4b*R*,6*R*,7*R*,8*aR*)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-7-phenyl-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-4b,5,6,7,8,8*a*,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

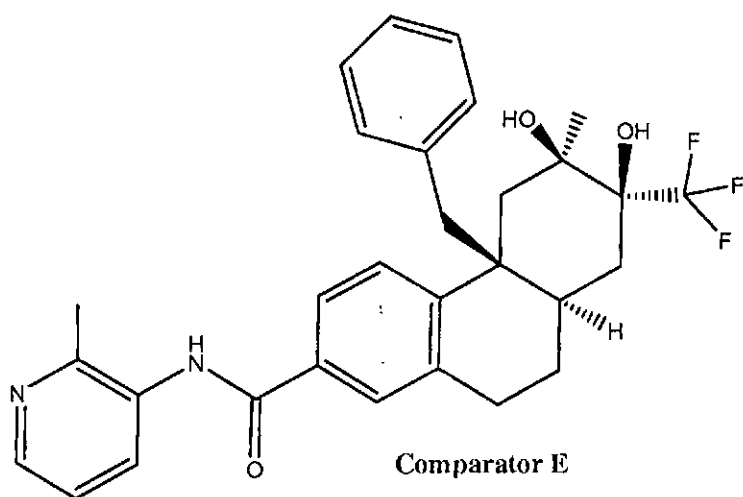
Scheme D



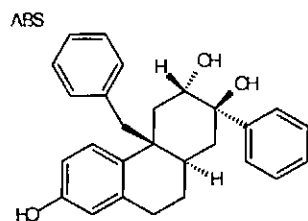
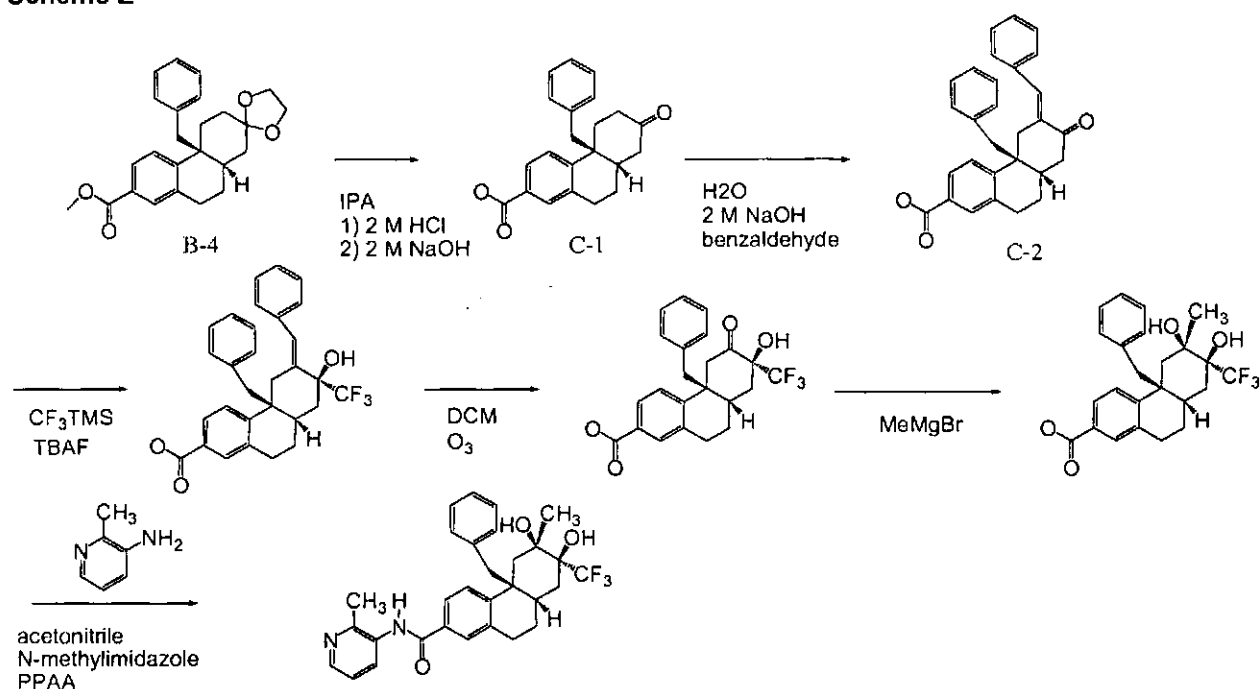
5

The following comparative compound, Comparator E, can be prepared by general methods known in the art and Reaction Scheme E, below.

22



(4b*R*,6*R*,7*S*,8a*R*)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-*N*-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

Scheme E

Comparator G is (2*R*, 3*S*, 4a*R*, 10a*R*)-4a-Benzyl-7-(2-methylpyridin-3-ylmethoxy)-2-phenyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-2,3 diol, the synthesis of which is described as Example 32

on page 107 of international application WO 2004/005229 (Chantigny et al.) and has the following structure:

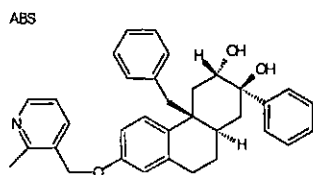


Table 3. Mean Values of Comparator A Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ	TNF α	IL-1 β	IL-6
	(% Inhibition)	(% Inhibition)	(% Inhibition)	(% Inhibition)
3000	28.02163	-3.03631	16.37219	-1.97032
1000	16.52981	-5.43701	14.96801	-0.88954
333.3333	-6.31952	-4.61436	12.23526	-2.8341
111.1111	8.737671	-3.82374	8.59594	-3.49518
37.03704	-9.80677	-4.19291	17.27236	-3.52461
12.34568	0.016012	0.030908	22.84851	-1.12581
4.115226	-1.69672	-0.86051	22.01534	-4.3436
1.371742	18.09167	18.1316	31.97474	1.459164

Table 4. Mean Values of Comparator F Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ	TNF α	IL-1 β
	(% inhibition)	(% inhibition)	(% inhibition)
3000	21.95778	3.808591	3.308508
1000	14.6234	4.138398	0.21981
333.3333	-3.30077	-3.43225	-2.45189
111.1111	-4.60435	-6.35337	-4.59067
37.03704	-13.3589	-4.22595	-6.15082
12.34568	-8.35374	-6.79409	-5.49194
4.115226	-15.284	-8.12294	-6.1571
1.371742	-12.4462	-2.51053	-4.16143

Table 5. Mean Values of Comparator G Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ	TNF α	IL-1 β
	(% inhibition)	(% inhibition)	(% inhibition)
3000	41.3796	16.28448	15.47551
1000	13.20202	-8.47459	-1.19319
333.3333	2.019883	-13.7986	-6.75215
111.1111	2.655063	-8.76041	-5.37397
37.03704	-2.5794	-13.8733	-7.35195
12.34568	-9.15435	-14.0438	-7.52021
4.115226	12.82205	-2.89901	-2.63902
1.371742	16.69609	3.216606	-0.11505

Example 1, , Comparator F, Comparator G and prednisolone are all ligands of the glucocorticoid receptor, however, each one confers a distinct profile in the inhibition of cytokines from ex vivo LPS-

stimulated human whole blood. Prednisolone, a full agonist of GR, demonstrates full inhibition of IFN , TNF and IL-1 . Example 1 also inhibits cytokine release in a concentration-dependent manner. Being a partial agonist/antagonist, Example 1 does not show inhibition to the extent of prednisolone. Furthermore, the level of inhibition observed for Example 1 is different between cytokines measured, that is to say, IFN =73%, TNF =43%, and IL-1 =38%. In contrast to Example 1, Comparator F and Comparator G do not significantly inhibit TNF or IL-1 (less than 20% at 3000nM) and show a very much less efficacious inhibition of IFN (only 22% or 41% inhibition at 3000 nM, respectively). Thus, while Example 1, Comparator F, Comparator G and prednisolone bind to the same receptor, they demonstrate markedly different activities.

IN VIVO DATA

Mouse Collagen-induced arthritis (mCIA)

Mouse Collagen-induced arthritis is a commonly used chronic, preclinical model of rheumatoid arthritis in which joint swelling and bone destruction occur following immunization with type II collagen. Reduction of disease incidence and severity has been shown previously to be predictive of disease-modification and signs and symptoms mitigation, respectively, in a clinical setting.

In the therapeutic mCIA model, induction of disease incidence and severity was synchronized via LPS stimulation. Male DBA/J mice were immunized with 100 ug of bovine type II collagen (bCII) on day 0. All mice received an intraperitoneal injection of 20 µg of LPS on day 28 and disease was allowed to develop through day 34. At day 34, all mice had disease (incidence = 100%) with an average severity score of seven. Dosing of compounds was initiated in the therapeutic mode on day 34 and continued through day 49. Different treatments were compared by measuring the decrease in incidence (i.e., resolution of disease) and the decrease in severity of paw swelling over time.

28-day Mouse Side-Effect Model

10-12 week old female Swiss Webster mice (Taconic, Germantown, NY, U.S.A.) weighing 27-29 grams are used in accordance with the guidelines of the Institutional Animal Care and Use Committee and in accordance with NIH guidelines on laboratory animal welfare. Mice are acclimated to the Pfizer animal facility for 3-7 days prior to being placed on study. Prednisolone and DAGR compounds are administered by oral gavage for a total of 28 days. Each treatment group generally contains 8-10 mice. To establish a dosing regimen for the studies, a pilot pharmacodynamic time course experiment is conducted to quantify TNFa repression after a single ED₈₀ dose (determined from the acute LPS endotoxemia mouse model). In order to repress TNFa significantly over a 24 hour period, it was determined that prednisolone required b.i.d. dosing. DAGR compounds vary in their required frequency of doses.

Body weights are measured on the first and last day of each experiment. Blood samples are obtained after ~3 weeks of dosing for steady-state pharmacokinetic analysis. To assess compound effects on LPS-induced TNF-a, all mice receive an intraperitoneal injection of LPS (Salmonella Typhosa , Sigma, St. Louis, L-7895) 2.5 hr after the last dose on day 28. Mice are sacrificed 90 min. after LPS administration. Serum samples are assayed for osteocalcin and TNFa using the Linco multiplex assay (St. Charles, MO) and Luminex 100 (Austin, TX). Samples are diluted 1:20 and the assay is run according to manufacturer's instructions. An osteocalcin standard is purchased separately from

Biomedical Technologies Incorporated (Stoughton, MA). Serum insulin is measured to assess compound effects on insulin resistance. Insulin was measured using the UltraSensitive Mouse EIA kit from Alpco Diagnostics (Salem, NH) following the manufacturer's protocol.

5 Cortical Bone Histomorphometry

During the in-life portion of each study, mice received two IP injections of the fluorochrome calcein (C-0875; Sigma-Aldrich; 20 mg/kg; 200 μ L/mouse), dissolved in 2% sodium bicarbonate, on days 1 and 26 for bone histomorphometry measurements. Fluorochrome labels incorporate into the bone mineral and allow measurement of bone formation rate. During the tissue harvest, the left tibia is excised and cleaned
10 for cortical histomorphometry measurements. After all skin and muscle are removed, tibiae are placed in 70% ethanol (4°C) in the dark for a minimum of 24 hours.

Ground transverse sections are used for histomorphometric analysis of cortical bone¹. Bones are sectioned using a low speed saw (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipped with a diamond wafer blade. The end of each tibia is removed proximal to tibia-fibula synostosis and a 75 mm cross-section is cut.
15 Using a roughened glass plate and a cork, sections are ground to ~25 mm until transparent and all labels distinguishable under a fluorescent microscope. Sections are dehydrated using the following solutions for a minimum of 2 minutes each: 1) 70% ethanol, 2) 95% ethanol, 3) 100% ethanol, 4) 50/50 ethanol/xylene, and 5) xylene (twice) (Sigma, St. Louis, 534056). Sections are mounted using Eukitt Quick Mounting Medium (Sigma, St. Louis, 03989) and cover-slipped. Using the Osteomeasure Bone
20 Analysis Program (Decatur, Georgia), bone formation rate is calculated by tracing the 1st and 2nd fluorescent labels in addition to tracing the inner and outer perimeter of the bone. Bone formation rate is calculated by the following equation: (Interlabel Width/Label Interval) * (Labeled Perimeter/Bone Perimeter). At least 5 samples are measured from each treatment group in each study.

25 Standard and Sample Preparation for PK Analysis and the LC/MS/MS System

Corticosterone, prednisolone, and compound levels are measured in all serum samples. The following standards are prepared in control mouse serum from a stock in DMSO: 5, 2.5, 1.25, 0.3125, 0.078, 0.0195, 0.00488, 0.00122, 0.00305, 0.000076 μ g/mL. 30 μ L of serum samples (unknown samples and std serum samples) are transferred to a new 96-vial plate. Acetonitrile (170 ml, containing 1 μ M tolbutamide as internal std) is added to precipitate the serum and provide the internal standard for MS/MS
30 analysis. The plate is centrifuged for 5min at 4000rpm, 25°C. Ninety μ L of supernatant is transferred for injection and 5 μ L was injected in the LC/MS/MS system for analysis. Concentrations below the limit of quantitation (LOQ) are reported as zero (0) and are used in the evaluation of mean concentrations and the estimation of AUC. The area under the concentration-time curve from time zero to time of the last
35 quantifiable concentration (t) [AUC(0-t)] is determined using the linear trapezoidal method.

Statistical Evaluation

ED₅₀ and ED₈₀ values are obtained for the various parameters using four-parameter logistic fits of data. For each experiment/dose group, outliers are detected by calculating the number of standard
40 deviations each mouse's value was from the mean of their group and then dividing by the standard deviation of the group. The means and standard deviations used in this calculation omitted the value

24

being examined so that, if it were an outlier, it would have no influence. If the value being examined is more than 2.5 standard deviations from the mean, it was not used in the rest of the calculations.

Percent inhibition values are then calculated for each animal using the means of the vehicle and 10 mpk prednisone control groups. The individual mouse percent inhibition values are then fit to a four-parameter logistic model using the area under curve mean for each group. Since all four parameters are estimated and the lower plateau is not fixed at 0% and the upper plateau was not fixed at 100%, the ED₅₀ and ED₈₀ values are calculated by using an inverse calibration formula for a response equal to 50% or 80%. The designation "nd" means not determined.

Compound Name	Therapeutic mCIA (ED ₅₀ dose)	Therapeutic mCIA (ED ₈₀ dose)	TNF α Suppression (ED ₅₀ dose)	TNF α Suppression (ED ₈₀ dose)	Osteocalcin Suppression (ED ₅₀ dose)	Osteocalcin Suppression (ED ₈₀ dose)
Example 1	0.3	1.61	0.029	0.11	0.081	0.35
Comparator B	nd	nd	0.083	0.45	0.21	0.97
Comparator C	0.8	2.9	3.08	9.87	3.68	>20
Comparator D	nd	nd	11.40	14.48	>60	>60
Comparator E	0.13	1.15	>1	>1	0.78	>1

10

Compound Name	BFR (ED ₅₀ dose)	BFR (ED ₈₀ dose)	Insulin (ED ₅₀ dose)	Insulin (ED ₈₀ dose)
Example 1	0.12	0.87	1.28	5.89
Comparator B	nd	nd	1.04	7.58
Comparator C	3.72	7.88	>20	>20
Comparator D	35.86	>60	>60	>60
Comparator E	0.28	0.33	>1	>1

DISSOCIATION INDEX

15 A dissociation index (DI) was chosen as a measurement to quantify the dissociation of compounds relative to that of prednisolone in terms of biomarkers of anti-inflammatory efficacy and side-effects. Dissociation indices were calculated using clinically relevant biomarkers that could be utilized in early clinical development. Serum osteocalcin and LPS-induced serum TNF α are accepted clinically as predictive for bone formation and anti-inflammatory efficacy, respectively.

20 The dissociation index was based on the following tenets:

1) Dissociation required a dose-margin between biomarkers of inflammation and side-effects [such as osteocalcin (OC), insulin, or bone formation rate], and was defined by the formula, using osteocalcin suppression (OC) as the side effect example:

25

DI = $\frac{\text{Side-effect endpoint}}{\text{Anti-inflammatory endpoint}}$

For example: $DI = \frac{\text{osteocalcin suppression (OC) } ED_{50} \text{ (or EAUC}_{50})}{\text{TNF}\alpha \text{ suppression (TNF}\alpha ED_{50} \text{ (or EAUC}_{50})}$

2) The DI of a compound can be considered relative to that observed with prednisolone, its clinical comparator. The corrected or normalized DI was defined as compound DI divided by prednisolone DI.

5

Dissociation Index

Compound Name	OC/TNF (ED ₅₀ dose)	OC/TNF (ED ₈₀ dose)	BFR/TNF (ED ₅₀ dose)	BFR/TNF (ED ₈₀ dose)	Insulin/TNF (ED ₅₀ dose)	Insulin/TNF (ED ₈₀ dose)
Example 1	2.8	3.2	4.1	7.9	44.1	5.5
Comparator B	2.5	2.2	nd	nd	12.5	16.8
Comparator C	1.2	>2	1.2	0.8	>6.5	>2
Comparator D	>5.3	>4.1	3.1	>4.1	>5.3	>4.1
Comparator E	<0.8	<1	<0.3	<0.3	Cannot Calculate	Cannot Calculate

10

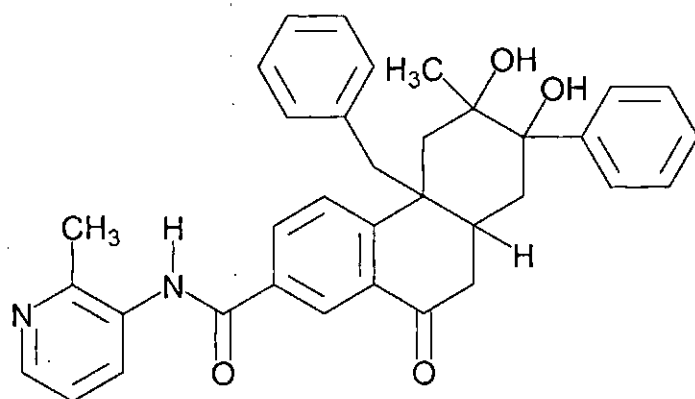
Corrected Dissociation Index

Compound Name	OC/TNF (ED ₅₀ dose)	OC/TNF (ED ₈₀ dose)	BFR/TNF (ED ₅₀ dose)	BFR/TNF (ED ₈₀ dose)	Insulin/TNF (ED ₅₀ dose)	Insulin/TNF (ED ₈₀ dose)
Example 1	3.1	1.6	5.1	6.1	4.8	11.1
Comparator B	2.8	1.1	nd	nd	1.4	3.5
Comparator C	1.3	>2	1.5	0.6	>0.7	>0.4
Comparator D	>5.9	>2.1	3.9	>3.2	>0.6	>0.9
Comparator E	<0.9	<0.5	<0.4	<0.2	Cannot Calculate	Cannot Calculate

15

We claim:

1. A compound of Formula I:



or salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein the compound is (4bR,6R,7R,8aS)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The calcium salt of the compound of claim 2.
4. The sodium salt of the compound of claim 2.
5. A composition comprising the compound of claim 1 or salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
6. A composition of Claim 5 comprising a pharmaceutically effective amount of (4bR,6R,7R,8aS)-4b-benzyl-6,7-dihydroxy-6-methyl-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-phenyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. A method comprising contacting a glucocorticoid receptor with the compound of claim 1 or pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A method of treating a condition mediated by glucocorticoid receptor activity in a subject comprising administering to the subject a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The method of claim 8, wherein the condition is an inflammation related condition.

10. The method of claim 8, wherein the condition is asthma, dermatitis, inflammatory bowel disease, Alzheimer's disease, psychotic major depression, neuropathy, transplant rejection, multiple sclerosis, chronic uveitis, or chronic obstructive pulmonary disease.
- 5 11. The method of claim 8, wherein the condition is rheumatoid arthritis.
12. The method of claim 8, wherein the condition is dermatitis.
13. The method of claim 8, wherein the condition is asthma.
- 10 14. The method of claim 8, wherein the condition is Alzheimer's disease.
15. The method of claim 8, wherein the condition is inflammatory bowel disease.
- 15 16. A method of mitigating side effects associated with glucocorticoid receptor modulation, comprising administering a compound of claim 1 to a subject.

96

- 1 -

COMPUESTOS DE FENANTRENONA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención incluye compuestos que son moduladores del receptor glucocorticoide. La presente invención también incluye composiciones y métodos de uso de los compuestos y las composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los moduladores del receptor glucocorticoide son ligandos del receptor glucocorticoide que se usan para tratar una variedad de afecciones debido a su potente actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora. J. Miner, *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14(12):1527-1545.

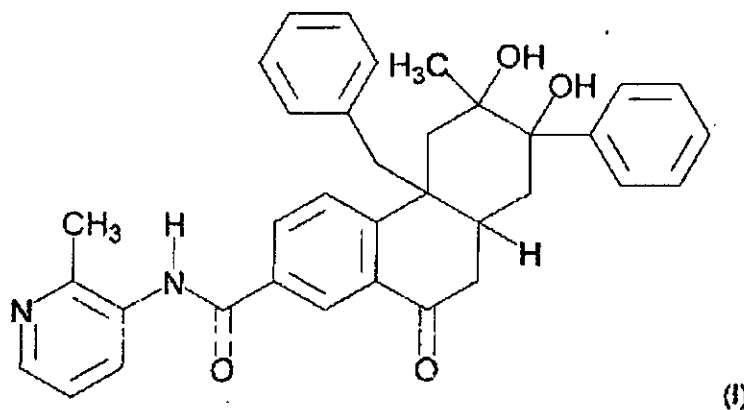
Los ejemplos de moduladores del receptor glucocorticoide incluyen dexametasona, prednisona, prednisolona, RU-486, como se describe en los documentos WO 2000/66522 y WO 2004/005229.

El tratamiento con moduladores del receptor glucocorticoide se asocia a menudo con efectos secundarios, tales como la pérdida ósea y la osteoporosis.

La identificación de un modulador del receptor glucocorticoide que sea eficaz, potente y tenga efectos secundarios mitigados, satisface una necesidad médica.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



o su sal. Esta incluye el compuesto 4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporciona un método para poner en contacto un receptor glucocorticoide con un compuesto de fórmula I. Además proporciona métodos para tratar una afección en un sujeto mediada por la actividad del

receptor glucocorticoide, por administración al sujeto de un compuesto de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción detallada de esta memoria intenta solamente informar a otros expertos en la técnica sobre las invenciones, los principios y las aplicaciones prácticas, de manera que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar las invenciones en sus numerosas formas, como puedan ser más adecuadas para los requisitos de un uso particular. Estas invenciones, por tanto, no se limitan a las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, y se pueden modificar.

A. Definiciones

Para los siguientes términos definidos, se aplicarán estas definiciones, salvo que se de una definición diferente en las reivindicaciones o cualquier otro sitio en esta memoria descriptiva.

El término "vehículo" describe un ingrediente en una composición farmacéutica o formulación distinto de un compuesto farmacéuticamente activo. Los vehículos pueden ser un material o vehículo farmacéuticamente aceptable o combinaciones de uno o más materiales y/o vehículos. Los ejemplos incluyen cargas líquidas o sólidas, diluyentes, excipientes, disolventes, codisolventes, agentes de tamponamiento, conservantes, antioxidantes, agentes humectantes, disgregantes, agentes aglutinantes, agentes de suspensión, tensioactivos, agentes humectantes, agentes de carga, polímeros, deslizantes, colorantes, agentes de sabor, edulcorantes, lubricantes, humectantes y materiales de formación de comprimidos o encapsulación.

La frase "poner en contacto un receptor glucocorticoide" significa que el contacto in vivo, ex vivo o in vitro se hace con un receptor glucocorticoide e incluye la administración de un compuesto o sal de la presente invención a un sujeto que tenga un receptor glucocorticoide, así como, por ejemplo, introducir un compuesto o sal de la invención en una muestra que contiene una preparación celular, no purificada o purificada que contiene el receptor glucocorticoide. Por ejemplo, poner en contacto incluye interacciones entre el compuesto y el receptor, tal como la unión.

La frase "afección relacionada con la inflamación" incluye artritis, fibromialgia, espondilitis anquilosante, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, gota, espondiloartropatía indiferenciada, espondiloartritis de aparición juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino y dolor asociado con las afecciones antes mencionadas. Los ejemplos específicos de artritis incluyen la artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reactiva, artritis infecciosa, artritis psoriática, poliartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis

reactiva juvenil y artritis psoriática juvenil.

El término "modulación" o "moduladores" incluye antagonista, agonista, antagonistas parciales, agonistas parciales o mezclas o proporciones de los mismos.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos tales
5 como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates o seres humanos.

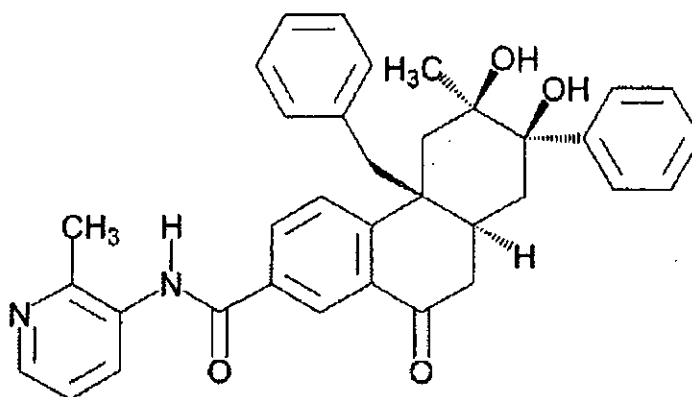
El término "que trata" (y los correspondientes términos "tratar" y "tratamiento")
incluyen el tratamiento paliativo, reconstituyente y preventivo ("profiláctico") de un
sujeto. La expresión "tratamiento paliativo" se refiere a un tratamiento que alivia o
10 disminuye el efecto o la intensidad de una enfermedad en un sujeto sin curar la enfermedad. La expresión "tratamiento preventivo" (y el correspondiente término «tratamiento profiláctico») se refiere al tratamiento que previene la aparición de una enfermedad en un sujeto. La expresión "tratamiento reconstituyente" ("curativo") se
refiere al tratamiento que detiene el avance de una enfermedad en un sujeto,
15 disminuye las manifestaciones patológicas de la enfermedad o la elimina totalmente. El tratamiento se puede hacer con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición, que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto, que está buscando un individuo tal como un paciente, investigador, doctor, veterinario o médico.

20 Las expresiones "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto de esta memoria, o sus sales, que es suficiente para proporcionar un tratamiento eficaz, como se ha discutido antes. Se entiende que lo que comprende una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad menor del compuesto o sal cuando se administra en
25 combinación con otro agente distinto del usado solo.

B. Compuestos

La presente invención proporciona compuestos tricíclicos de fórmula I. Estos compuestos son útiles como moduladores del receptor glucocorticoide.

La presente invención también comprende un compuesto de fórmula II:



(II)

o una de sus sales.

La presente invención incluye el compuesto 4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. También se incluye el compuesto (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales de adición de ácido y base (incluyendo disales) de los mismos. En una realización, la presente invención incluye una sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula I. En otra realización, la presente invención incluye una sal de calcio del compuesto de fórmula I. En otra realización, la presente invención incluye una sal de sodio del compuesto de fórmula I.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables 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.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermut (Wiley-VCH, Weinheim,

Germany, 2002).

Una sal se puede preparar fácilmente mezclando entre sí disoluciones de los compuestos de la presente invención y el ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitar de la disolución y recuperarse por filtración o puede recogerse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de

5 completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design",

10 Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo los grupos funcionales adecuados presentes en los compuestos de la presente invención por determinados restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos" tal como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier,

20 1985).

Algunos ejemplos de dichos profármacos incluyen

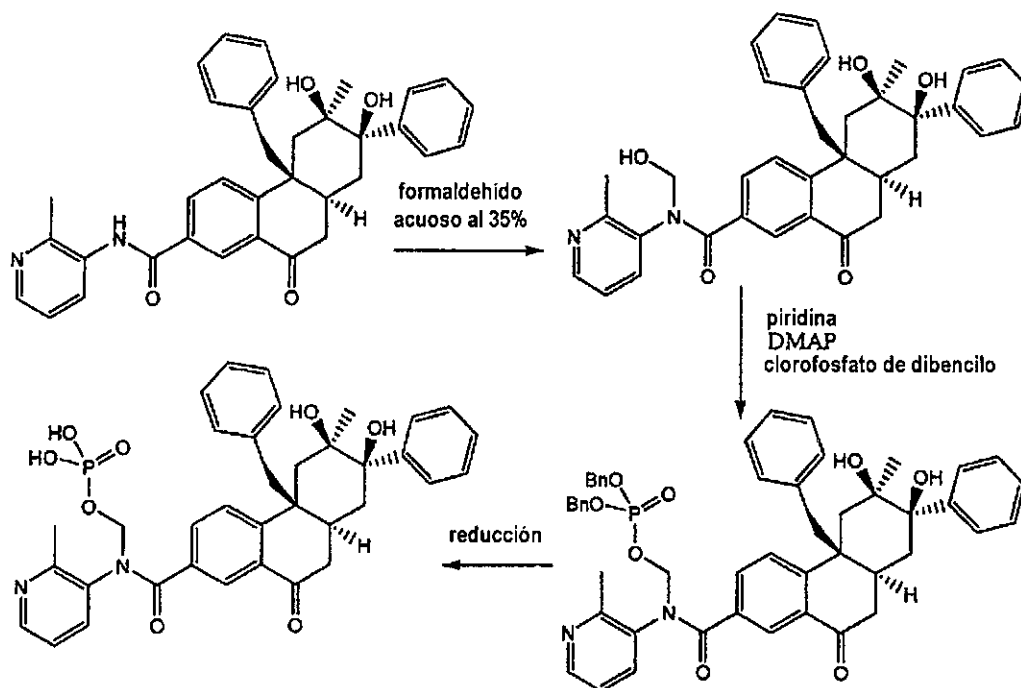
(i) cuando el compuesto contiene un grupo funcional alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcanoil(C₁-C₈)-oximetilo; y

(ii) cuando el compuesto contiene un grupo funcional amino secundario, una amida del mismo, por ejemplo, sustitución de hidrógeno por alcanoil (C₁-C₁₀).

25

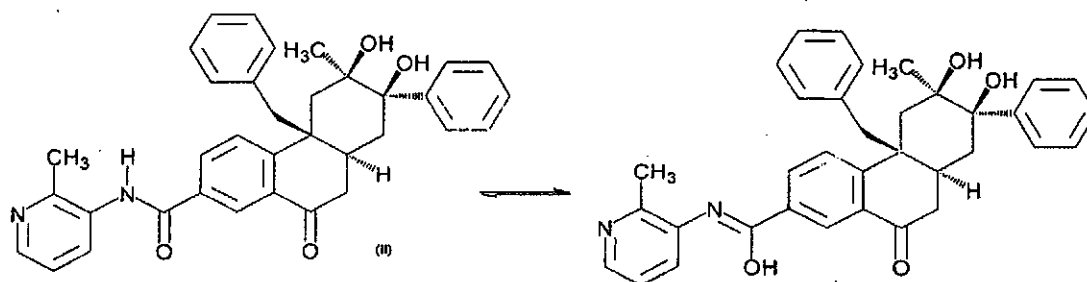
Las formas de fosfatos de los compuestos de esta memoria se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en los documentos WO 2008/070149, WO 2008/064274 y WO 2006/078846. El compuesto dihidrogenofosfato de

30 (4a-bencil-2,3-dihidroxi-3-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-9-oxo-2-fenil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-7-carboxamido)metilo y el estereoisómero dihidrogenofosfato de ((2R,3R,4aR10aS)-4a-bencil-2,3-hidroxi-3-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-9-oxo-2-fenil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-7-carboxamido)metilo, se pueden preparar por el siguiente esquema:



Finalmente, algunos compuestos de la presente invención pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la presente invención. Por ejemplo, algunos compuestos de fórmula I o II se podrían ver como un profármaco de otros compuestos englobados por la fórmula I o II.

Todos los isómeros, tales como estereoisómeros, isómeros geométricos (*cis/trans* o *Z/E*) y formas tautómeras de los compuestos o sales, están incluidos en el alcance de la presente invención, incluyendo los compuestos o sales que tienen más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Por ejemplo, a continuación se representa un compuesto de fórmula II y su forma tautómera.



También están incluidas las sales de adición de ácidos o de bases en las que la contracción es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica;

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados

19

con isótopos, en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia a continuación, se pueden administrar los compuestos de la presente invención. También se podrían usar las sales de los compuestos de la presente invención.

C. Composiciones

Los compuestos o sales de la presente invención pueden formar parte de una composición. Las composiciones también pueden incluir uno o más compuestos o sales de la presente invención. La composición también puede incluir un exceso enantiomérico de uno o más compuestos de la presente invención. Se pueden incluir en la composición otras sustancias farmacológicamente activas y vehículos.

Una realización es una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales. Otra realización es una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales y un vehículo.

Por ejemplo, el vehículo puede ser un excipiente. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

La composición puede ser un sólido, un líquido o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de los compuestos activos. Los compuestos o sales de la presente invención se pueden acoplar con polímeros adecuados u otros vehículos de fármacos.

D. Métodos

La presente invención incluye un método de poner en contacto un receptor glucocorticoide con un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también incluye un método para tratar una afección mediada por la actividad de un receptor glucocorticoide en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

Una enfermedad mediada por la actividad del receptor glucocorticoide incluye:

- a) trastornos endocrinos, tales como insuficiencia corticosuprarrenal primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa e hipercalcemia asociada con cáncer;
- 5 b) trastornos reumáticos, tales como artritis psoriática, artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis y epicondilitis;
- c) enfermedades del colágeno, tales como el lupus eritematoso sistémico y la
10 carditis reumática aguda;
- d) afecciones dermatológicas, tales como pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliante, micosis fungoides, psoriasis y dermatitis seborreica;
- e) estados alérgicos, tales como alergias estacionales o perennes, rinitis
15 alérgica, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero y reacciones de hipersensibilidad a fármacos;
- f) enfermedades y afecciones oftálmicas, tales como úlceras marginales alérgicas de la córnea, herpes zoster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, uveítis crónica, oftalmia simpática, conjuntivitis
20 alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis.
- g) enfermedades respiratorias, tales como sarcoidosis sintomática, síndrome de Löeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada y neumonitis por aspiración;
- h) trastornos hematológicos, tales como púrpura trombocitopénica idiopática,
25 trombocitopenia secundaria, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), eritroblastopenia (anemia eritrocítica) y anemia hipoplásica congénita (eritroide);
- i) enfermedades neoplásicas, tales como leucemia y linfoma;
- j) estados edematosos, tales como inducción de diuresis o emisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o el debido a lupus
30 eritematoso;
- k) enfermedades gastrointestinales tales como colitis ulcerativa, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable;
- l) afecciones variadas tales como meningitis tuberculosa y triquinosis; y
35 m) afecciones neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, depresión mayor psicótica y neuropatía periférica.

Una afección mediada por la actividad del receptor glucocorticoide incluye el rechazo de trasplante (p. ej., riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (p. ej., células de islotes), médula ósea, córnea, intestino grueso, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tales como los usados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvula cardiaca, enfermedad del suero, y enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, enfermedades autoinmunes, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), pioderma gangrenosa, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o Sjorgen (ojos/boca secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocido como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, líquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celiaca); enfermedades inflamatorias tal como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria agudo, síndrome de Sezary y enfermedades vascular que tienen una componente inflamatoria y o proliferativa tal como la reestenosis, estenosis y arterosclerosis.

Una afección mediada por la actividad del receptor glucocorticoide también incluye:

a) asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma real, asma intrínseca provocada por alteraciones fisiopatológicas, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa

desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenitos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos o por infección vírica, asma incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis,

5 b) broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,

 c) 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 seleccionado entre el grupo
10 que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias
15 consiguiente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar,

 d) bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral,
20 laringotraqueobronquitis, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular, lesión pulmonar aguda; y

 e) bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en
25 bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

 Otra realización incluye un uso de un compuesto o sal de la presente invención para usar en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías
30 aéreas de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPCO que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con la EPOC, EPOC que se caracteriza por obstrucción de las
35 vías aéreas progresiva e irreversible, síndrome de dificultad respiratoria en adultos

31

(SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas consiguiente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías aéreas que se asocia con la hipertensión pulmonar, o asma de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma real, asma intrínseca provocada por trastornos fisiopatológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos o por infección vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis.

La presente invención incluye un método de tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye un método de tratamiento de afecciones tales como el asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, depresión mayor psicótica, neuropatía, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, uveítis crónica, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye un método de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La artritis reumatoide se considera una enfermedad inflamatoria y autoinmune crónica producida por las articulaciones inflamadas, que finalmente se hinchan, se vuelven dolorosas y experimentan degradación del cartílago, hueso y ligamentos de la articulación. Un resultado de la artritis reumatoide es la deformidad, inestabilidad y rigidez de la articulación y cicatrización dentro de la articulación. Las articulaciones se deterioran a una velocidad muy variable. Pueden influir muchos factores, incluyendo la predisposición genética, en el patrón de la enfermedad. Las personas con artritis reumatoide pueden tener un curso leve, recrudecimientos ocasionales con periodos largos de remisión sin enfermedad, o una enfermedad progresiva a un ritmo constante, que puede ser lento o rápido. La artritis reumatoide puede empezar repentinamente, con muchas articulaciones que se inflaman al mismo tiempo. Con más frecuencia, empieza de manera sutil, afectando gradualmente a diferentes articulaciones.

Normalmente, la inflamación es simétrica, con articulaciones afectadas a ambos lados del cuerpo. Normalmente, se inflaman primero las articulaciones pequeñas en los dedos de las manos, dedos de los pies, manos, pies, muñecas, codos y tobillos, seguido de las rodillas y caderas.

5 El dolor asociado con la artritis reumatoide normalmente es dolor de las articulaciones nociceptivo somático. Las muñecas hinchadas pueden pinchar un nervio y dar como resultado que se duerman u hormigueo debido al síndrome del túnel carpiano. Se pueden desarrollar quistes detrás de las rodillas afectadas, pueden romperse produciendo dolor e hinchando la parte inferior de las piernas.

10 La presente invención incluye un método de tratamiento de la dermatitis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye un método de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un
15 compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye un método de tratamiento del asma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la
20 presente invención.

La presente invención incluye un método para mitigar los efectos secundarios asociados con la modulación del receptor glucocorticoide, que comprende administrar un compuesto de fórmula I a un sujeto.

La presente invención incluye un método para mitigar los efectos secundarios asociados con el tratamiento con prednisolona, que comprende administrar un
25 compuesto de fórmula I a un sujeto.

La presente invención comprende además, métodos de tratamiento de las afecciones, enfermedades y trastornos mencionados antes, en un sujeto o en un sujeto susceptible de tener dicha afección, administrando al sujeto uno o más compuestos o
30 sales de la presente invención.

En una realización, el tratamiento mencionado antes es un tratamiento preventivo.

En otra realización, el tratamiento mencionado antes es un tratamiento paliativo.

En otra realización, el tratamiento mencionado antes es un tratamiento
35 reconstituyente.

32 ✓

E. Dosificación y administración

Para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más adecuados para el tratamiento de la indicación propuesta, se pueden evaluar las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos o sales de la invención, tales como

5 la solubilidad y la estabilidad en disolución (a través del pH) y la permeabilidad.

Las dosis para los compuestos o sales de la invención están en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg para la administración oral y dosis en el intervalo de 2 mg o menos para la administración inhalada. La dosis se puede administrar en una sola dosis o dos o más dosis divididas y puede estar fuera del intervalo típico dado en esta memoria.

10 Las dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. La dosificación y el régimen de dosificación dependen del sujeto y de una variedad de condiciones que pueden afectar a la dosificación (edad, sexo, peso corporal, etc.). Un médico u otro profesional de la medicina podrán determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos estén fuera de este intervalo,

15 tales como niños y personas de edad avanzada.

Administración Oral

Los compuestos de la invención y sus sales se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto o la sal entren en el tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual

20 por medio de la cual el compuesto o la sal entran en la circulación sanguínea directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas

25 de líquido); chicles; geles; formas de dosificación que se dispersan rápidamente; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales/muco-adhesivos. Además, el compuesto o las sales de la invención se pueden administrar en forma de una dispersión secada por atomización.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones soluciones, jarabes y elixires.

30 Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de 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. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por disolución

35 de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención y sus sales, también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas en *Expert Opinión in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de sustancias disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma farmacéutica. Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de 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 secada por atomización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato. 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 lubricantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo y sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes constituyen generalmente 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 para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente 80% del fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de

23

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 formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En la patente de EE.UU. n° 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, de Verma et al. (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas.

Los intervalos de dosis para la administración oral también incluyen de 0,1 mg a 80 mg, 15 mg a 80 mg, 0,1 mg a 25 mg.

Administración Parenteral

Los compuestos o sales de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, músculo o un órgano interno. El ejemplo 2 se podría administrar al torrente sanguíneo. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que se tiene que usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas habituales muy conocidas para los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la presente invención y sus sales, usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes para potenciar la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents revestidos con fármacos y semisólidos, y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(dL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

10 *Administración Tópica*

Los compuestos o sales de la invención también se pueden administrar por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica, a la piel o la mucosa. El ejemplo 1 podría administrarse en la piel. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen: alcohol, agua, aceite de parafina, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microagujas o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Administración Inhalada/Intranasal

Los compuestos o sales de la invención se pueden administrar también por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) con un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador de aerosol desde un envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador,

3A

con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2- tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene
5 una disolución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, disolver o prolongar la liberación del producto activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Antes de su utilización en una formulación en polvo seco o en
10 suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (por regla general menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

15 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en
20 forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en disolución adecuada para usar en un atomizador usando electrodinámica, puede comprender un compuesto de la presente invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se
25 pueden utilizar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

30 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención normalmente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo", que se puede administrar en una sola dosis, o de forma más habitual, en dosis divididas a lo largo del día.

35 Los intervalos de dosis para la administración inhalada están en el intervalo de

2 mg a menos, o 1 mg a menos.

Combinación

Los compuestos o sales de la invención se pueden administrar combinados con uno o más agentes terapéuticos distintos, tales como un fármaco. El compuesto de la presente invención o su sal, se pueden administrar al mismo tiempo o en tiempos distintos que uno o más agentes terapéuticos distintos.

Por ejemplo, "combinado" incluye: la administración simultánea de una combinación del compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan conjuntamente en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho sujeto; la administración esencialmente simultánea de una combinación del compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificaciones separadas que el sujeto toma esencialmente al mismo tiempo, tras lo cual dichos componentes se liberan esencialmente al mismo tiempo en dicho sujeto; la administración secuencial de una combinación del compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que el sujeto toma en tiempos consecutivos con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes son liberados en tiempos esencialmente diferentes en dicho sujeto, y la administración secuencial de dicha combinación del compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan juntos en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes de una forma controlada, tras lo cual son administradas de forma simultánea, consecutiva y/o superpuesta al mismo tiempo y/o en tiempos diferentes por dicho sujeto, en el que cada parte se puede administrar por la misma o diferente vía.

Por ejemplo, los compuestos o sales de la presente invención se pueden usar combinados, parcial o completamente, además de otros agentes antiinflamatorios. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que se pueden usar en combinación con los compuestos y sales descritos en esta memoria, incluyen inhibidores de TNF- α , inhibidores de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de PDE4, inhibidores de H₁ antihistamínicos, antagonistas del receptor H₂ gastroprotectores, miméticos de tipo factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de p38, inhibidores de P2X7, inhibidores de α 2 Δ , agentes

antivíricos, y otros agentes descritos en las páginas 32-38 del documento WO 2004/005229.

F. Uso en la preparación de una composición o medicamento

En una realización, la presente invención comprende métodos para preparar
5 una composición o medicamento que comprende los compuestos o sales de la presente invención, para usar en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor glucocorticoide.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención en la preparación de una composición o un
10 medicamento para la inflamación, afección relacionada con la inflamación, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también incluye el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención para preparar una composición o un medicamento para tratar una o más afecciones detalladas en la sección de Métodos.

G. Esquemas

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y procedimientos generales detallados a continuación. Las reacciones de los métodos sintéticos de esta memoria se llevan a cabo en disolventes adecuados que puede seleccionar fácilmente el
20 experto en la técnica de la síntesis orgánica, siendo dichos disolventes adecuados en general cualquier disolvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reaccionantes), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de
25 reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diferentes grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores adecuados la puede determinar
30 fácilmente un experto en la técnica. Se puede encontrar la química de grupos protectores, por ejemplo, en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Las reacciones se pueden seguir de acuerdo con cualquier método adecuado
35 conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede seguir por

Los esquemas sintéticos generales se presentan con el propósito de ilustrar y no se pretende que sean limitantes.

BrC1=CC=C2C(=C1)C(O)C(S(=O)(=O)Na)C2 >> [NaHCO3, H2O, iPrOAc] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C(=O)C2 >> [Pirrolidina, iPrOAc] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3N2 >> [BnBr, iPrOAc] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=N1CCCC1)C2 >> [H2O, PhCH3] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=O)C2 >> [H2N[C@H](C)Ph, PhCH3] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=N[C@H](C)Ph)C2 >> [CH3COCH=CH2, PhCH3] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=N[C@H](C)Ph)C4[C@H](C)[C@H](O)C[C@H]1C[C@@H](C)C[C@H](C1)C4 >> [1 M H2SO4] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=O)C4[C@H](C)[C@H](O)C[C@H]1C[C@@H](C)C[C@H](C1)C4 >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=O)C2 >> [1 M H2SO4] >> BrC1=CC=C2C(=C1)C3=CC=CC=C3C(=O)C2

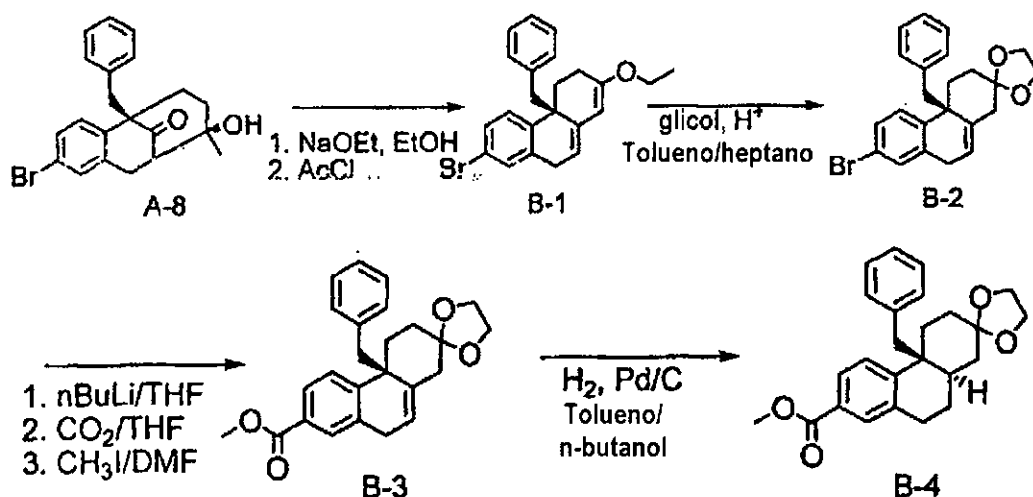
 A-1 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, iPrOAc}]{\text{NaHCO}_3}$ A-2 $\xrightarrow[\text{iPrOAc}]{\text{Pirrolidina}}$ A-3 $\xrightarrow[\text{iPrOAc}]{\text{BnBr}}$ A-4 $\xrightarrow[\text{PhCH}_3]{\text{H}_2\text{O}}$ A-5 $\xrightarrow[\text{PhCH}_3]{\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Ph}}$ A-6 $\xrightarrow[\text{PhCH}_3]{\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CH}_2}$ A-7 $\xrightarrow{1\text{ M H}_2\text{SO}_4}$ A-8

La 1(R)-bencil-5-bromo-9(S)-hidro-10(R)-hidroxi-10(R)-metil-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]-trideca-2,4,6-trien-13-ona de fórmula A-8 se preparó usando el protocolo descrito en el esquema A, que está descrito en general en el documento WO 00/66522. Ph representa fenilo. Bn representa bencilo. El compuesto A-1 se puede adquirir (por ejemplo, (Sanmar, Vuf, Kingchem)). El compuesto A-2, 6-bromo-3,4-dihidro-2(1H)-

26

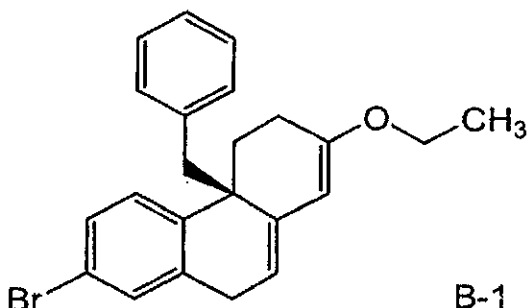
naftalenona (*Chem. Abstr.* n° de reg. 4133-35-1), se pueden preparar como se describe en *Org. Syn.* 1971, 51,109-112. El compuesto A-3, 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-pirrolidina (*Chem. Abst.* n° de reg. 863925-40-0) como se describe en el documento WO 2007/105053 (McHardy et al.). El compuesto A-4, bromuro de 1-[6-bromo-3,4-dihidro-1-(fenilmetil)-2-(1H)-naftaleniliden]-pirrolidinio (*Chem. Abstr.* n° de reg. 418772-22-2) también se describe en el documento US 2002/0107235 (Liu et al.) y la patente de EE.UU. n° 6.852.719 (Liu et al.).

ESQUEMA B



El compuesto B-1, 7-bromo-2-etoxi-3,4,4a,9-tetrahidro-4a-(fenilmetil)-(4aS)-fenantreno, se puede preparar como se describe en las solicitudes de patente europeas EP 1201649 y EP 1201660 (ambas de Liu et al.) y EP 1201685 (Murry et al.).

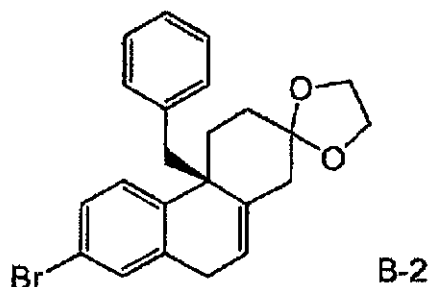
Preparación 1: (S)-4α-bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4α,9-tetrahidrofenantreno



Se disolvió el material de partida A-8 (450 g; 1,17 moles) en etanol (4,5 litros) a temperatura ambiente. Se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (44 ml; 0,12 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez consumido el material de partida A-8, la mezcla de reacción se enfrió a -25°C. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (250 ml; 3,51 moles) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía cerca de -25°C. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a 0°C y se mantuvo

a esta temperatura hasta consumirse la enona intermedia. En este punto, la mezcla era una suspensión. Se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (1,31 litros; 3,51 moles) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía entre -5°C y 5°C. Si la mezcla no era básica, se añadió más etóxido sódico. La temperatura de la mezcla se elevó a 25°C y después se diluyó con agua (5,9 litros). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (3 X). El compuesto del título (440 g; 85% del área) se obtuvo en forma de un sólido beige. RMN ¹H (DMSO) δ ppm: 1,27 (t, 3H), 1,65 (dt, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,85 (q, 2H), 5,45 (m, 2H), 6,44 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H).

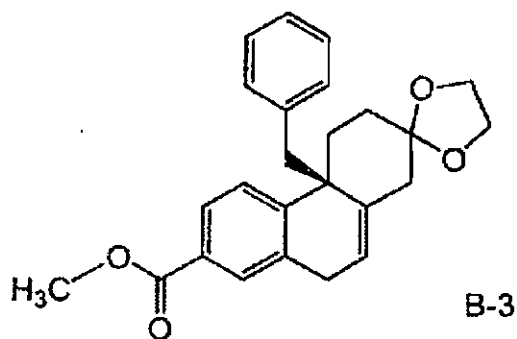
10 **Preparación 2: (S)-4α-bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4,4α,9-hexahidrofenantreno**



El (S)-4α-bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4α,9-tetrahidrofenantreno (1270 g; 3,2 moles; 85% del área, que se puede preparar como se describe en la Preparación 1) se disolvió en tolueno (6,45 litros). Se añadieron etilenglicol (898 ml; 16,1 moles) y ácido p-toluenosulfónico (6,1 g; 0,03 moles) y la reacción se calentó a reflujo. Se destiló el disolvente (1 litro) de la mezcla y se substituyó por tolueno de nueva aportación (1 litro). Este procedimiento de destilación se repitió 2 veces más. Se añadió más ácido p-toluenosulfónico (6,1 g) y se añadió tolueno de nueva aportación cada vez. Durante la reacción, se formaron 2 productos intermedios (detectados por CL) cuando el sustrato se convirtió en producto. El punto final de la reacción era un punto de equilibrio entre los 2 productos intermedios y el producto. Una vez alcanzado el punto final, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH 0,5 M (2 litros). Las fases se separaron rápidamente y ambas eran oscuras con una pequeña capa de reborde. La mezcla se lavó con agua (2 litros). Las fases se separaron muy despacio. La mezcla se secó por destilación azeotrópica. Se añadió metanol (4 litros) a la mezcla y se destiló el disolvente (4 litros) de la mezcla. La adición de metanol y la destilación del disolvente se repitieron 2 veces más. Se añadió metanol a la mezcla y se produjo la precipitación unos minutos después. Se añadió más metanol (4 litros) a la mezcla y después se llevó a temperatura de reflujo. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió

a 0°C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol enfriado (2 X 2 litros). El sólido se secó en una estufa de vacío a 65°C. El compuesto del título (882 g; 98% del área) se obtuvo en forma de un sólido beige. RMN ¹H (DMSO) δ ppm: 1,71 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H).

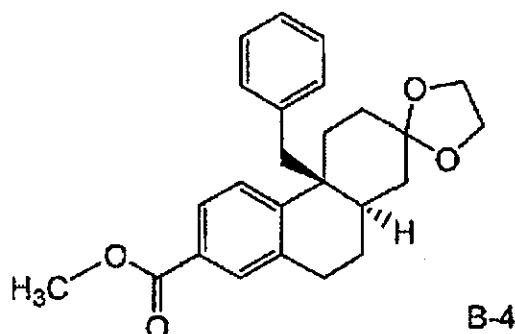
Preparación 3: (S)-4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo



El (S)-4β-bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4,4β,9-hexahidrofenantreno (719 g; 1,75 moles, que se puede preparar como se describe en la Preparación 2) se disolvió en tetrahidrofurano (7,19 litros) y se enfrió a -70°C. Se añadió n-butil-litio 1,6 M en hexano (2270 ml; 2,27 moles) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de -60°C. La mezcla se mantuvo 15 minutos adicionales después de la adición. Se añadió dióxido de carbono (108 g; 2,45 moles) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de -60°C. La mezcla se mantuvo 15 minutos adicionales después de la adición. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se destiló el disolvente (7 litros) de la mezcla a presión atmosférica. Se añadió a la mezcla DMF (7 litros). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (152 ml; 2,45 moles) y la mezcla se mantuvo hasta completarse la reacción (~1 hora). La mezcla se calentó a 70°C y el disolvente se destiló reduciendo la presión gradualmente a 70 mm de Hg. Una vez cesada la destilación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua lentamente (6,5 litros) para precipitar el producto. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (3 X). El sólido se secó en el filtro. El producto bruto (736 g; 74% del área) se obtuvo en forma de un sólido beige. El producto se purificó por cromatografía. Se recuperaron 463 g de producto de la cromatografía. Este material se separó del n-heptano (6130 ml). Se recuperaron 394 g del compuesto del título. Se recuperaron otros 70 g del compuesto del título de las aguas madres por cromatografía. RMN ¹H (DMSO) δ ppm: 1,74 (m, 2H), 2,10 (m, 2H),

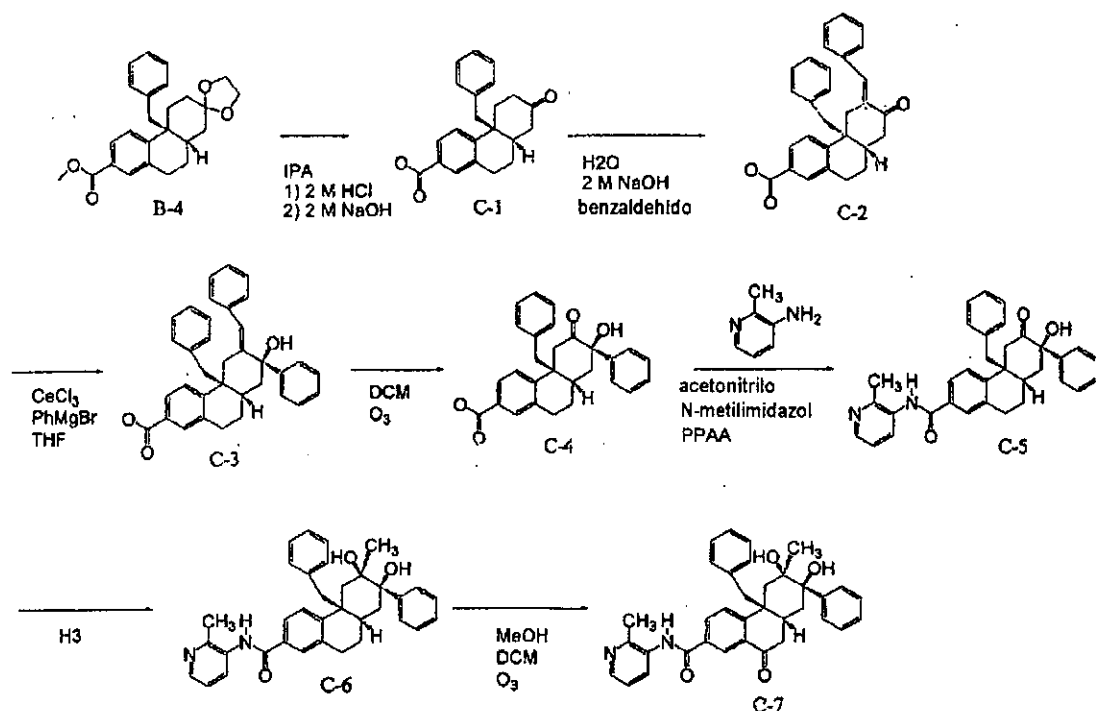
2,33 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,87 (m, 7H), 5,49 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H).

Preparación 4: (4 β S,8 α R)-4 β -bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo

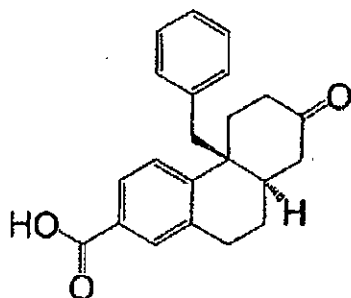


El (S)-4 β -bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4 β ,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (201 g; 0,515 moles, que se preparó como se describe en la Preparación 3) y 50 ml de etilenglicol se disolvieron en tolueno (2,0 litros) en un autoclave. A esto se añadieron 10 gramos de Pd/C al 5% (catalizador seco). Después el autoclave se cerró y se purgó con nitrógeno (3 ciclos) seguido de hidrógeno (3 ciclos). La reacción se llevó a cabo durante 18 horas con una presión de 5,6 kg/cm² y una temperatura de 50°C. El análisis de la terminación y selectividad se hizo por HPLC (las selectividades típicas son: Trans a Cis, 95 a 5). La suspensión se filtró a través de Celite® para separar el catalizador y la disolución de tolueno se concentró a 50°C, a vacío, a aproximadamente 200 ml. Mientras estaba todavía a 50°C, se añadió 1 litro de 1-butanol y la disolución se calentó a 60°C, hasta que fue transparente. Tras enfriar, el compuesto del título sólido resultante se aisló por filtración a vacío (196 gramos; 97%; Trans a Cis, 95,75 a 4,24). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,79 (s ancho, 1H, Ar-H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 7,13-7,05 (cm, 3H, Ar-H), 6,56-6,53 (cm, 2H, Ar-H), 6,43 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 4,04-3,93 (cm, 4H, 2-CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃), 3,08-3,03 (cm, 3H, CH₂, CH-H), 2,63 (d, J = 15 Hz, CH-H), 2,22-1,72 (cm, 8H, 4-CH₂), 1,57 (cm, 1H, CH-H).; RMN ¹³C (CDCl₃, $\square$): 167,7, 149,2, 137,7, 136,4, 131,1, 130,5, 127,8, 127,7, 127,4, 126,3, 125,5, 108,9, 64,6, 64,5, 52,1, 40,5, 39,8, 38,3, 35,8, 31,6, 30,3, 27,9, 24,6.

ESQUEMA C



Preparación 5: ácido (4bS,8aR)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico

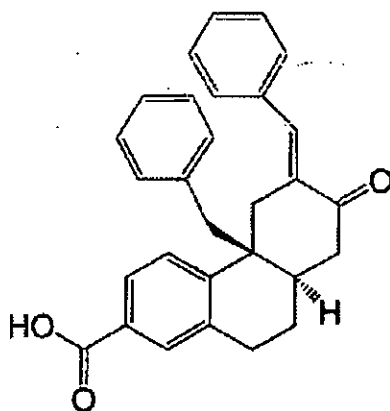


5

Se mezclaron entre sí el (4βS,8αR)-4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (10 g, 25,5 mmol), IPA (75 ml) y disolución acuosa de HCl 2 M (25 ml, 51,0 mmol) y se calentaron a temperatura de reflujo. La mezcla se hizo homogénea durante el calentamiento. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que se hidrolizó el cetal (aproximadamente 30-45 min). La reacción se paró quedando aproximadamente 3% de cetal. Se añadió NaOH 2,5 M (40 ml, 101,9 mmol) a la mezcla y se continuó calentando. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que se hidrolizó el éster (aproximadamente 30 min). Se añadió disolución acuosa de HCl 2 M (40 ml) y la mezcla se enfrió a 40°C. Cuando se añadió el ácido se formaron dos fases líquidas. Se añadieron cristales semilla para iniciar la cristalización. Se añadió más disolución

acuosa de HCl 2 M (40 ml) 30 minutos después de que empezara la cristalización. La mezcla se enfrió a 20°C y se mantuvo durante 60 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa de vacío a 70°C. Se obtuvo un sólido amarillo pálido (7,86 g, 92% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO): δ 1,50 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 3,00 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Preparación 6: ácido (4bR,6E,8aR)-4b-bencil-6-benciliden-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico



10

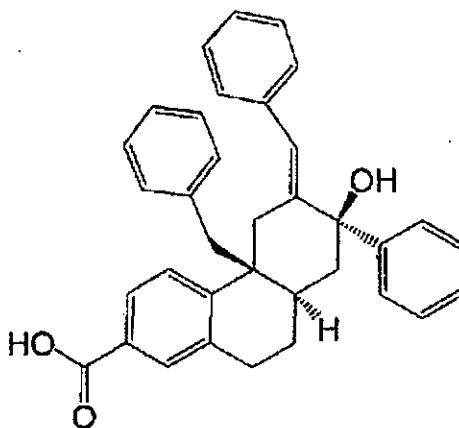
Se suspendió el ácido (4bS,8aR)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,8,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (6,5 g, 19,44 mmol) en agua (65 ml). Se añadió NaOH 2,5 M (11,7 ml, 29,16 mmol) seguido de benzaldehído (2,16 ml, 21,38 mmol). Después de un tiempo extra (a 50°C durante 4 horas o a 25°C durante una noche) la mezcla se hizo homogénea. Se consideró que la reacción se había completado cuando quedaba menos de 2% de ácido (4bS,8aR)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (Preparación 5). La mezcla se enfrió a 25°C si no estaba ya a 25°C. Se añadió EtOAc (65 ml) a la mezcla seguido de disolución acuosa de HCl 2 M (29 ml). Normalmente se produjo la cristalización durante la adición de ácido o inmediatamente después. La mezcla se agitó durante 60 minutos. Se añadió heptano (65 ml) y la mezcla se agitó durante 60 minutos adicionales. No hay que preocuparse por la separación de la fase acuosa; filtrar la mezcla entera y lavar el sólido con agua seguido de heptano. Se obtuvo un sólido amarillo pálido (6,55 g, 80% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO): δ 1,70 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,50 (d, 1H), 6,15 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,70 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,70 (d, 2H), 12,75 (s, 1H).

25

Preparación 7: ácido (4bR,6E,7S,8aR)-4b-bencil-6-benciliden-7-hidroxi-7-

22

fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico

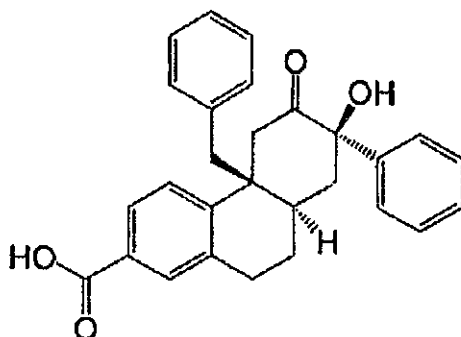


Se mezcló cloruro de cerio(III) (5,00 g, 20,29 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 50°C durante 16 horas. La temperatura de la reacción se controló internamente con un JKEM. La disolución blanca lechosa resultante se enfrió a -75°C y se agitó enérgicamente. La suspensión fría se cargó con bromuro de fenilmagnesio (1,0 M en THF, 19,1 mmol) gota a gota a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La disolución se mantuvo a -73°C durante 15 minutos y se añadió gota a gota una disolución de ácido (4bR,6E,8aR)-4b-bencil-6-benciliden-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (3,5 g, 8,311 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), a lo largo de 20 minutos manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -70°C. Se analizó por HPLC/MS que indicaba que quedaba material de partida. La reacción se mezcló durante 3 horas adicionales y se analizó por HPLC/MS y quedaba material de partida. Se añadieron 2 ml adicionales de bromuro de bencilmagnesio (2,0 mmol) a lo largo de 10 minutos y se analizó por HPLC/MS. Se añadieron 1 ml adicional de bromuro de bencilmagnesio (1,0 mmol) a lo largo de 10 minutos y se analizó por HPLC/MS. La disolución se mezcló durante 30 minutos a -73°C y se dejó calentar a 10°C y después se enfrió a 0°C. La reacción se inactivó por adición gota a gota de disolución acuosa saturada de KHSO₄ manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se añadió un total de 50 ml de la disolución saturada. Los sólidos formados en la disolución se separaron por filtración a vacío. La torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano (40 ml) y agua (40 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro amónico (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida. La capa acuosa se comprobó por HPLC/MS y no contenía ningún producto. El residuo se recogió en metanol (15 ml) y se añadió agua. La disolución se volvió lechosa y finalmente se formó un precipitado. Se añadieron pequeñas

cantidades de metanol y agua para mejorar la calidad y cantidad del precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración a vacío y se secaron al aire durante aproximadamente 2 horas. Se obtuvieron 3,4 gramos del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro con 81% de rendimiento.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,65 (1 H, s), 7,44 - 7,56 (7 H, m), 7,34 - 7,39 (2 H, m), 7,30 (2 H, t, $J=7,7$ Hz), 7,12 - 7,22 (2 H, m), 6,78 (1 H, t, $J=7,4$ Hz), 6,50 (2 H, t, $J=7,8$ Hz), 6,12 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 5,86 (2 H, d, $J=7,3$ Hz), 5,44 (1 H, s), 3,61 (1 H, d, $J=14,2$ Hz), 2,96 (1 H, dd, $J=17,6, 7,9$ Hz), 2,80 - 2,91 (1 H, m), 2,66 - 2,74 (1 H, m), 2,50 - 2,65 (2 H, m), 2,08 (1 H, t, $J=13,3$ Hz), 1,82-1,93 (1H, m, $J=13,2$ Hz), 1,75-
10 1,82 (1 H, m), 1,59 - 1,74 (2 H, m); LC/MS, t_r = 3,77 minutos (acetonitrilo/agua de 5 a 95% a lo largo de 5 minutos a 1 ml/min, a 254 nm, a 50 °C).

Preparación 8: ácido (4bR,7R,8aR)-4b-bencil-7-hidroxi-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico

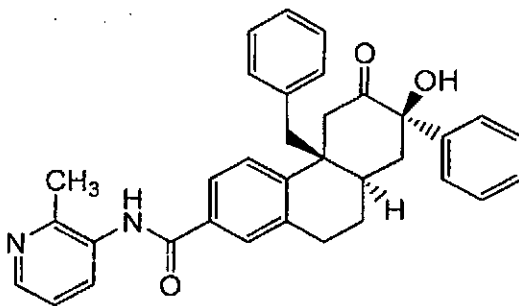


- 15 Se disolvió el ácido (4bR,6E,7S,8aR)-4b-bencil-6-benciliden-7-hidroxi-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (37,7 gramos, 75,7 mmol) en 1200 ml de cloruro de metileno. La reacción se enfrió a -78°C y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Después se burbujeó ozono a través de la mezcla y apareció un color azulado. Se burbujeó el ozono continuamente a
20 través de la reacción durante 3 horas. Se analizó por HPLC/MS al cabo de 1 hora y quedaba material de partida. Se continuó la carga de ozono. Se analizó por HPLC/MS a las 2 horas y por HPLC/MS después de 1 hora y quedaba material de partida. Se continuó la carga de ozono. Se analizó por HPLC/MS a las 3 horas. El consumo del material de partida no había cambiado. Se paró el ozono y se burbujeó nitrógeno a
25 través de la reacción hasta que desapareció el color azul. Se añadieron sulfuro de dimetilo (20 ml) y metanol (20 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el aceite espeso resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Se añadieron heptanos (100 ml) a la disolución y la mezcla se agitó. La disolución resultante estaba ligeramente turbia. La disolución se conservó a

NO

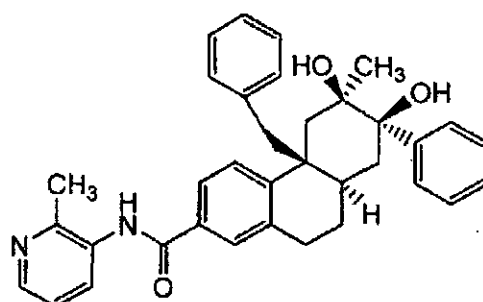
temperatura ambiente durante una noche sin mezclar. Se formaron cristales blancos. Se recogieron 5,7 gramos de los cristales, y se hicieron los análisis de HPLC/MS y RMN de ^1H . Se separó el disolvente de las aguas madres. Se obtuvieron 44 gramos de un aceite marrón-naranja. Se analizó por HPLC/MS. Las aguas madres se purificaron utilizando cromatografía preparativa de fase inversa para dar 22 g adicionales del compuesto del título para una recuperación total de 27,5 g con 85% de rendimiento. MH^+ [m/z] 501 $\text{M}+\text{Na}$ [m/z] 523; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,00 (s, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 3 H) 2,51 (q, 3 H) 2,73 - 2,85 (m, 4 H) 2,90 - 3,10 (m, 3H) 6,15 (dd, 1 H) 6,60 (dd, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 3 H) 7,25 (d, 1 H) 7,30 (d, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H).

Preparación 9: (4bR,7R,8aR)-4b-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



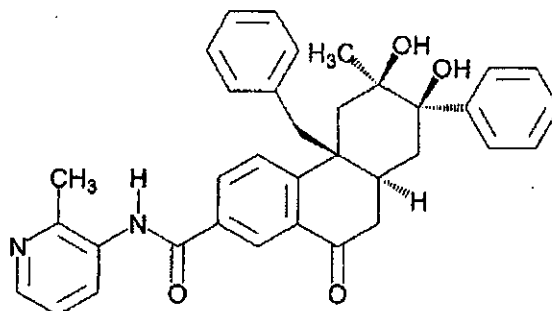
Se disolvieron el ácido (4bR,7R,8aR)-4b-bencil-7-hidroxi-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (21 g, 49,2 mmol), 3-amino-2-picolina (5,8 g, 52,2 mmol) y 1-metilimidazol (20 ml, 246,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (105 ml). Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosónico (al 50% en peso en acetato de etilo) (47 ml, 78,8 mmol) lentamente para controlar la reacción exotérmica suave. La mezcla se agitó a 25°C hasta completarse la reacción (menos de 1 hora). Se añadió acetato de etilo (86 ml) a la mezcla. La mezcla se lavó con agua (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró hasta sequedad. El producto del título (22,3 g, 89% de rendimiento) se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN ^1H (DMSO): $\square$ 1,95 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,05 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,15 (d 1H), 6,60 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Preparación 10: (4bR,6R,7R,8aR)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, secado con llama, se añadió la (4bR,7R,8aR)-4b-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida (0,28 g, 0,54 mmol) en THF (5 ml). La disolución se enfrió a -17°C en un baño de hielo/acetona. A la reacción se añadió MeLi*LiBr (0,1 ml). Después de 1 hora la LCMS indicaba que quedaba material de partida, por lo que se añadieron 0,15 ml adicionales. La reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. Por HPLC quedaba 2,5% del material de partida. A la reacción se añadió NH₄Cl lentamente y se observó la evolución de gas. La reacción se diluyó hasta 125 ml con acetonitrilo y agua. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa y después se liofilizó. El polvo seco resultante se disolvió en acetonitrilo y agua, otra vez con 2 gotas de HCl concentrado. La disolución se liofilizó hasta sequedad. Esto proporcionó el producto del título (231,4 mg) en forma de la sal de HCl con 73% de rendimiento. LRMS ES⁺ 533,1, RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,23 -1,28 (m, 3 H) 1,53 -1,62 (m, 1 H) 1,90 - 2,20 (m, 3 H) 2,70 - 2,74 (m, 3 H) 2,84 (d, J=14,90 Hz, 1 H) 2,92 - 3,22 (m, 2 H) 3,28 - 3,40 (m, 4 H) 3,91 (d, J=12,08 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=8,26 Hz, 2 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 3 H) 7,13 - 7,29 (m, 3 H) 7,45 (dd, J=8,15, 1,91 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,77 (d, J=1,81 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,26, 5,84 Hz, 1 H) 8,51 - 8,63 (m, 2 H).

Ejemplo 1: (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



Una muestra de (4bR,6R,7R,8aR)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-

metilpiridin-3-il)-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida sólida (2200 mg, 4,130 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en una disolución en cloruro de metileno (10 ml) y metanol (100 ml). Esta disolución resultante se trató con una disolución de 10 ml de HCl 2 N en MeOH y se agitó durante 10 minutos adicionales. La disolución de la reacción se inspeccionó visualmente en este momento para asegurarse de que se habían disuelto todos los sólidos y después se enfrió a -78°C. La disolución enfriada se trató con una corriente constante de ozono (caudal de 5 ml, generada usando un generador Azcozon, AZCO Industries Ltd., modelo nº RMU16-8 con la presión de O₂ ajustada a 2,1 kg/cm²). Después de 5 horas de flujo constante de ozono, la reacción se había casi completado al compuesto del título deseado por análisis de LCMS (M+H LRMS 547,2 uma). La disolución tomó un color azul oscuro. La disolución de la reacción fría se lavó por barrido con nitrógeno durante 5 minutos para disipar la mayor parte del ozono y la reacción tomó un color significativamente menos azul. En este momento, se añadieron 20 ml de sulfuro de dimetilo de una forma que no aumentara la temperatura de reacción interna por encima de -70°C. A esto le siguió la eliminación del baño de enfriamiento y la reacción se dejó calentar por sí sola a temperatura ambiente (1 hora) y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas adicionales. En este momento, la disolución de la reacción se concentró a un residuo y se disolvió en 25 ml de THF, y después la disolución de THF resultante se sometió directamente a cromatografía de fase inversa C-18 (gradiente de 15 minutos, fase móvil de acetonitrilo al 5% a fase móvil de acetonitrilo al 95% y agua). El compuesto del título resultante se filtró a través de una resina de intercambio (StratoSphere SPE, PL-HCO3 Resina MP, número de producto 3540-C603) para separar cualquier sal de TFA y proporcionar el producto del título en forma de su compuesto precursor. El sólido resultante se cristalizó mediante el siguiente procedimiento: El sólido se suspendió en MeOH (7 ml), se recogieron los sólidos después de 1 hora y se lavaron con 2 ml adicionales de MeOH para proporcionar el compuesto del título, 1802 mg, 79%. Los datos analíticos son los siguientes: RMN ¹H (500 MHz, D₆ DMSO) δ ppm 1,18 (s, 3 H) 1,51 (dd, J=12,66,1,96 Hz, 1 H) 1,99 (d, J=14,96 Hz, 1 H) 2,40 (dd, J=18,88, 4,85 Hz, 1 H) 2,43 - 2,49 (m, 1 H) 2,49 (s ancho, 3 H) 2,56 (t, J=12,82 Hz, 1 H) 2,61 (d, J=12,53 Hz, 1 H) 2,75 (d, J=15,12 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J=18,59, 12,74 Hz, 1 H) 4,05 (d, J=12,45 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=8,27 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J=7,69,1,59 Hz, 2 H) 7,05 - 7,13 (m, 3 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,25 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J=7,94, 5,10 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,44, 1,25 Hz, 2 H) 7,87 (dd, J=8,23, 2,13 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=7,78, 1,00 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=5,01,1,50 Hz, 1 H) 8,54 (d,

$J=2.09$ Hz, 1 H) 10,18 -10,58 (m, 1 H, NH).

Dependiendo del contenido de agua del DMSO, pueden ser visibles 2 protones de OH a 4,78 y 5,44 ppm. HRMS m/z 547,2619 ($C_{35}H_{35}N_2O_4$: calculado para M+H, 547,2591).

5 I. DATOS BIOLÓGICOS

Sangre entera humana inducida por lipopolisacáridos (LPS)

Se recogió sangre venosa de donantes humanos como partes alícuotas de 10 ml en tubos que contenían heparina sódica (BD Vacutainer de Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY). Se añadió la sangre a placas de cultivo tisular de 96
10 pocillos, de fondo redondo, de poliesterileno estéril (Corning Costar) con 180 μ l/pocillos. La sangre se puso en un incubador a 37°C humidificado con CO₂ al 5% mientras se preparaban los compuestos (casi 60 minutos).

Los compuestos se prepararon a partir de disoluciones madre 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich). El compuesto madre se diluyó en DMSO para
15 dar la concentración inicial adecuada y después se hicieron diluciones seriadas 1/3 en DMSO (es decir 15 μ l de compuesto + 30 μ l de DMSO), seguido de la dilución de cada dilución seriada a 1/167 en disolución de vehículo (DMSO al 2% en disolución salina tamponada con fosfato (disolución salina tamponada con fosfato Dulbecco sin cloruro de calcio y sin cloruro de magnesio, Invitrogen Corporation, Carlsbad CA)). Se añadió
20 compuesto o vehículo a la sangre en partes alícuotas de 10 μ l por triplicado, omitiendo los pocillos exteriores para minimizar los posibles efectos de borde. La concentración final más alta de cada compuesto en el ensayo estaba en el intervalo de 3 a 0,3 μ M. La concentración de DMSO final en el ensayo era 0,1%. La placa que contenía las muestras se agitó por mezcla vortical suavemente para el mezclamiento y se volvió a
25 poner en el incubador. La disolución madre de LPS (E. coli serotipo 0111:B4, Sigma-Aldrich), almacenada en partes alícuotas de 100 μ g/ml en RPMI a -20°C, se diluyó a 1/50 en RPMI para hacer una disolución madre de trabajo. Después de 60 minutos de incubación, se añadieron 10 μ l de la disolución madre de trabajo de LPS preparada a la sangre hasta una concentración final de 100 ng/ml. Los pocillos para usar como
30 control negativo recibieron medio RPMI sin LPS. La placa se volvió a agitar por mezcla vortical y las placas se incubaron durante una noche durante 22 horas. Después de la incubación, la sangre se centrifugó a 1500 x g durante 5 minutos y el plasma se separó para congelar a -20°C o para ensayar la liberación de citoquinas.

Medición y análisis de la liberación de citoquina

35 Se midieron los niveles de las proteínas IL-1 β , IFN γ y TNF α usando los kits de

12

ensayo de Meso Scale (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Se dejó que los reactivos alcanzaran la temperatura ambiente. Las placas Meso Scale se bloquearon con 150 µl de diluyente Meso Scale Block B, y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 60 minutos. Las placas se lavaron 3x con tampón de lavado (PBS, Invitrogen Corporation, con Tween-20 al 0,05%, Sigma-Aldrich). Los calibradores para las curvas patrón se prepararon en diluyente de ensayo de plasma/suero humano como una dilución seriada 1/5 para alcanzar concentraciones finales en el intervalo de 50000 pg/ml a 3,2 pg/ml. Se añadieron 10 a 20 µl/pocillo de las muestras y se añadieron 20 µl/pocillo de los calibradores, después se incubaron a temperatura ambiente con agitación suave durante 2 horas. Las placas se lavaron otra vez 3x con tampón de lavado. El anticuerpo de detección se diluyó en diluyente de anticuerpo de plasma/suero humano hasta 1 µg/ml y se añadieron a la placa 20 µl/pocillo. Las placas se incubaron como antes durante 2 horas y se lavaron otra vez. El tampón T Read T (4x) se diluyó 1:1 con mqH₂O hasta una concentración 2x y se añadieron 150 µl a cada pocillo. Las placas se leyeron en el SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) para generar valores de señales brutos.

Los valores de las señales de las muestras individuales se compararon con los controles positivos y negativos (vehículo tratado con sangre con LPS y vehículo tratado con sangre sin LPS, respectivamente) para generar el % de inhibición. Se hizo el promedio de los valores por triplicado para cada donante. Se hizo el promedio de los valores para 3 ó 4 donantes y se representaron gráficamente usando curvas de ajuste de 4 parámetros en LabStats plug-in para la aplicación de Microsoft Excel.

La prednisolona se obtuvo de Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO).

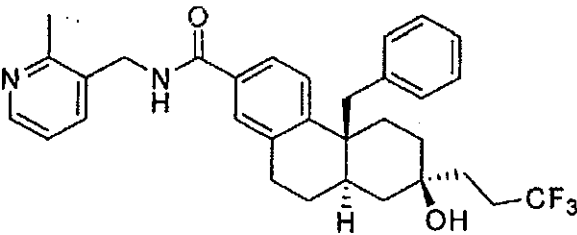
Tabla 1. Valores medios de inhibición de la prednisolona

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)
1000	96,41887	90,42849	91,81285
333,3333	94,80171	86,9239	87,6417
111,1111	85,21585	67,08184	61,87842
37,03704	70,72071	49,23688	36,70005
12,34568	34,71695	19,56738	7,168145
4,115226	25,24299	8,949503	0,83998
1,371742	9,7537	6,36281	-1,2607
0,457247	1,188799	2,756104	-0,57073

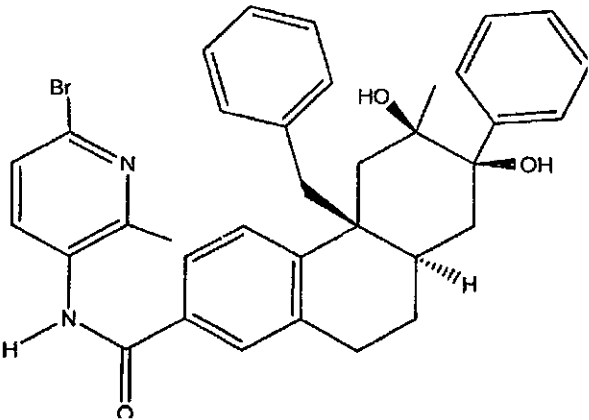
Tabla 2. Valores medios de la inhibición del ejemplo 1

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)
300	72,90548	42,80632	38,01507
100	72,50547	42,18648	37,61988
33,33333	66,18697	30,67716	26,41755
11,11111	50,99181	18,11116	15,35196
3,703704	26,94135	7,08568	5,139857
1,234568	18,37372	0,8113	1,175317
0,411523	15,63071	-3,618	-1,0797
0,137174	-3,92851	0,604014	-0,93988

El compuesto de comparación A es la (4 β S,7S,8 α R)-4 β -bencil-7-hidroxi-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, cuya síntesis se describe como ejemplo nº 771C-3 en la página 241 del documento WO 00/66522 (Dow et al.), y tiene la siguiente estructura:



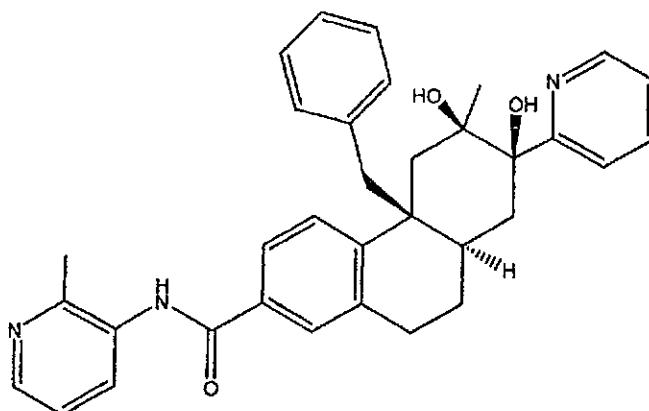
Los siguientes compuestos comparativos, los compuestos de comparación B, C y D, se pueden preparar por métodos descritos en esta memoria, los conocidos en la técnica y el siguiente esquema D.



Compuesto de comparación B

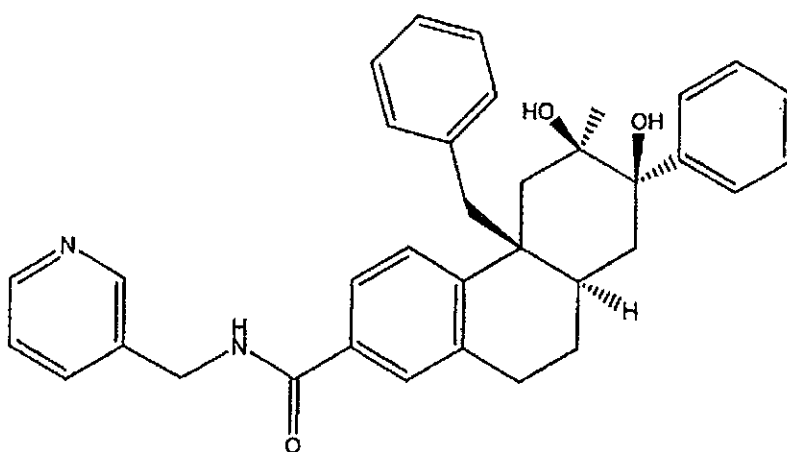
13

(4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-*N*-(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)-6,7-dihidroxi-6-metil-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



Compuesto de comparación C

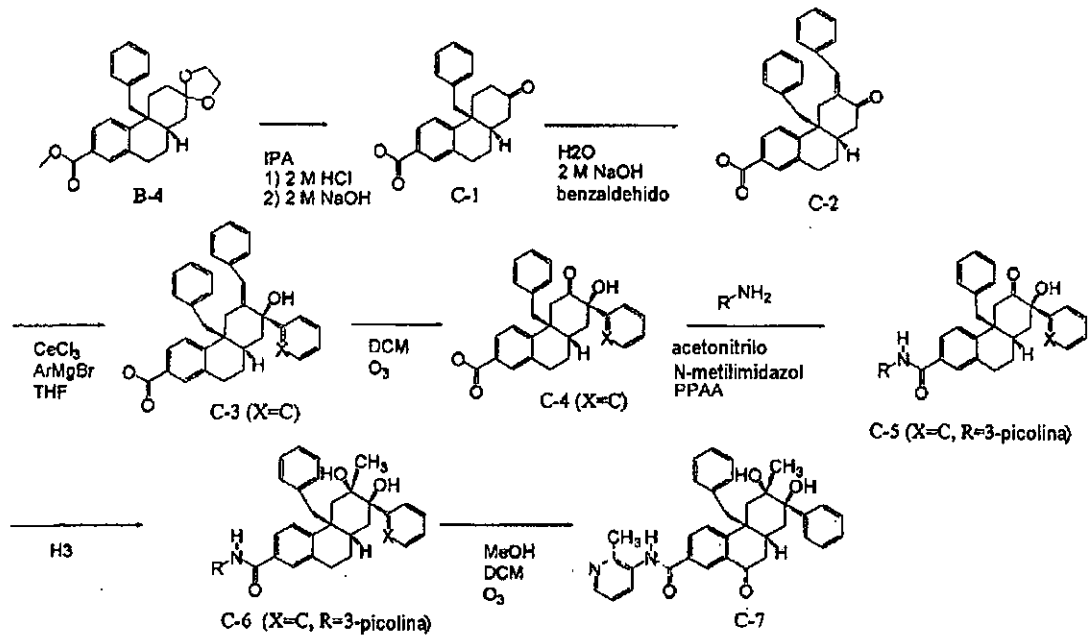
5 (4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(piridin-2-il)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



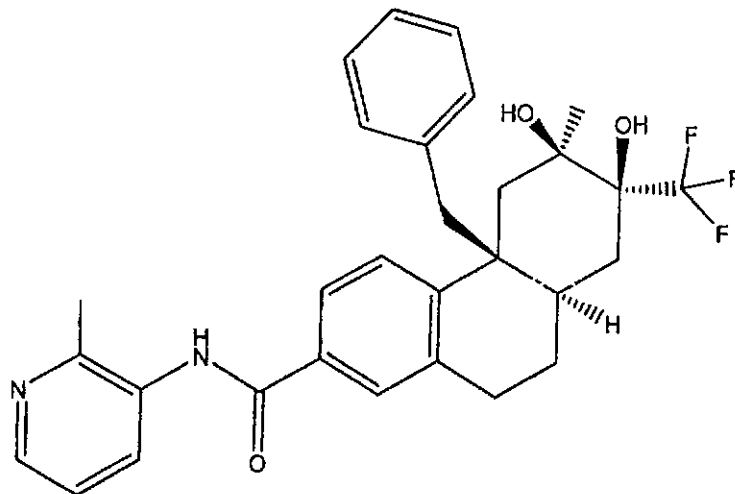
Compuesto de comparación D

10 (4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

Esquema D



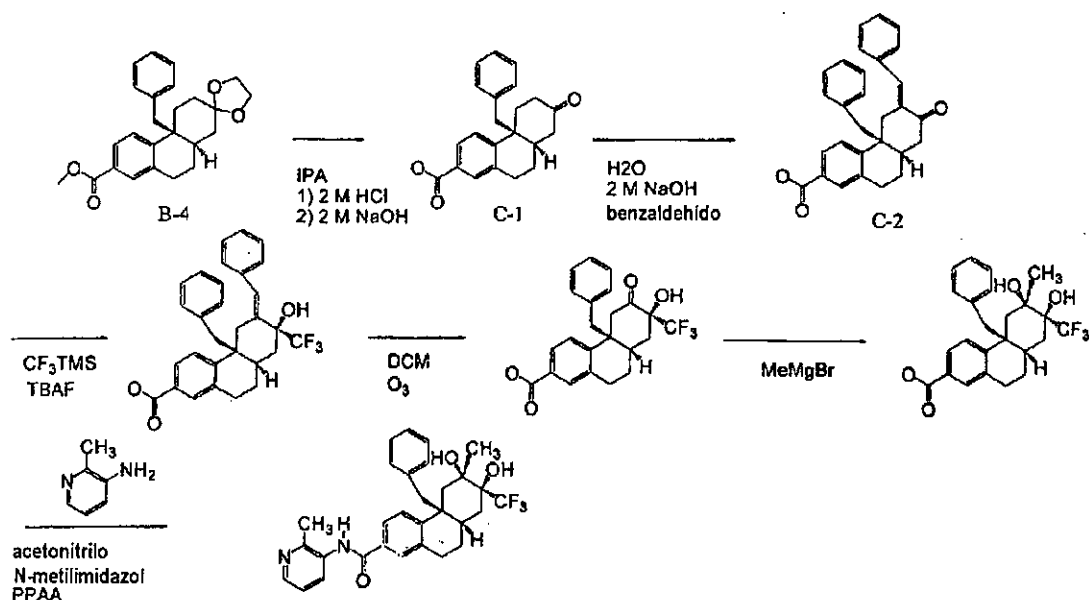
El siguiente compuesto comparativo, el compuesto de comparación E, se puede preparar por métodos generales conocidos en la técnica y el siguiente esquema de reacción E.



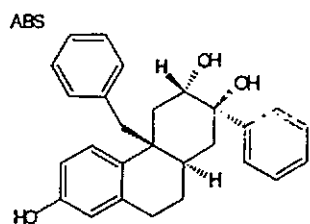
Compuesto de comparación E

(4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

Esquema E



El compuesto de comparación F es el (2*R*,3*S*,4*aR*,10*aR*)-4*a*-bencil-2-fenil-
 5 1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantreno-2,3,7-triol, cuya síntesis se describe como
 ejemplo 30 en la página 106 de la solicitud internacional WO 2004/005229 (Chantigny
 et al.) y tiene la siguiente estructura:



El compuesto de comparación G es el (2*R*,3*S*,4*aR*,10*aR*)-4*a*-bencil-7-(2-
 10 metilpiridin-3-ilmetoxi)-2-fenil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantreno-2,3-diol, cuya
 síntesis se describe como ejemplo 32 en la página 107 de la solicitud internacional WO
 2004/005229 (Chantigny et al.) y tiene la siguiente estructura:

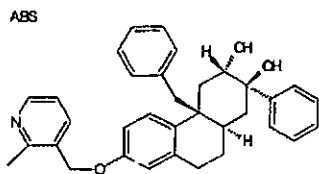


Tabla 3. Valores medios de la inhibición del compuesto de comparación A

Concentración (nM)	<i>IFNγ</i> (% de <i>inhibición)</i>	<i>TNFα</i> (% de <i>inhibición)</i>	<i>IL-1β</i> (% de <i>inhibición)</i>	<i>IL-6</i> (% de <i>inhibición)</i>
3000	28,02163	-3,03631	16,37219	-1,97032
1000	16,52981	-5,43701	14,96801	-0,88954
333,3333	-6,31952	-4,61436	12,23526	-2,8341
111,1111	8,737671	-3,82374	8,59594	-3,49518
37,03704	-9,80677	-4,19291	17,27236	-3,52461
12,34568	0,016012	0,030908	22,84851	-1,12581
4,115226	-1,69672	-0,86051	22,01534	-4,3436
1,371742	18,09167	18,1316	31,97474	1,459164

Tabla 4. Valores medios de la inhibición del compuesto de comparación F

Concentración (nM)	<i>IFNγ</i> <i>(% de inhibición)</i>	<i>TNFα</i> <i>(% de inhibición)</i>	<i>IL-1β</i> <i>(% de inhibición)</i>
3000	21,95778	3,808591	3,308508
1000	14,6234	4,138398	0,21981
333,3333	-3,30077	-3,43225	-2,45189
111,1111	-4,60435	-6,35337	-4,59067
37,03704	-13,3589	-4,22595	-6,15082
12,34568	-8,35374	-6,79409	-5,49194
4,115226	-15,284	-8,12294	-6,1571
1,371742	-12,4462	-2,51053	-4,16143

Tabla 5. Valores medios de la inhibición del compuesto de comparación G

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)
3000	41,3796	16,28448	15,47551
1000	13,20202	-8,47459	-1,19319
333,3333	2,019883	-13,7986	-6,75215
111,1111	2,655063	-8,76041	-5,37397
37,03704	-2,5794	-13,8733	-7,35195
12,34568	-9,15435	-14,0438	-7,52021
4,115226	12,82205	-2,89901	-2,63902
1,371742	16,69609	3,216606	-0,11505

Los compuestos del ejemplo 1, de comparación F, de comparación G y la prednisolona son todos ligandos del receptor glucocorticoide, sin embargo, cada uno confiere un perfil diferente en la inhibición de citoquinas de sangre entera humana estimulada por LPS ex vivo. La prednisolona, un agonista completo del GR, demuestra la inhibición completa de IFN γ , TNF α e IL-1 β . El compuesto del ejemplo 1 también inhibe la liberación de citoquinas de una forma dependiente de la concentración. Siendo un agonista/antagonista parcial, el compuesto del ejemplo 1 no muestra inhibición en la extensión de la prednisolona. Además, el nivel de inhibición observado para el compuesto del ejemplo 1 es diferente entre las citoquinas medias, es decir, IFN γ =73%, TNF α =43%, e IL-1 β =38%. A diferencia del compuesto del ejemplo 1, los compuestos de comparación F y de comparación G no inhiben significativamente el TNF α o IL-1 β (menos de 20% con 3000 nM) y presentan una inhibición mucho menos eficaz del IFN γ (solo 22% o 41% de inhibición con 3000 nM, respectivamente). Por lo tanto, aunque los compuestos del ejemplo 1, de comparación F, de comparación G y la prednisolona se unen al mismo receptor, demuestran actividades notablemente diferentes.

DATOS IN VIVO

Artritis inducida por colágeno en el ratón (mCIA)

La artritis inducida por colágeno en el ratón, es un modelo preclínico crónico de la artritis reumatoide usado habitualmente, en el que las articulaciones se hinchan y se produce la destrucción ósea después de inmunización con colágeno de tipo II. Se ha mostrado previamente que la reducción de la incidencia y gravedad de la enfermedad indican la modificación de la enfermedad y la mitigación de señales y síntomas,

respectivamente, en un cuadro clínico.

En el modelo de mCIA terapéutico, la inducción de la incidencia de la enfermedad y la gravedad se sincronizaron por estimulación con LPS. Se inmunizaron ratones macho DBA/J con 100 ug de colágeno de tipo II bovino (bCII) el día 0. Todos los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de 20 µg de LPS el día 28 y se dejó que la enfermedad se desarrollara hasta el día 34. El día 34, todos los ratones tenían la enfermedad (incidencia = 100%) con una puntuación media de la gravedad de 7. La administración de los compuestos se inició en el modo terapéutico el día 34 y continuó hasta el día 49. Se compararon diferentes tratamientos midiendo la disminución de la incidencia (es decir, resolución de la enfermedad) y la disminución de la gravedad del hinchamiento de la pata a lo largo del tiempo.

Modelo de efectos secundarios en el ratón de 28 días

Se usan ratones Swiss Webster hembra de 10-12 semanas de edad (Taconic, Germantown, NY, EE.UU.) que pesaban 27-29 gramos de acuerdo con las directrices del Comité Institucional de Uso y Cuidado de animales y de acuerdo con las directrices de NIH sobre el bienestar de los animales de laboratorio. Los ratones se aclimataron a las instalaciones animales de Pfizer durante 3-7 días antes de ponerlos en el estudio. Se administraron la prednisolona y compuestos DAGR por alimentación por sonda oral durante un total de 28 días. Cada grupo de tratamiento contiene, en general, 8-10 ratones. Para establecer un régimen de dosificación para los estudios, se llevó a cabo un experimento del curso del tipo farmacodinámico piloto para cuantificar la represión de TNFa después de una sola dosis DE₈₀ (determinada del modelo de ratón de endotoxemia aguda por LPS). Con el fin de reprimir el TNFα significativamente a lo largo de un periodo de 24 horas, se determinó que la prednisolona requería una dosificación de 2 veces al día. Los compuestos DAGR varían en la frecuencia de las dosis necesarias.

Los pesos corporales se miden el primer y el último día de cada experimento. Las muestras de sangre se obtienen después de ~3 semanas de dosificación para el análisis farmacocinético de estado de equilibrio. Para evaluar los efectos de los compuestos en el TNF-a inducido por LPS, todos los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de LPS (*Salmonella Typhosa*, Sigma, St. Louis, L-7895) 2,5 h después de la última dosis el día 28. Los ratones se sacrificaron 90 min después de la administración de LPS. Se ensayan la osteocalcina y el TNFa en las muestras de suero usando un ensayo múltiplex Linco (St. Charles, MO) y Luminex 100 (Austin, TX). Las muestras se diluyeron 1:20 y el ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones

AB

del fabricante. Se adquirió una osteocalcina estándar por separado en Biomedical Technologies Incorporated (Stoughton, MA). Se mide la insulina del suero para evaluar los efectos de los compuestos en la resistencia a la insulina. La insulina se midió usando el kit de EIA ultrasensible de ratón de Alpco Diagnostics (Salem, NH) siguiendo el protocolo del fabricante.

Histomorfometría del hueso cortical

Durante la parte in vivo de cada estudio, los ratones recibieron 2 inyecciones IP del fluorocromo calceína (C-0875; Sigma-Aldrich; 20 mg/kg; 200 µl/ratón), disuelta en bicarbonato de sodio al 2%, los días 1 y 26 para las mediciones de la histomorfometría ósea. Los marcadores fluorocromos se incorporan en el mineral óseo y permiten la medición de la velocidad de formación del hueso. Durante la recogida de tejido, se extirpa la tibia izquierda y se limpia para las mediciones de histomorfometría cortical. Después de separar toda la piel y músculo, las tibias se ponen en etanol al 70% (4°C) en la oscuridad durante un mínimo de 24 horas.

Se usan las secciones transversales molidas para el análisis histomorfométrico del hueso cortical¹. Los huesos se seccionan usando una sierra de baja velocidad (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipada con una cuchilla de disco de diamante. Se saca el extremo de cada tibia próxima a la sinostosis tibiafibular y se corta una sección transversal de 75 mm. Usando una placa de vidrio áspera y un corcho, las secciones se trituraron a ~25 mm hasta que fueron transparentes y todos los marcadores distinguibles con un microscopio de fluorescencia. Las secciones se deshidratan usando las siguientes disoluciones durante un mínimo de 2 minutos, cada una: 1) etanol al 70%, 2) etanol al 95%, 3) etanol al 100%, 4) etanol/xileno 50/50 y 5) xileno (dos veces) (Sigma, St. Louis, 534056). Las secciones se montan usando un medio de montaje rápido Eukitt (Sigma, St. Louis, 03989) y se cubren con el cubreobjetos. Usando el programa de análisis Osteomeasure Bone (Decatur, Georgia), se calcula la velocidad de formación del hueso mediante seguimiento del 1^{er} y 2^o marcadores fluorescentes, además del seguimiento del perímetro interior y exterior del hueso. La velocidad de la formación ósea se calcula por la siguiente ecuación: (anchura entre marcadores/intervalo de marcadores) * (perímetro marcado/perímetro óseo). Se miden al menos 5 muestras de cada grupo de tratamiento en cada estudio.

Preparación del patrón y la muestra para el análisis PK y el sistema de LC/MS/MS

Se miden los niveles de corticosterona, prednisolona y compuesto en todas las muestras de suero. Se preparan los siguientes patrones en suero de ratón de control a

partir de una disolución madre en DMSO: 5, 2,5, 1,25, 0,3125, 0,078, 0,0195, 0,00488, 0,00122, 0,00305, 0,000076 µg/ml. Se transfieren 30 µl de muestras de suero (muestras desconocidas y muestras de suero patrón) a una nueva placa de 96 viales. Se añade acetonitrilo (170 ml, que contiene tolbutamida 1 µM como patrón interno) para hacer precipitar el suero y proporcionar el patrón interno para el análisis de MS/MS. La placa se centrifuga durante 5 min a 4000 rpm, 25°C. Se transfieren 90 µl de líquido sobrenadante para inyección y se inyectan 5 µl en el sistema de LC/MS/MS para el análisis. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (LOQ) se dan como cero (0) y se usan en la evaluación de las concentraciones medias y el cálculo del AUC. El área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero a la última concentración cuantificable (t) [AUC(0-t)] se determina usando el método trapezoidal lineal.

Evaluación estadística

Se obtienen los valores de DE₅₀ y DE₈₀ para diferentes parámetros usando los ajustes de datos logísticos de 4 parámetros. Para cada experimento/grupo de dosis, los valores aberrantes se detectan calculando el número de desviaciones típicas de cada valor de ratón respecto de la media de su grupo y después dividiendo entre la desviación típica del grupo. Las medias y las desviaciones típicas usadas en este cálculo omitieron el valor que se estaba examinando, de modo que si era un valor aberrante, no influiría. Si el valor que se está examinando es más de 2,5 veces las desviaciones típicas de la media, no se usa en el resto de los cálculos.

Después, se calculan los valores de porcentaje de inhibición para cada animal usando las medias del vehículo y grupos de control de prednisona 10 mpk. Los valores de porcentaje de inhibición de ratones individuales se ajustan después a un modelo logístico de 4 parámetros usando la media del área bajo la curva de cada grupo. Puesto que los 4 parámetros se calcular y la meseta inferior no se fija en 0% y la meseta superior no se fija en 100%, los valores de DE₅₀ y DE₈₀ se calculan usando una fórmula de calibración inversa para una respuesta igual a 50% u 80%. La designación "nd" significa no determinado.

Nombre del compuesto	mCIA terapéutico (dosis DE ₅₀)	mCIA terapéutico (dosis DE ₈₀)	Supresión de TNF α (dosis DE ₅₀)	Supresión de TNF α (dosis DE ₈₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₅₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	0,3	1,61	0,029	0,11	0,081	0,35
Comp. de comparación B	ND	ND	0,083	0,45	0,21	0,97
Comp. de comparación C	0,8	2,9	3,08	9,87	3,68	>20
Comp. de comparación D	ND	ND	11,40	14,48	>60	>60
Comp. de comparación E	0,13	1,15	>1	>1	0,78	>1

Nombre del compuesto	BFR (dosis DE ₅₀)	BFR (dosis DE ₈₀)	Insulina (dosis DE ₅₀)	Insulina (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	0,12	0,87	1,28	5,89
Comp. de comparación B	ND	ND	1,04	7,58
Comp. de comparación C	3,72	7,88	>20	>20
Comp. de comparación D	35,86	>60	>60	>60
Comp. de comparación E	0,28	0,33	>1	>1

ÍNDICE DE DISOCIACIÓN

Se eligió un índice de disociación (ID) como una medida para cuantificar la disociación de los compuestos con respecto a la de la prednisolona en término de biomarcadores de eficacia antiinflamatoria y efectos secundarios. Los índices de disociación se calcularon usando biomarcadores clínicamente relevantes que se podían usar en el desarrollo clínico temprano. La osteocalcina del suero y el TNF α del suero inducido por LPS son aceptados clínicamente como indicadores de la formación ósea y la eficacia antiinflamatoria, respectivamente.

El índice de disociación se basó en los siguientes principios:

- 1) La disociación requería un margen de dosis entre los biomarcadores de la inflamación y los efectos secundarios [tales como la osteocalcina (OC), insulina o

velocidad de formación ósea], y se definió por la fórmula que usa la supresión de osteocalcina (OC) como ejemplo de efecto secundario:

$$ID = \frac{\text{Punto final de efecto secundarios}}{\text{Punto final antiinflamatorio}}$$

Por ejemplo: $ID = \frac{\text{supresión de osteocalcina (OC) DE}_{50} \text{ (o EAUC}_{50})}{\text{supresión de TNF}\alpha \text{ (TNF}\alpha \text{ DE}_{50} \text{ (o EAUC}_{50})}$

5

2) El ID de un compuesto se puede considerar relativo al observado con la prednisolona, su compuesto de comparación clínico. El ID corregido o normalizado se definió como el ID del compuesto dividido entre el ID de la prednisolona.

Índice de disociación

Nombre del compuesto	OC/TNF (dosis DE ₅₀)	OC/TNF (dosis DE ₈₀)	BFR/TNF (dosis DE ₅₀)	BFR/TNF (dosis DE ₈₀)	Insulina/TNF (dosis DE ₅₀)	Insulina/TNF (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	2,8	3,2	4,1	7,9	44,1	5,5
Comp. de comparación B	2,5	2,2	nd	nd	12,5	16,8
Comp. de comparación C	1,2	>2	1,2	0,8	>6,5	>2
Comp. de comparación D	>5,3	>4,1	3,1	>4,1	>5,3	>4,1
Comp. de comparación E	<0,8	<1	<0,3	<0,3	No se puede calcular	No se puede calcular

10

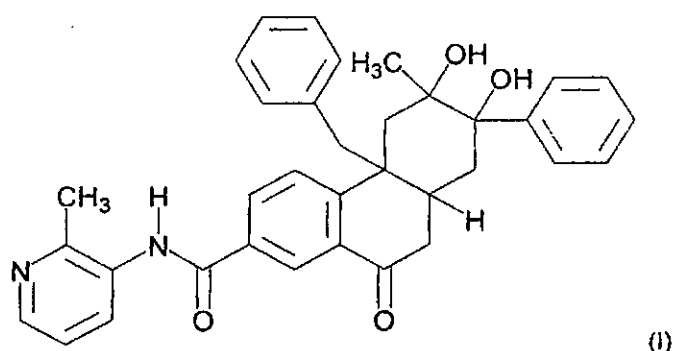
AG

Índice de disociación corregido

Nombre del compuesto	OC/TNF (dosis DE ₅₀)	OC/TNF (dosis DE ₈₀)	BFR/TNF (dosis DE ₅₀)	BFR/TNF (dosis DE ₈₀)	Insulina/ TNF (dosis DE ₅₀)	Insulina/ TNF (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	3,1	1,6	5,1	6,1	4,8	11,1
Comp. de comparación B	2,8	1,1	nd	nd	1,4	3,5
Comp. de comparación C	1,3	>2	1,5	0,6	>0,7	>0,4
Comp. de comparación D	>5,9	>2,1	3,9	>3,2	>0,6	>0,9
Comp. de comparación E	<0,9	<0,5	<0,4	<0,2	No se puede calcular	No se puede calcular

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una de sus sales.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es la (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. La sal de calcio del compuesto de la reivindicación 2.

15 4. La sal de sodio del compuesto de la reivindicación 2.

5. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 6. Una composición de la reivindicación 5, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 7. Un método que comprende poner en contacto un receptor glucocorticoide con el compuesto de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para tratar una afección mediada por la actividad del receptor glucocorticoide en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la



reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la afección es una afección relacionada con la inflamación.

5

10. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, depresión mayor psicótica, neuropatía, rechazo de transplante, esclerosis múltiple, uveítis crónica, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10

11. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es artritis reumatoide.

12. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es dermatitis.

15

13. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es asma.

14. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es enfermedad de Alzheimer.

20

15. El método de la reivindicación 8, en el que la afección es enfermedad inflamatoria del intestino.

25

16. Un método para mitigar los efectos secundarios asociados con la modulación del receptor glucocorticoide, que comprende administrar un compuesto de la reivindicación 1 a un sujeto.

The chemical structure shows a pyridine ring with a methyl group at the 3-position and an amide group at the 2-position. The amide nitrogen is connected to a carbonyl group, which is further connected to a complex bicyclic system. This system includes a cyclohexanone ring fused to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with a phenyl group, a methyl group, and two hydroxyl groups. The cyclohexanone ring is also substituted with a phenyl group and a hydrogen atom. The overall structure is highly complex and multi-ring.

o sus sales, que son moduladores del receptor glucocorticoide. Los
5 compuestos y sales de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones
mediadas por la actividad del receptor glucocorticoide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/053044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/75 A61K31/44 A61P29/00

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)
C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/005229 A (PFIZER PROD INC [US]; CHANTIGNY YVES ANDRE [US]; KLEINMAN EDWARD FOX []) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application the examples	1-16
P, A	WO 2008/093227 A (PFIZER PROD INC [US]; DEVRAJ RAJESH VENKATESWARAN [US]; DE CRESCENZO G) 7 August 2008 (2008-08-07) claim 8	1-16
P, A	WO 2008/093236 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMAO [US]; HU XIAO [US]; JEROME KEVIN) 7 August 2008 (2008-08-07) comparator E	1-16

☐ 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.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2009

Date of mailing of the international search report

01/10/2009

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

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/053044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004005229 A	15-01-2004	AU 2003281355 A1	23-01-2004
		BR 0312575 A	03-05-2005
		CA 2491994 A1	15-01-2004
		EP 1521733 A1	13-04-2005
		JP 2005532389 T	27-10-2005
		MX PA05000345 A	31-03-2005
		PA 8576901 A1	10-03-2004
		UY 27884 A1	27-02-2004
WO 2008093227 A	07-08-2008	AR 065134 A1	20-05-2009
		AR 065135 A1	20-05-2009
		AU 2008211613 A1	07-08-2008
		CL 3292008 A1	08-08-2008
		CL 3302008 A1	08-08-2008
		US 2008312294 A1	18-12-2008
		US 2008188443 A1	07-08-2008
WO 2008093236 A	07-08-2008	AU 2008211622 A1	07-08-2008



No. 11-009253-00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:48:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILID

☐	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 ☐

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 9253
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/053044
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12684
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

07 APR 2011

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

adpall