



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-79796

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES Y
PROCEDIMIENTOS

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 30 de Julio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOU

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079796-00000-0000

Fecha: 2009-07-31 10:10:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 3 8 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folic: 182

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000133

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT
06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

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: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/000229

Fecha

Enero 25, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/093227

Fecha

Agosto 7, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES Y
PROCEDIMIENTOS (4210-186)

Clasificación Internacional (51) C07F 9/58, A61K 31/44, A61P 1/00, A61P 11/06,
A61P 25/28, A61P 29/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 2, 2007

(31) Número de Solicitud

60/887,981

9

Comprobante de pago No. 09-53.595

Fecha

22 de Julio de 2009



ANEXOS

2



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-120-232



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



Declaraciones



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



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



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/000229

3

1. Rajesh Venkateswaran DEVRAJ,
Pfizer Global Research &
Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos de America
Nacionalidad: India

2. Gary A. DE CRESCENZO,
7345 Spruce Hill Court,
St. Charles, MO 63304
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

3. Xiao HU,
Pfizer Global Research &
Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

4. Kevin DeWayne JEROME,
Pfizer Global Research &
Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

5. Mark Gerard OBUKOWICZ,
Pfizer Global Research &
Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

6. Lisa OLSON,
4 Circle Drive, Hopkinton,
Massachusetts 01748
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

7. Paul Vincent RUCKER,
2390 Rising Glen Way, Apt. 101,
Carlsbad, California 92008
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

8. Ronald Keith WEBBER,
Pfizer Global Research &
Development, 700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NII : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,595
FECHA : JULIO 22 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079796- -00000-0 100

Fecha: 2009-07-31 10:10:12 Dep. 20: 0 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 I ASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797226	22/07/2009	6,760,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 27.1
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN NO. 0138 DE 2002 DEL 11 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS BUEDA ILLERIAS
C. C. E. 1.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0130 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

X

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10404952A**
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
 N. E. 20.11.1973
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 REGISTRO COMERCIAL DE FEBRERO 1980/2
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DISTRITO

Apostille

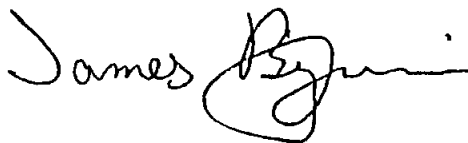
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

4

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chal
Zaava Ray
Jacqueline Chaparral
Jose Luis Londo
Canúlo Alvar
Felipe Mendo
Canúlo Rodríguez
Santiago Parra
Of. Com.
Guillermo Chal
Graciela Me

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

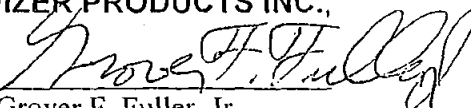
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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

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

Signature/Firma:

By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

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.

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 August 2008 (07.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/093227 A1

(51) International Patent Classification:

C07F 9/58 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/TB2008/000229

(22) International Filing Date: 25 January 2008 (25.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/887,981 2 February 2007 (02.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEVRAJ, Rajesh, Venkateswaran [IN/US]; Pfizer Global Research & Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). DE CRESCENZO, Gary, A. [US/US]; 7345 Spruce Hill Court, St. Charles, MO 63304 (US). HU, Xiao [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). JEROME, Kevin, DeWayne [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). OBUKOWICZ, Mark, Gerard [US/US]; Pfizer Global

Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017 (US). OLSON, Lisa [US/US]; 4 Circle Drive, Hopkinton, Massachusetts 01748 (US). RUCKER, Paul, Vincent [US/US]; 2390 Rising Glen Way, Apt. 101, Carlsbad, California 92008 (US). WEBBER, Ronald, Keith [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, Missouri 63017 (US).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

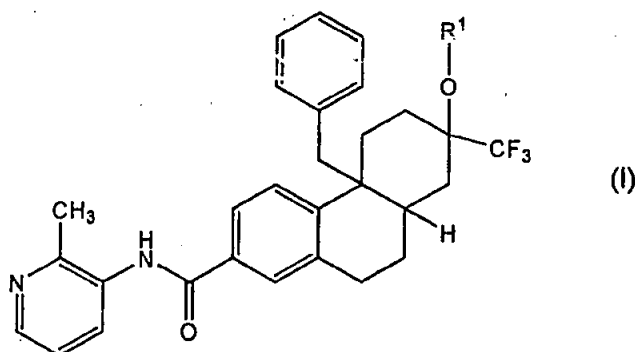
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

Published:

— with international search report

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS



(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.

TRICYCLIC 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.

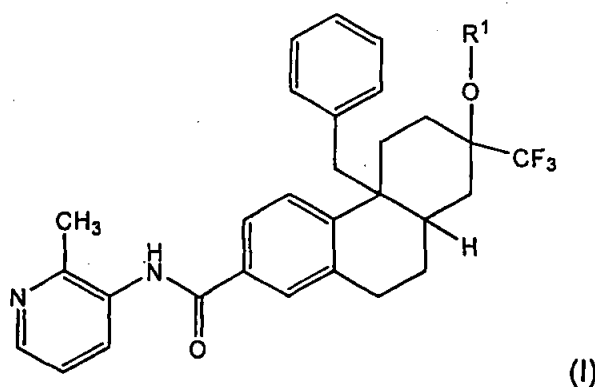
Examples of glucocorticoid receptor modulators include dexamethasone, prednisone, prednisolone, RU-486, and as described in WO 2000/66522 and WO 2004/005229.

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

In one embodiment, the invention relates to a compound of Formula I:



wherein R¹ is -H or -P(O)(OH)₂; or salt thereof.

In another embodiment, the invention relates to compositions comprising a compound of Formula I and a carrier. In another embodiment, the invention relates to a method of contacting a glucocorticoid receptor with a compound of Formula I. An

additional embodiment includes methods of treating a condition in a subject mediated by glucocorticoid receptor activity by administering to the subject a compound of Formula I.

DETAILED DESCRIPTION

5 This detailed description of embodiments 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
10 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.

15 The term "carrier" describes an ingredient other than a compound. Carriers may be pharmaceutically acceptable material or vehicle. Examples include liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material.

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
20 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.

25 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,
30 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, and partial agonists.

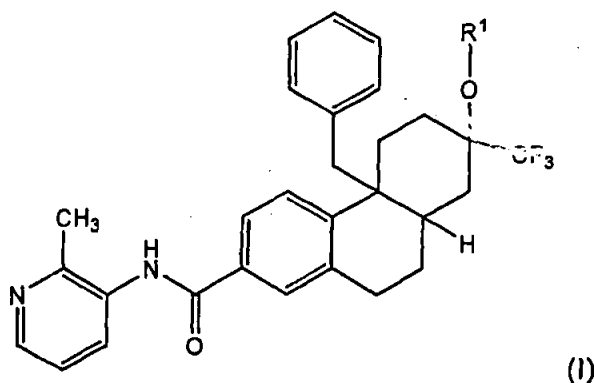
The term "subject" refers to any animal, including mammals, such as mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, pigs, cattle, sheep, horses, primates, or humans.

5 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
10 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
15 researcher, doctor, veterinarian, or clinician.

B. Compounds

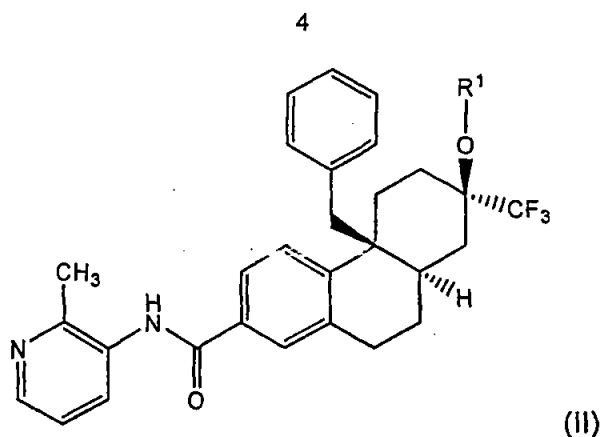
The present invention comprises, in part, tricyclic compounds of Formula I. These compounds are useful as glucocorticoid receptor modulators.

20 The present invention includes a compound of Formula I:



wherein R^1 is -H or -P(O)(OH)₂; or salt thereof.

The present invention includes a compound of Formula II:



wherein R^1 is -H or $-P(O)(OH)_2$; or salt thereof.

The present invention includes compounds of Formula I or II wherein R^1 is -H, or salt thereof.

5 The present invention includes compounds of Formula I or II wherein R^1 is - $P(O)(OH)_2$, or salt thereof.

 The present invention includes (4 β S,7R,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide or salt thereof; and (2R,4 α S,10 α R)-4 α -benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -octahydrophenanthren-2-yl
10 dihydrogen phosphate or salt thereof.

 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
15 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.

 Suitable 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,
20 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
25 trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

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

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
10 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.

The compounds of the present invention may be administered as prodrugs. Thus, certain derivatives which may have little or no pharmacological activity
15 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',
20 Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

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).

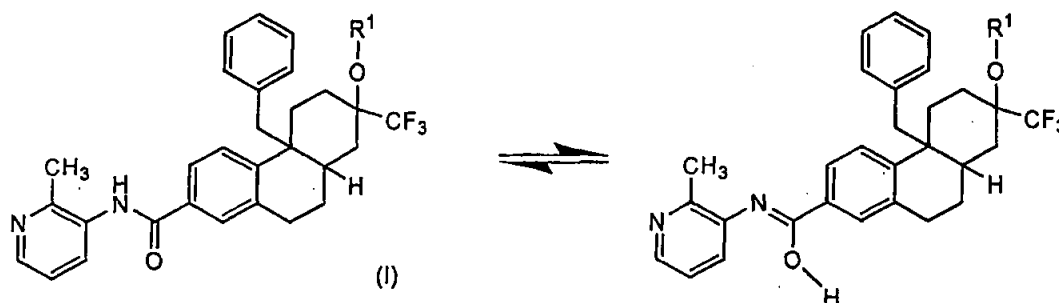
25 Some examples of such prodrugs include:

- (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.

30 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.

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

5 Formula I 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.

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

The present invention includes isotopically-labelled 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

15 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-labelled 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

25 Compounds or salts of the present invention could 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 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 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 as targetable drug carriers.

D. Methods

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.

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 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;

19

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

5 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;

10 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 (RBC anemia), and congenital (erythroid) hypoplastic anemia;

15 i) neoplastic diseases, such as leukemia and lymphoma;
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;

20 l) miscellaneous conditions, such as tuberculous meningitis and trichinosis; and

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
25 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
30 disease (such as Crohn's disease and ulcerative colitis), pyoderma gangrenum, lupus (systemic lupus erythematosus), myositis, 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;

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

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

5 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
10 bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and foilicular 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
15 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,
20 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
25 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
30 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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.

25 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
30 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 or 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.). The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

24

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.

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

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

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

15 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.

20 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.

25 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

30 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,

gb

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
5 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,
10 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.

15 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
20 compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(dl-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

Topical Administration

25 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
30 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.

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 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 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; 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, partially or completely, in addition to other antiinflammatories. Suitable antiinflammatories include cyclosporine, zoledronic acid, efalizumab, alefacept, etodolac, lornoxicam, OM-89, valdecoxib, tocilizumab, abatacept, meloxicam, etanercept, nambumetone, rimexolone, 153Sm-EDTMP, prosorba, imidazole salicylate, oprelvekin, hylauronic acid, naproxen, piroxicam, diacerein, lumericoxib, tacrolimus, aceclofenac, actarit, tenoxicam, rosiglitazone, deflazacort, adalimumab, leflunomide, risedronate sodium, misoprostol and diclofenac, SK-1306X, infliximab, anakinra, celecoxib, diclofenac, etoricoxib and felbinac, reumacon, golimumab, denosumab, ofatumumab, 10rT1 antibody, pelubiprofen, licofelone, temsirolimus, eculizumab, iguratimod, and prednisone. Other suitable antiinflammatories include CP-481715, ABN-912, MLN-3897, HuMax-IL-15, RA-1, paclitaxel, Org-37663, Org 39141, AED-9056, AMG-108, fontolizumab, pegsunercept, pralnacasan, apilimod, GW-274150, AT-001, 681323 (GSK) K-832, R-1503, ocrelizumab, DE-096, Cpn10, THC+CBD (GW Pharma), 856553 (GSK), ReN-1869, immunoglobulin, mm-093, amelubant, SCIO-469, ABT-874, LenkoVAX, LY-2127399, TRU-015, KC-706, dipyridamole, amoxapinet and dipyridamole, TAK-715, PG 760564, VX-702, prednisolone and dipyridamole, PMX-53, belimumab, prinaberel, CF-101, tgAAV-TNFR:Fc, R-788, prednisolone and SSRI, dexamethasone, CP-690550 and PMI-001.

One of ordinary skill in the art will also appreciate that when using the compounds of the invention or salts thereof in the treatment of a specific disease that the compounds of the invention may be combined with various existing therapeutic agents used for that disease.

For example, the compounds or salts of the invention may be combined with agents that modulate one or more of the following targets: Cyclooxygenase 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2); TNF-R (tumor necrosis factor receptor type

30

1); Cyclooxygenase (Cox 1 and 2; Non-specific); Map Kinase p38 (Non-specific); IL1 receptor (type I and II, Non-specific); Arachidonate 5-lipoxygenase; Glucocorticoid receptor (GR); NF-kB; Tumour necrosis factor (TNF-alpha); CCR1 chemokine receptor; Leukotriene B4 receptor (Non-specific); PDE4 (Phosphodiesterase 4; Non-specific); IL6
5 receptor; Integrin (Non-specific); ADAM-17 (TNF-alpha converting enzyme); ICE (Caspase 1/interleukin-1 beta convertase); Prostaglandin Synthesis enzymes (Non-specific); Substance-P receptor (SPR / NK-1 receptor); Prostanoid receptor (Non-specific); Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM 1); MMP-13 (collagenase 3); VEGF Receptor (Non-specific); C5A anaphylatoxin chemotactic receptor (C5AR); Macrophage
10 migration inhibitory factor (MIF); Purine nucleoside phosphorylase (PNP); Beta 1 interferon; MMP-3 (stromelysin 1); CCR2 chemokine receptor; MMP-2 (gelatinase A); Tumor necrosis factor receptor 5 (CD40); CD44 antigen (homing function and Indian blood group system); CCR5 chemokine receptor; Prostaglandin E synthase; Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma); CXCR4 chemokine
15 receptor; Cathepsin S; Proto-oncogene LCK tyrosine kinase; CXCR3 chemokine receptor; PDGF Receptor; FKBP (12 FK-506); Ig superfamily CTLA-4; Protein Kinase C (PKC, Non-specific); Integrin alpha-V/beta-5; Cathepsin K; 26S Proteasome; Mineralocorticoid receptor (MR); Ikb kinase beta subunit (IKK BETA); Platelet activating factor receptor (PAF-R); Farnesyl pyrophosphate FPP synthetase; CXCR1 chemokine
20 receptor; Macrophage colony stimulating factor I receptor (CSF-1R); IL18 receptor 1; Adenosine A3 receptor; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GMCSF); SYK tyrosine kinase; CRF receptor (Non-specific); Alpha/Beta tubulin heterodimer; Tyrosine kinase (Non-specific); Amyloid beta; Macrophage colony stimulating factor (MCSF); Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 (receptor activator of
25 nuclear factor kappa b ligand); Phospholipase (Non-specific); Estrogen receptor (alpha/beta; Non-specific); MMP-9 (gelatinase B); Nitric oxide synthase (Non-specific); Inducible Nitric Oxide Synthase (Non-specific); p53 cellular tumor antigen; Insulin-like growth factor 1 (somatomedin C); Nicotinic acetylcholine receptor complex; Mu-type opioid receptor (MOR-1); IL11; ERBB/EGF Receptor Tyrosine Kinase (Non-specific);
30 Histamine H2 receptor; Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26); Topoisomerase II; CCR7 chemokine receptor; Bacterial Dihydrofolate Reductase (Non-specific); Beta-tubulin; DNA polymerase (Human, any subunit composition); CCR4 chemokine receptor; CCR3 chemokine receptor; K+ (potassium) Channel (Non-specific); Mitogen-

activated protein kinase 14 (MAPK14 / P38-alpha); L-type calcium channels (Non-specific); CCR6 chemokine receptor; PDE3 ((Phosphodiesterase 3; Non-specific); Cysteine protease (Non-specific); Sodium-dependent noradrenaline transporter (NAT); MAP2Kinase (MEKs; Non-specific); RAF Kinase (Non-specific); Hypoxia-inducible factor

5 1 alpha; NMDA receptor; Estrogen receptor beta (ER-beta); Human DNA; Cholecystokinin type B receptor (CCKB); B1 bradykinin receptor (BK1); P2X purinoceptor 7 (P2X7); Adenosine A2A receptor; Cannabinoid receptor 2 (CB2); Sigma opioid receptor; Cannabinoid receptor 1 (CB1); CXCR2 chemokine receptor; Complement factor I (C3B/C4B inactivator); Protein Kinase B (RAC-Kinase) (Non-

10 specific); Gamma secretase complex; CRTH2 (GPR44); p53-associated gene (MDM2 ubiquitin-protein ligase E3); VIP receptor (Non-specific); IL1 receptor, type I; IL6 (interferon, beta 2); MMP (Non-specific); Insulin; MMP-2/3/9; Calcitonin/calcitonin-related polypeptide, alpha; Lipoxygenase (Non-specific); vascular endothelial growth factor (VEGF); Thrombin; Androgen receptor; Map Kinase (Non-specific); Sex hormone-

15 binding globulin; Chemokine CCL2 (MCP1/MCAF); Phospholipase A2; Erythropoietin (EPO); Plasminogen; Gastric proton pump (H⁺ K⁺ ATPase); Caspase (Non-specific); FGF receptor (Non-specific); Peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR-alpha); MIP1a receptor (Non-specific); S100 calcium-binding protein (Non-specific); PGE receptor (Non-specific); peptidyl arginine deiminase, type IV; PDGF (a/b) complex;

20 Beta-Lactamase and PBPs (Cell wall biosynthesis); Opioid receptor (Non-specific); Angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1); Urokinase-type plasminogen activator (UPA); Phosphodiesterase (Non-specific PDE); Progesterone receptor (PR); 5HT (serotonin) receptor (Non-specific); tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 5 (CD40 ligand); Thymidylate synthase; Integrin Alpha4 - Paxillin interaction; Integrin alpha-4

25 (VLA-4 / CD49D); ERK1; glucose phosphate isomerase (autocrine motility factor); Dopamine receptor (Non-specific); Chemokine CXCL12 (SDF-1); Microsomal triglyceride transfer protein; Integrin alpha-5/beta-1; Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor); Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1); Vitamin D3 receptor (VDR / 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor); Aromatase complex

30 (P450arom and NADPH-cytochrome P450 reductase); Protein tyrosine phosphatase (Non-specific); 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase; Integrin beta-1 (Fibronectin receptor beta subunit); Integrin beta-1/alpha-11; P Selectin (GMP140/granule membrane protein-140); Five-lipoxygenase activating protein (FLAP);

32

H⁺/K⁺ ATPase (Non-specific); Na⁺ (sodium) Channel (Non-specific); Thyroid peroxidase; Brain voltage gated sodium channel alpha-1; Beta-2 adrenergic receptor; BCL1 (Cyclin D1); Thyroid hormone receptor (Non-specific); Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2 / FLK1); Alpha-V/Beta-6 Integrin; Integrin alpha-V

5 (Vitronectin receptor alpha subunit / CD51); SRC Kinase; Pleiotrophin (heparin binding growth factor 8, neurite growth-promoting factor 1); osteopontin (secreted phosphoprotein 1); toll-like receptor 4 (TLR4); Vanilloid receptor (Non-specific); PI3Kinase (Non-specific); Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP); PPAR receptor (Non-specific); Beta adrenergic receptor (Non-specific); transient receptor potential cation

10 channel, subfamily V, member 1 (TRPV1); Topoisomerase I; Histamine H1 receptor; kininogen; IKK Kinase (Non-specific); HIV TAT protein; Toll-like receptor 2; solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 4 (SLC22A4); RXR receptor (Non-specific); Renin (Angiotensinogenase); Gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRH-R); Penicillin Binding Proteins (Cell wall peptidases); Calmodulin; Mitogen-

15 activated protein kinase 1 (MAPK1 / ERK2); Calcium channel (Non-specific); Aggrecanase (non-specific); JNK kinase (Non-specific); transthyretin (TTR); CX3CR1 receptor; Coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor); Sodium-dependent serotonin transporter (5HTT); Colony stimulating factor 1 (macrophage); Tissue Transglutaminase (Transglutaminase 2/TGM2); Advanced glycosylation end product-

20 specific receptor; Monoamine oxidase (A and B; Non-specific); Histamine receptor (Non-specific); Sodium-dependent dopamine transporter (DAT); Thrombopoietin (myeloproliferative leukemia virus oncogene ligand, megakaryocyte growth and development factor); Signaling lymphocytic activation molecule; Neutral endopeptidase (NEP / Neprilysin); Endothelin-1 receptor (ETA); Tyrosinase; Mitogen-activated protein

25 kinase 8 (MAPK8 / JNK1); IAP (inhibitor of apoptosis) non-specific; Phosphoinositide 3-kinase; Prostaglandin F2-alpha receptor (Prostanoid FP receptor); Human growth hormone; Vasopressin receptor (Non-specific); Mast/stem cell growth factor receptor (C-KIT); CDK (Non-specific); D4/5HT1a (Dopamine D4 receptor, serotonin receptor 1a); Angiopoietin 1 receptor (TIE-2) (TEK); Estrogen receptor alpha (ER-alpha); Epidermal

30 growth factor receptor; Focal Adhesion Kinase (Non-specific); Peripheral benzodiazepine receptor (HPBS); Oxytocinase; Cytosolic phospholipase A2; Endopeptidase (Non-specific); FGFR1 FGF receptor 1; Neurokinin NK1/NK2 receptor; Prolyl 4-hydroxylase complex; Integrin alpha-5 (Fibronectin receptor alpha subunit /



VLA-5 / CD49E); Muscarinic acetylcholine receptor (Non-specific); Tyrosine-protein kinase JAK3 (JANUS KINASE 3); odc1 - ornithine decarboxylase; 5HT3 receptor; Adrenomedullin; Phosphatidylinositol 3-kinase homolog (ataxia-telangiectasia mutated gene / ATM); Erythropoietin receptor; Connective tissue growth factor; RAC-alpha

5 serine/threonine kinase (Protein kinase B); Toll-like receptor 9; Neuronal nitric oxide synthase (NOS1); Kappa-type opioid receptor (KOR-1); Cardiac Na⁺ channel complex; ERBB-2 receptor protein tyrosine kinase (Tyrosine kinase-type cell surface receptor HER2); Thrombin receptor (PAR-1); PDE4B (cAMP-specific phosphodiesterase 4B / HSPDE4B); Platelet-derived growth factor beta polypeptide; FKBP-rapamycin

10 associated protein (FRAP, mTOR); thrombomodulin; HIV Protease (retropepsin); PDE4D (cAMP-specific phosphodiesterase 4D / HSPDE4D); Adenosine kinase; Histone Deacetylase (Non-specific); Prostaglandin E2 receptor EP4 subtype (Prostanoid EP4 receptor); Mitogen-activated protein kinase kinase 3 (MAP2K3); MMP-12 (metalloelastase); OX40 receptor; Non specific human ubiquitin ligase; Sulfonylurea

15 receptor (SUR1 (pancreatic) and SUR2 (cardiac/smooth muscle)); Coagulation factor X (Stuart factor); MAP kinase activated protein kinase 2 (MAPKAPK-2); IgE heavy chain constant region; Dopamine D2 + 5HT2A receptors; 5-hydroxytryptamine 4 receptor (5HT4); Type-1 angiotensin II receptor (AT1); Cytochrome P450 3A4; T-cell cyclophilin (cyclophilin A); Neuromedin K receptor (NKR / NK-3 receptor); Leukotriene B4 receptor;

20 Brutons tyrosine kinase (BTK); Mitogen-activated protein kinase kinase 6 (MAP2K6); endoglin; M1/D2/5HT2; Sodium Dependent Noradrenaline transporter + Dopamine D4 receptor; Mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MAP2K4); Heat shock protein Hsp90 A/B; Histidine decarboxylase; solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 5 (SLC22A5); CSK tyrosine kinase; Prolyl endopeptidase; Cysteinyl leukotriene

25 receptor (CYSLT1); Nuclear receptor NURR1 (Immediate-early response protein NOT); Toll-like receptor 3; Proteinase activated receptor 2 (PAR-2); Prostacyclin receptor (prostanoid IP receptor); Serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1; Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type I receptor (PACAP-R-1); Tumor necrosis factor (ligand)

30 superfamily, member 10; C-MAF (short form); Acetylcholinesterase (ACHE); Alpha1 adrenergic receptor (Non-specific); GABA A Receptor Bz binding; Lysosphingolipid receptor EDG-1; Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCam); alpha-1L adrenergic receptor; Hepatocyte growth factor receptor (MET Proto-oncogene tyrosine

34

kinase); Muscarinic acetylcholine receptor M3; MEK1; Insulin receptor; GABA receptor (A + B; Non-specific); Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit gamma (PI3 kinase gamma); Bone morphogenetic protein 2 (BMP2); SKY tyrosine protein kinase receptor (TYRO3) (RSE); discoidin domain receptor family, member 2 (DDR2); KV Voltage-gated
5 potassium channel (Non-specific); Sphingosine kinase (Non-specific); High affinity nerve growth factor receptor (TRK-A); Carbonic Anhydrases (all); Thrombopoietin receptor; Vascular endothelial growth factor C; angiotensinogen; ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1 (ABCB1) (Multidrug resistance P-glycoprotein (MDR1); Mitogen-activated protein kinase kinase 7 (MAP2K7); Muscarinic acetylcholine receptor
10 M1; HIV Reverse transcriptase; PDE5A (cGMP-binding, cGMP-specific phosphodiesterase 5A / HSPDE5A); Alpha adrenergic receptor (Non-specific); Lipoprotein-associated coagulation inhibitor; Carboxypeptidase B2 (TAFI); Cholinesterase (Non-specific); B2 bradykinin receptor (BK2); Aldose reductase; Coagulation factor XI (Plasma thromboplastin antecedent); Serine/threonine protein
15 kinase P78; Methionine aminopeptidase 2; Soluble guanylate cyclase (Non-specific); Ribosomal protein S6 kinase; Metabotropic glutamate receptor 1; Non-receptor tyrosine-protein kinase TYK2; Metabotropic glutamate receptor (Non-specific); Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3 / FLT4); Mitogen-activated protein kinase 13 (MAPK13 / P38 delta); Fibroblast activation protein (seprase); Corticotropin releasing
20 factor receptor 1 (CRF1); Mitogen-activated protein kinase 11 (MAPK11 / P38 beta); Complement component 5; FL cytokine receptor (FLT3); AMPA receptor (Glutamate receptors 1-4); Nerve growth factor receptor; Acyl-CoA A: cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1); Frizzled-like receptor smoothed homolog (SMO); G-protein-coupled receptor BONZO (STRL33, CXCR6).; IKCa proteins; TGF-beta receptor type II (TGFR-
25 2); HIV-vif protein; 5-hydroxytryptamine 2B receptor (5HT2B); Fatty acid binding protein (Non-specific); Toll-like receptor 7 (TLR7); Ghrelin; CD36 antigen (collagen type I receptor, thrombospondin receptor); Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3 (MAP3K3 / MEKK3); FMLP-related receptor I (FMLP-RI); Sphingosine kinase SPHK1; Histidyl-tRNA synthetase; Mitogen-activated protein kinase 9 (MAPK9 / JNK2); P2X
30 receptor (Non-specific); Casein kinase I (Non-specific); Sulfotransferases (non specific); Nuclear receptor ROR-alpha-1; Catechol O-methyltransferase (COMT); Monoamine oxidase A (MAOA); Gamma-glutamyl hydrolase; Protein kinase C alpha type (PKC-alpha); Mitogen-activated protein kinase 12 (MAPK12 / ERK6 / P38 gamma);

37

Alpha2Delta Calcium Channel; Tissue Factor/Factor VIIa complex; Hookworm neutrophil inhibitory factor; IKr potassium channel; Histamine H4 receptor (JAR3) (PFI-13); 5-hydroxytryptamine 2A receptor (5HT2A); Cholecystokinin type A receptor (CCKA); 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase 1; Growth hormone releasing hormone;

5 Nicotinic acetylcholine receptor protein alpha-7; 5HT2 receptor (Non-specific); Sodium/hydrogen exchanger isoform 1 (NHE1); Substance-K receptor (SKR / NK-2 receptor); 5-hydroxytryptamine 1D receptor (5HT1D); 5HT1B/1D Receptors; Sucrase-isomaltase; Beta-3 adrenergic receptor; Calcitonin gene-related peptide (GGRP) type 1 receptor; Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4); Alpha-1A adrenergic receptor; P2Y12

10 platelet ADP receptor; Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5 (MAP3K5) (MEKK5); regulator of G-protein signalling 2; Interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK); Inorganic pyrophosphatase (ppase); ITK/TSK tyrosine kinase; RAR gamma; AXL tyrosine protein kinase (UFO, GAS6 receptor); Activin receptor-like kinase 1 (ALK-1); Runt-related transcription factor 2; AMP deaminase (Non-specific); CCR8 chemokine

15 receptor; CCR11 chemokine receptor; Nociceptin receptor; Insulin-like growth factor I receptor; P2Y Receptor (Non-specific); Protein kinase C theta type (NPKC-theta); DNA-methyltransferase non-specific; Phosphorylase Kinase (Non-specific); C3A anaphylatoxin chemotactic receptor (C3AR); sphingosine kinase 2 (SPHK2); Casein kinase II non-specific; Phosphoglycerate kinase 1; UDP-Gal:beatGlcNAc beta 1,4-

20 galactosyltransferase 2 (B4GALT2); sapiens solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y⁺ system), member 5 (SLC7A5); MMP-17 (MT-MMP 4); Casein kinase II alpha chain (CK II); Growth arrest specific 6 (GAS6); MAP kinase activated protein kinase 3 (MAPKAPK-3); Mitogen and stress-activated protein kinase-1 (MSK1); Prostaglandin D2 synthase (21kD, brain); Pancreatic K⁺ channel (Non-specific); TGF-

25 beta receptor type I (TGFR-1 / Activin receptor-like kinase 5 / ALK-5); Cyclin-dependent kinase 2 (CDK2); ACAT (ACAT Enzymes 1 and 2; Non-specific); Delta-type opioid receptor (DOR-1); 5-hydroxytryptamine 6 receptor (5HT6); 5-hydroxytryptamine 1A receptor (5HT1A); 5HT1 receptor (Non-specific); Growth hormone receptor; PDE7 (Phosphodiesterase 7; Non-specific); IgE receptor (R1 and R2; Non-specific); Cyclin-

30 dependent kinase 1 (CDK1); Farnesyl-protein transferase complex; Prostaglandin D2 receptor (prostanoid DP receptor); Complement C4S component; Histone deacetylase 5; dickkopf homolog 1 precursor; P2X purinoceptor 4 (P2X4); Lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1); Epoxide hydrolase 2 (trans-styrene oxide hydrolase) (soluble epoxide

hydrolase) (sEH); dihydrodipicolinate synthase (dhdds) (DapA); CaM Kinase II Complex; LXR alpha/beta (Non-specific LXR); Second mitochondria-derived activator of caspase; Integrin-linked kinase (ILK); Focal adhesion kinase 2 (FADK 2); Adenosine A2B receptor; WEE1-like protein kinase; Checkpoint kinase (CHK2); Bacterial SecA protein;

5 Nicotinic acetylcholine receptor protein beta-2; Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1 (MAP3K1 / MEKK1); Protein kinase C zeta type (NPKC-zeta); PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1); 5-hydroxytryptamine 5A receptor (5HT5A); Steroid 5-alpha-reductase; Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8 (MAP3K8 / COT); Protein tyrosine phosphatase 1B; P2Y purinoceptor 1 (P2Y1); Alpha-

10 1D adrenergic receptor; Casein kinase I epsilon (CKI-epsilon); 5-hydroxytryptamine 7 receptor (5HT7); Coagulation factor VII (Eptacog alfa); Pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK; Non-specific); PDE7A (cAMP-specific phosphodiesterase 7A / HSPDE7A); Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R); Influenza rna polymerase subunit p3 (pb2 endonuclease); Viral protease (Non-specific); Topoisomerase IV; Parathyroid hormone

15 receptor (PTH2 receptor); Protein kinase C beta-I type (PKC-beta-1); Dopamine beta hydroxylase; Galactosyltransferase associated protein kinase P58/GTA; Presynaptic protein SAP97; synovial apoptosis inhibitor 1, synoviolin (SYVN1) (HRD1) (HRD-1); Squalene epoxidase (ERG1); Protein kinase C epsilon type (NPKC-epsilon); Corticotropin releasing factor receptor 2 (CRF2); Intermediate conductance calcium-

20 activated potassium channel (IK1); Nucleoside diphosphate kinase A (NDKA) (NM23-H1); Interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK-4); Glycogen synthase kinase-3 alpha (GSK-3 alpha); solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2 (SLC22A2); Pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1); PAK-alpha kinase (PAK-1); Human 14-3-3 proteins; Isoleucyl-tRNA synthetase; Prenylcysteine carboxyl

25 methyltransferase (PCCMT); CKLF1; and NAALADase II.

The compounds or salts of the invention may further be administered in combination with one or more agents such as SSRI, matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors, aggrecanase inhibitors, inducible nitric oxide (iNOS) inhibitors, inhibitors of insulin-like growth factor (IGF) expression or activity, inhibitors of fibroblast growth factor

30 (FGF) expression or activity, inhibitors of CD 44 expression or activity, inhibitors of interleukin (IL) expression or activity, inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) expression or activity, inhibitors of tumor necrosis factor-inducible protein 6 (TSG-6) expression or activity, inhibition of Bikunin expression or activity, inhibitors of

beta-secretase (BACE), inhibitors of PACE-4, inhibition of nuclear receptor rev-ErbA alpha (NR1D1) expression or activity, inhibition of endothelial differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor 1 (EDG-1) expression or activity, inhibition of proteinase-activated receptor (PAR) expression or activity, inhibition of cartilage-derived retinoic-acid-sensitive protein (CD-RAP) expression or activity, inhibitors of protein kinase C zeta (PKCz), inhibition of resistin expression or activity, inhibition of a disintegrin and metalloproteinase 8 (ADAM8), inhibition of complement component 1 s subcomponent (C1s) expression or activity, inhibition of formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) expression or activity.

10 Additional examples of agents useful in combination with compounds or salts of the invention include inhibitors of MMP -2, -3, -9, or -13; inhibitors of aggrecanase -1 or -2; inhibitors of IGF -1 or -2 expression or activity; inhibitors of FGF -2, -18, or -9 expression or activity; and inhibitors of IL -1, -4 or -6 expression or activity.

15 Further examples of agents useful in combination with compounds or salts of the invention include IGF -1 or -2 antibodies; FGF receptor -2 or -3 antagonists, CD 44 antibodies, IL -1, -4 or -6 antibodies, TNF-alpha antibodies; TSG-6 antibodies; bikunin antibodies; NR1D1 antagonists; EDG-1 antagonists; PAR antagonists, CD-RAP antibodies, resistin antibodies, C1s antibodies, and FPRL1 antibodies.

20 Additional examples of compounds that can be administered with the compounds or salts of the present invention include: Cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors such as celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, and lumiracoxib; opioid analgesics such as morphine, hydromorphone, oxymorphone, fentanyl, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, buprenorphine, tramadol, and nalbuphine; nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin, 25 diclofenac, diflunisal, ibuprofen, fenoprofen, naproxen, nepafenac, and acetaminophen; Phosphodiesterase V inhibitors (PDEV) such as sildenafil; alpha-2-delta ligands such as gabapentin and pregabalin; and local anaesthetics such as benzocaine, lidocaine, ropivacaine, menthol, camphor and methyl salicylate.

30 Examples of other types of compounds and classes of compounds that can be used in combination with the compounds or salts of the present invention include: analgesics, barbiturate sedatives; benzodiazepines; Histamine H₁ antagonists having a sedative action; sedatives; skeletal muscle relaxants; N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonists; alpha-adrenergics; tricyclic antidepressants; anticonvulsants such

38

as carbamazepine; tachykinin (NK) antagonists, particularly NK-3, NK-2 or NK-1 antagonists; muscarinic antagonists; neuroleptics; vanilloid receptor agonists or antagonists; beta-adrenergics; corticosteroids; Serotonin (5-HT) receptor agonists or antagonists such as a 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A}, and 5-HT₃ receptor antagonists; cholinergic (nicotinic) analgesics; cannabinoids; metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonists; serotonin reuptake inhibitors such as sertraline; noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitors such as reboxetine, in particular (S,S)-reboxetine; dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors such as duloxetine; inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine, (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio]-5-chloro-3-pyridinecarbonitrile; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-chlorobenzonitrile, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl) butyl]thio]-6-(trifluoromethyl)-3 pyridinecarbonitrile, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chlorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-chlorobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophene-2-carboxamidine, and guanidinoethyldisulfide; acetylcholinesterase inhibitors; prostaglandin E₂ subtype 4 (EP4) antagonists such as N-[[[2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl]amino)-carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide or 4-[(1S)-1-[[[5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid; leukotriene B₄ antagonists such as 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-cyclopentanecarboxylic acid; 5-lipoxygenase inhibitors; and sodium channel blockers.

Combinations with compounds or salts of the present invention also include analgesics such as acetaminophen, naproxen sodium, ibuprofen, tramadol, trazodone; cyclobenzaprine; aspirin, celecoxib, valdecoxib, indomethacin, and other NSAIDs; antidepressants such as tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, for example antidepressants such as amitriptyline, imipramine, nortriptyline, doxepin, fluoxetine, sertraline, and paroxetine; muscle relaxants such as cyclobenzaprine; sleeping aids such as zolpidem.

Combinations with compounds or salts of the present invention also include analgesics such as acetaminophen, naproxen sodium, ibuprofen, tramadol, aspirin,

39

celecoxib, valdecoxib, indomethacin, and other NSAIDs; disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as sulfasalazine or methotrexate; corticosteroids; and tumor necrosis factor (TNF) blockers such as etanercept and infliximab.

Combinations with compounds or salts of the present invention include topical
5 corticosteroids; vitamin D analogs such as calcipotriene; anthralin; topical retinoids (*i.e.*, vitamin A derivatives) such as acitretin and tazarotene; clobetasol propionate; methotrexate; azathioprine; cyclosporine; hydroxyurea; and immune-modulating drugs such as alefacept, efalizumab, and etanercept. Treatment with phototherapy, including
10 psoralen ultraviolet A (psoralen UVA or PUVA) therapy, narrow-band ultraviolet B (UVB) therapy, and combination light therapy could be used with compounds or salts of the present invention and the aforementioned combinations.

Combinations with compounds or salts of the present invention include NSAIDs such as acetaminophen, naproxen sodium, ibuprofen, tramadol, aspirin, celecoxib, valdecoxib, and indomethacin; and corticosteroids such as prednisone.

15 Combinations with compounds or salts of the present invention include analgesics such as acetaminophen, naproxen sodium, ibuprofen, tramadol, aspirin, celecoxib, valdecoxib, indomethacin, and other NSAIDs; anti-inflammatory drugs; sulfasalazine, mesalamine, balsalazide, and olsalazine; corticosteroids; prednisone; budesonide; immunosuppressant drugs such as azathioprine, mercaptopurine, TNF
20 blockers such as infliximab and adalimumab, methotrexate, and cyclosporine; antibiotics such as metronidazole and ciprofloxacin; anti-diarrheals such as loperamide; laxatives; anticholinergic drugs; antidepressants such as tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, for example antidepressants such as amitriptyline, imipramine, nortriptyline, doxepin, fluoxetine, sertraline, and paroxetine; alosetron; and
25 tegaserod.

Compounds or salts of the present invention could also be administered with a long acting beta agonist.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compounds or salts of the invention include 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors
30 or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists, leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , and LTE_4 , histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists, α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use, muscarinic M3 receptor

antagonists or anticholinergic agents, PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors, theophylline, sodium cromoglycate, COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs), oral and inhaled glucocorticosteroids, monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities, β 2 agonists, including long-acting β 2 agonists, adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists, Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists, Immunosuppressive agents, Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs), tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists, elastase inhibitors, adenosine A2a receptor agonists, inhibitors of urokinase, compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists, modulators of the NF κ B pathway, e.g. IKK inhibitors, modulators of cytokine signalling pathways such as syk kinase, or JAK kinase inhibitors, agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive, and antibiotics.

According to the present invention, compounds or salts of the invention can be combined with:

H3 antagonists, Muscarinic M3 receptor antagonists, PDE4 inhibitors, glucocorticosteroids, adenosine A2a receptor agonists, β 2 agonists, modulators of cytokine signalling pathways such as syk kinase, or, leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄.

According to the present invention, compounds or salts of the invention can also be combined with: glucocorticosteroids, such as inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate and mometasone furoate monohydrate; muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, such as ipratropium bromide, tiotropium salts, such as tiotropium bromide, oxitropium salts, such as oxitropium bromide, perenzepine, and telenzepine, or β 2 agonists, such as long-acting β 2 agonists, including salmeterol, formoterol, QAB-149 and CHF-4226.

F. Use in the Preparation of a Composition or Medicament

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 related condition, rheumatoid arthritis, dermatitis, Alzheimer's disease.

- 5 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.

G. Schemes

- 10 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
- 15 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.

- 20 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.

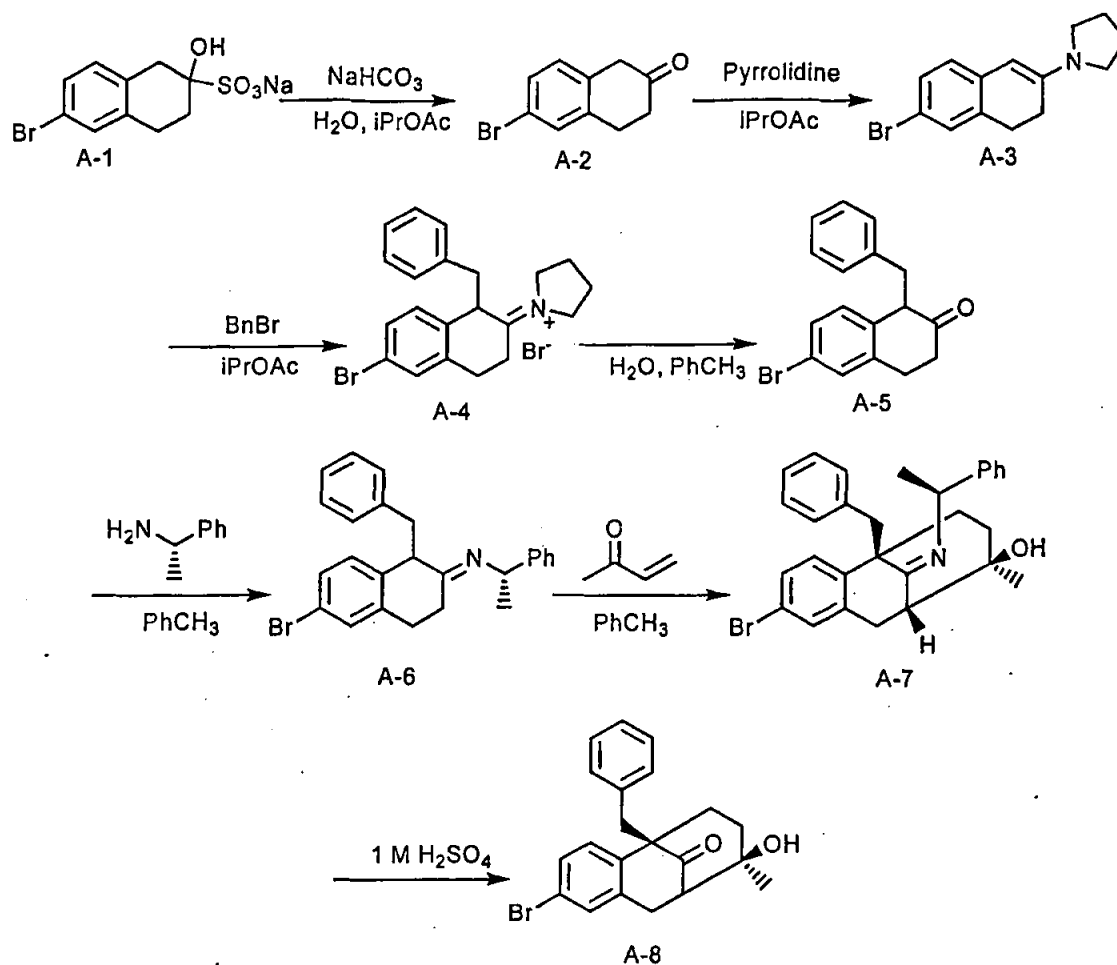
- 25 Reactions can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^1H or ^{13}C) infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry,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

- 30 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.

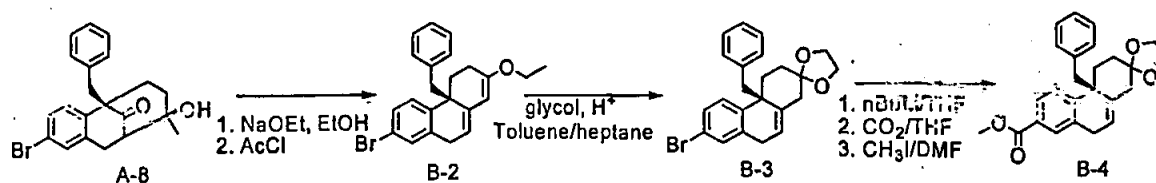
31

SCHEME A

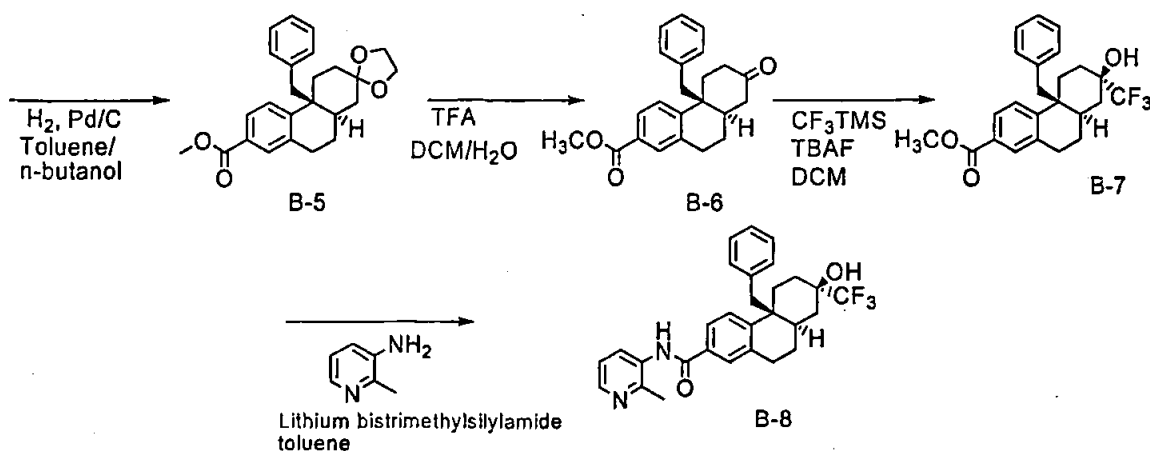


The 1(R)-Benzyl-5-bromo-9(S)-hydro-10(R)-hydroxy-10(R)-methyl-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-13-one of Formula A-8 was prepared using the protocol described in Scheme A, which is generally disclosed in WO 00/66522. Ph depicts Phenyl. Bn depicts Benzyl. Compound A-1 can be purchased (for example, VOUS and Riverside; CAS No. 4133-35-1). Compound A-2 can be prepared as described in Org. Syn. 1971, 51, 109-112.

SCHEME B

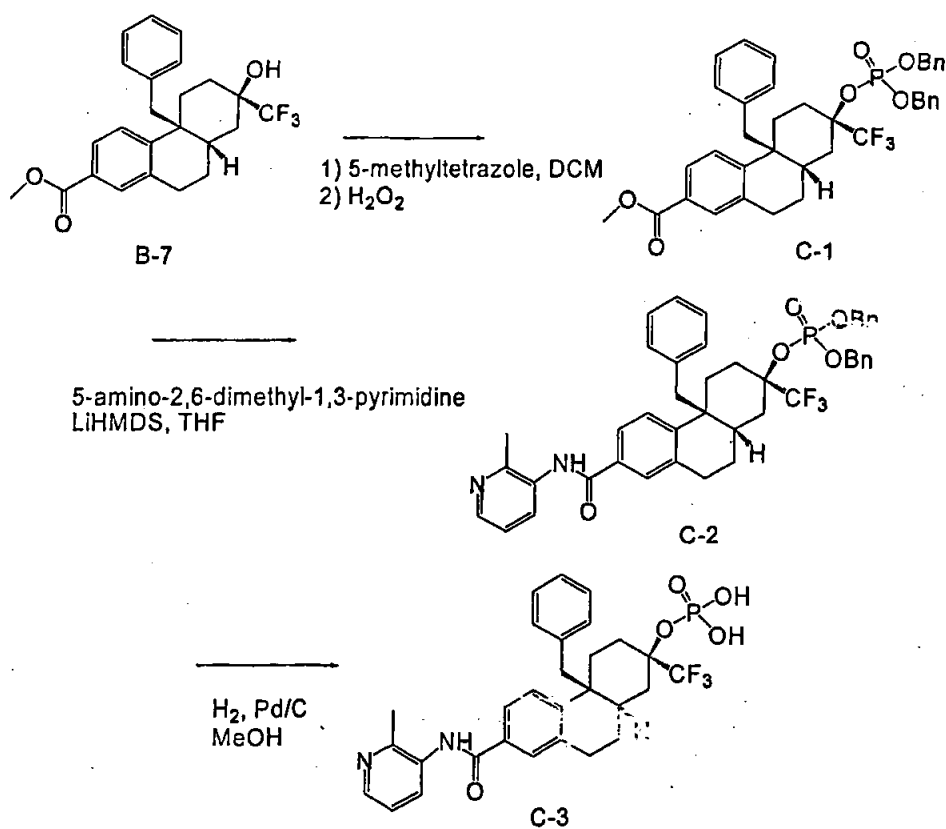


32



The (4 β S,7R,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide was prepared as described in Scheme B.

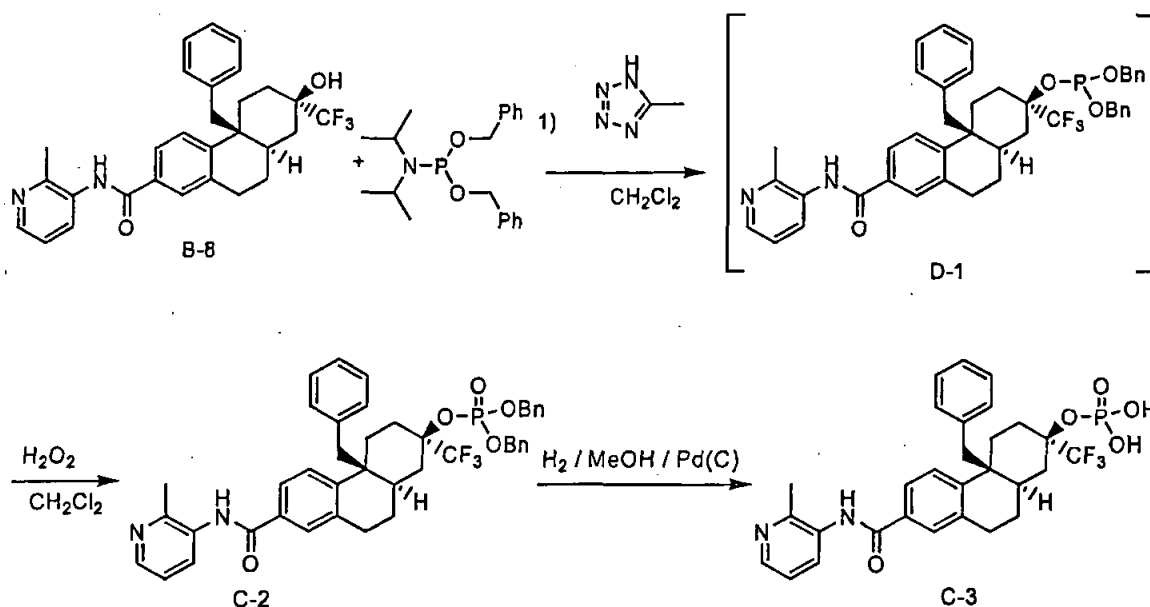
SCHEME C



The (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate of C-3 was prepared as described in Scheme C. Bn depicts benzyl.

5

SCHEME D

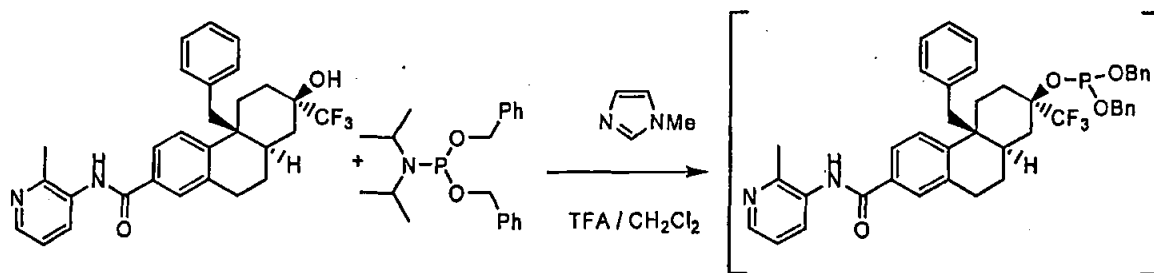


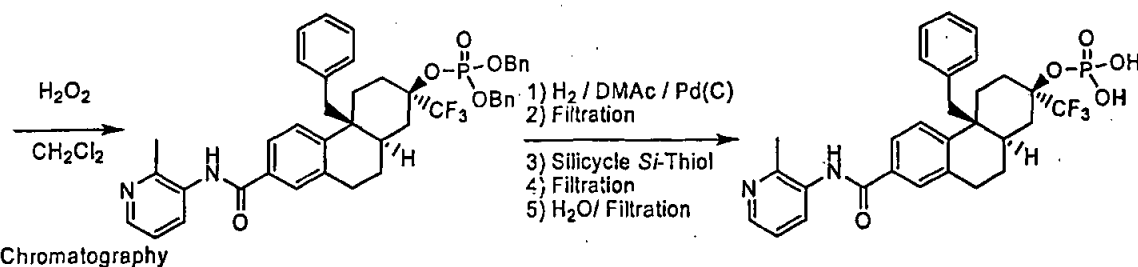
10

The (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate of C-3 was prepared as described in Scheme D. Bn depicts benzyl. Ph depicts phenyl.

15

SCHEME E



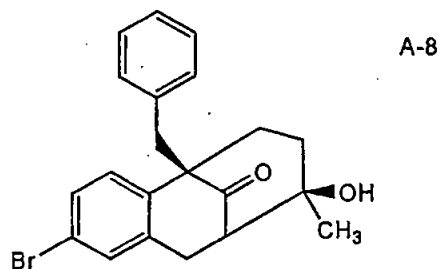


The (2*R*,4*αS*,10*αR*)-4*α*-benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate of C-3 was prepared as described in Scheme E. Bn depicts benzyl. Ph depicts phenyl.

5

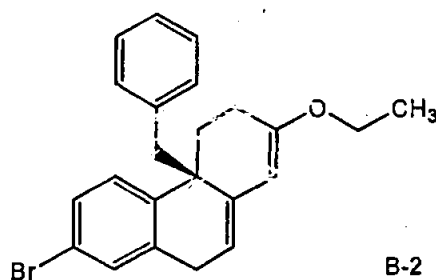
H. PREPARATIONS AND EXAMPLES

Starting Material A-8 is 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 as depicted by the following formula:



10

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



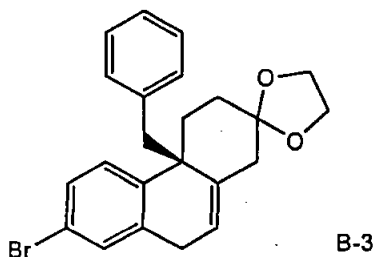
Starting Material A-8 (450 g; 1.17 moles) was dissolved in ethanol (4.5 L) at ambient temperature. 21% sodium ethoxide in ethanol (44 mL; 0.12 moles) was added and the mixture was heated to reflux for three hours. Once the Starting Material A-8 was consumed, the reaction mixture was chilled to -25°C. 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%

20

46

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).

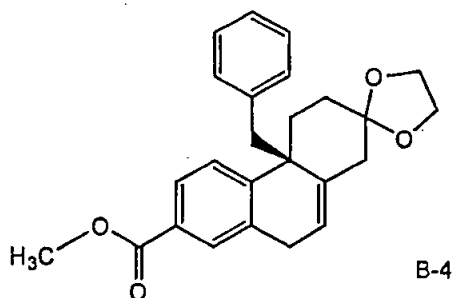
10 **Preparation 2: (S)-4α-benzyl-7-bromo-2,2-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4,4α,9-hexahydrophenanthrene**



The (S)-4α-benzyl-7-bromo-2-ethoxy-3,4,4α,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).

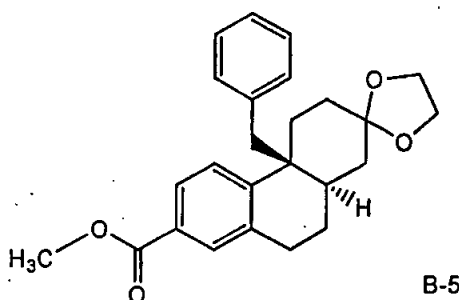
Preparation 3: (S)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,10-hexahydrophenanthrene-2-carboxylate



The (S)-4α-benzyl-7-bromo-2,2-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4,4α,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).

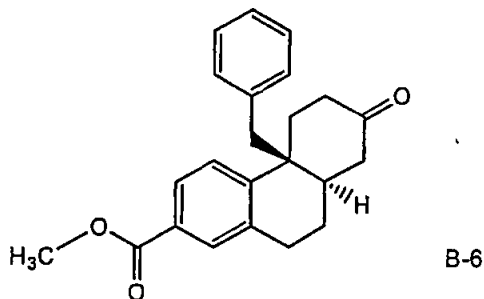
Preparation 4: (4βS,8αR)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate



The (S)-methyl 4β-benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4β,5,6,7,8,10-hexahydrophenanthrene-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). 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 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, 31.6, 30.3, 27.9, 24.6.

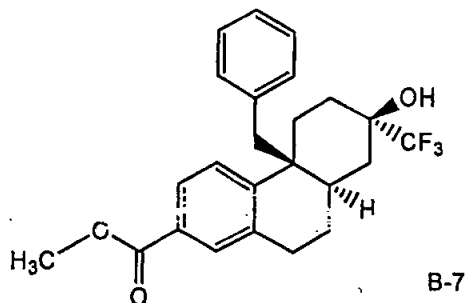
49

Preparation 5: (4 β S,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-oxo-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate



The (4 β S,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7,7-(1,2-ethylenedioxy)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (150 g, 382 mmol, which may be prepared as described in Preparation 4) was dissolved in dichloromethane (630 ml). Water (270 ml) was added with stirring followed by trifluoroacetic acid (73 ml, 1150 mmol) via drop funnel over 30 minutes, maintaining the internal temperature below 30°C. After the addition was complete, the reaction was heated at 40°C for 2 hours. In process check indicated incomplete reaction with around 9% (area percent) starting material. The layers were separated and fresh water (270 ml) and trifluoroacetic acid (31 ml) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for 1 hour. This process was continued until the starting material was consumed. The organic phase was washed with 5% aqueous sodium bicarbonate (300 ml), water (300 ml) and dried over MgSO₄ and concentrated to dryness to give 126.4 g of the title compound (representing a 95% yield). ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.6 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 6.45 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.04-1.48 (m, 11H).

Preparation 6: (4 β S,7R,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate

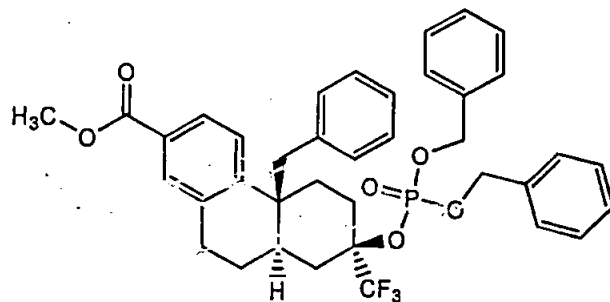


50

The (4 β S,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-oxo-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (118g, 0.339 mole, which may be prepared as described in Preparation 5) dissolved in dichloromethane was chilled to -50°C. The solution became turbid. 1.0 M Tetrabutylammonium fluoride a solution in THF (3.4 ml, 0.003 mol) was added with no appreciable temperature change. Trifluorotrimethylsilane (79 ml, 0.51 mol) was added over 20 minutes with a color change to bright orange to light red in color. The reaction mixture was held at -50 °C for about 2 hours and then allowed to warm to 0 °C.

Tetrabutylammonium fluoride (340 ml, 0.34 moles) was added very slowly at 0 °C, to the reaction mixture over 45 minutes. An exotherm was observed with gas evolution. The reaction mixture was stirred 10 minutes and HPLC analysis indicated complete desilyliation: Water (1 L) was added to the reaction mixture and with vigorous stirring and allowed to warm to room temperature. The organic layer was washed with water (1 L). The organic layer was concentrated and chromatographed to produce 72 g, 51% of the title compound, with an additional 32 g of impure product. ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.5 (dd, J =1.2, 6.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.09-1.21 (m, 13H).

Preparation 7: (4 β S,7R,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-(bis(benzyloxy)phosphoryloxy)-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate



The (4 β S,7R,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (5.0 g; 11.9 mmol, which may be prepared as in Preparation 6) and 5-methyltetrazole (3.6 g; 43.0 mmol) were mixed together in dichloromethane (50 mL) at ambient temperature. Dibenzylphosphoramidite (8.3 mL; 25.1 mmol) was added and the mixture was stirred until the reaction was completed (1 hour). The mixture was chilled to 0°C and 30% hydrogen peroxide (10 mL) was added. The reaction was stirred until the oxidation was completed (30 minutes). The aqueous phase was separated from the organic phase. The organic phase was washed with

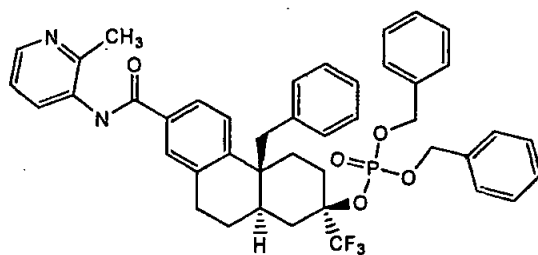
51

10% sodium meta-bisulfite (50 mL). The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography with 15% ethyl acetate in hexanes. The purified title compound (8.41 g; 94% yield) was obtained as a colorless oil that contained 6% ethyl acetate by weight.

5 ¹H NMR (DMSO): δ 1.31 (t, 1H), 1.63-1.92 (m, 3H), 2.05-2.35 (m, 3H), 2.63 (d, 1H), 2.75-3.16 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.13 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 6.49 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 12H), 7.71 (d, 1H).

Preparation 8: dibenzyl (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-benzyl-7-((2-methylpyridin-3-

10 yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahydrophenanthren-2-yl phosphate



The (4*β**S*,7*R*,8*α**R*)-methyl 4*β*-benzyl-7-(bis(benzyloxy)phosphoryloxy)-7-

(trifluoromethyl)-4*β*,5,6,7,8,8*α*,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (7.9 g; 11.6

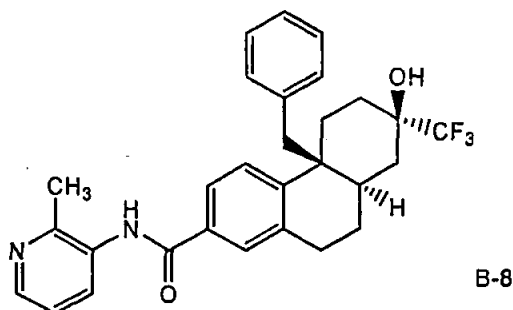
15 mmol, which may be prepared as in Preparation 7) and 3-amino-2-picoline (1.3 g; 12.2 mmol) were mixed together in tetrahydrofuran (80 mL) and chilled to 0°C. The 1 M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (24 mL; 24.4 mmol) was added while maintaining the temperature below 10°C. The mixture was stirred for 30 minutes. Water (50 mL) was added to the reaction mixture. The mixture was extracted

20 with ethyl acetate. The organic extract was washed with water. The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography with 70% ethyl acetate in hexanes. The purified title compound (6.79 g; 68% yield) was obtained as a yellow gum that contained 6% ethyl acetate by weight. ¹H NMR (DMSO): δ 1.33 (t, 1H), 1.66-1.93 (m, 3H), 2.08-2.34 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 2.76-3.19 (m, 4H), 5.14 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 6.56 (m, 2H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.20-7.53 (m, 12H), 7.71 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.93 (s, 1H).

52

41

Example 1: (4 β S,7R,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

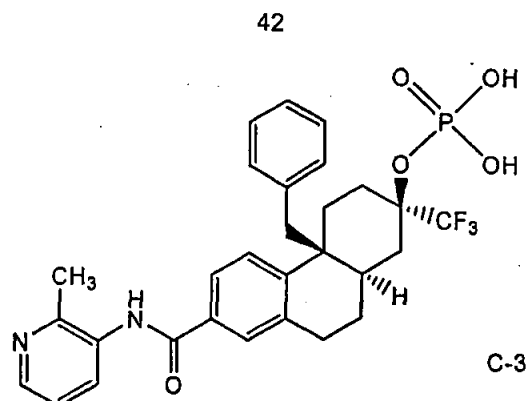


- 5 The (4 β S,7R,8 α R)-methyl 4 β -benzyl-7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxylate (10 g; 23.9 mmol, which may be prepared as described in Preparation 6), and 3-amino-2-picoline (2.71 g; 25.1 mmol) were dissolved in toluene (200 mL). The 1M lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (74.1 mL; 74.1 mmol) was added at a rate such that the temperature was maintained below 35°C.
- 10 There was a mild exotherm and a solid precipitated during the addition. The mixture was held an additional 30 minutes after the addition. Water (250 mL) was added to the mixture. There was a mild exotherm and the solid dissolved. Ethyl acetate (50 mL) was added to the mixture to ensure the product did not precipitate. Stirring was stopped to allow the phases to separate. The aqueous phase was removed. The organic phase
- 15 was washed with water (250 mL). Solvent (230 mL) was distilled at atmospheric pressure from the organic phase. The mixture was cooled to ambient temperature. The mixture was filtered and the solid was washed with toluene (2 times) followed by heptane (2 times). The solid was dried in a vacuum oven at 70°C. The title compound of the present example (10 g) was obtained as a beige solid. ¹H NMR (DMSO) δ ppm:
- 20 1.32 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 3.08 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 9.91 (s, 1H).

Example 2: (2R,4 α S,10 α R)-4 α -benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -octahydrophenanthrene-2-yl dihydrogen phosphate

25

3



The dibenzyl (2*R*,4*αS*,10*αR*)-4*α*-benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahydrophenanthren-2-yl phosphate (6 g; 7.9 mmol, which may be prepared as described in Preparation 8) was dissolved in methanol (120 mL). 5% palladium on carbon (63% water) (1.3 g; 0.4 mmol) was added to the mixture. The mixture was treated with hydrogen (50 psi) at room temperature. The reaction stalled with 12% of the monobenzylic intermediate remaining. The mixture was filtered through a pad of Celite®. Fresh catalyst (1.3 g) was added to the solution and resubmitted to the hydrogenation conditions. Once the reaction was completed, the mixture was filtered through a pad of Celite®. The solution was concentrated to about 60 mL by distillation and not by using a rotary evaporator. During the distillation a white solid precipitated. The mixture was cooled to ambient temperature. The mixture was filtered and the solid washed with methanol. The solid was dried in a vacuum oven at 70°C. The compound of the present example (3.36 g; 75% yield) was obtained as a white solid and had an LC purity of 98 area %. ¹H NMR (DMSO): δ 1.33 (t, 1H), 1.69-1.98 (m, 3H), 2.07-2.29 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.51-2.80 (m, 2H), 2.93-3.19 (m, 3H), 3.30 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.75 (dd, 2H), 8.33 (dd, 1H), 9.96 (s, 1H).

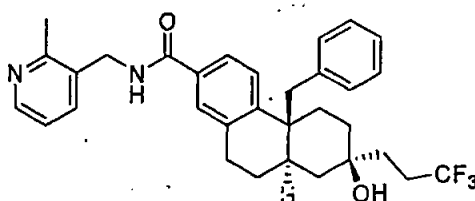
I. BIOLOGICAL DATA

For the following descriptions, the comparators are tricyclic compounds (see e.g., WO 2000/66522). The example and comparators compounds were prepared at Pfizer. Prednisolone was used as a clinically relevant comparator (P-6004; Sigma-Aldrich, St. Louis).

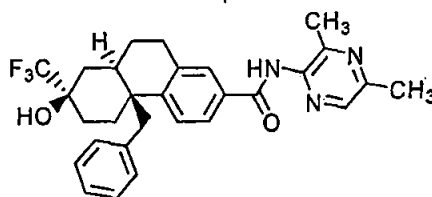
Comparator A is (4*βS*,7*S*,8*αR*)-4*β*-benzyl-7-hydroxy-*N*-((2-methylpyridin-3-yl)methyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-4*β*,5,6,7,8,8*α*,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:

54

43

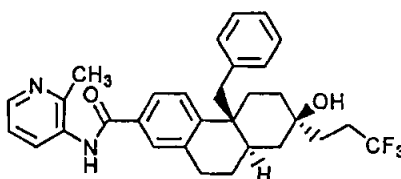


Comparator B is (4 β S,7R,8 α R)-4 β -benzyl-N-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)-7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:



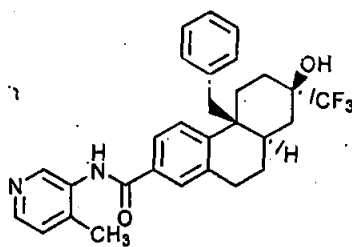
5

Comparator C is (4 β S,7S,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:



10

Comparator D is (4 β S,7R,8 α R)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(4-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:

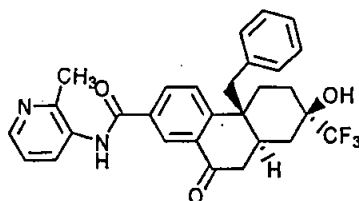


15

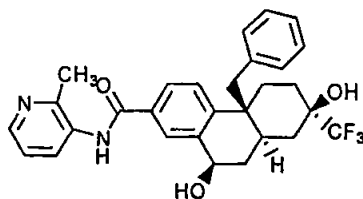
Comparator E is (4 β S,7R,8 α S)-4 β -benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-10-oxo-7-(trifluoromethyl)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:

55

44

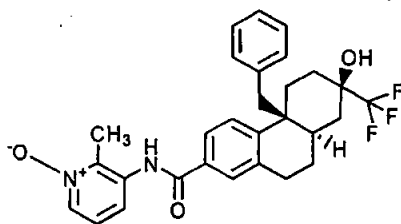


Comparator F is (4βS,7R,8αR,10R)-4β-benzyl-7,10-dihydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:



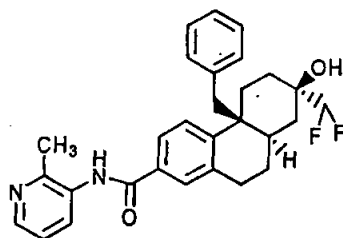
5

Comparator G is:

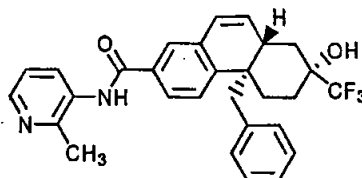


Comparator H is (4βS,7R,8αR)-4β-benzyl-7-(difluoromethyl)-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:

10



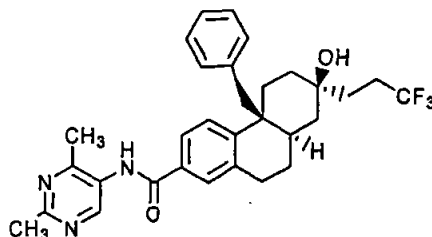
Comparator I is (4βS,7R,8αS)-4β-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4β,5,6,7,8,8α-hexahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:



15

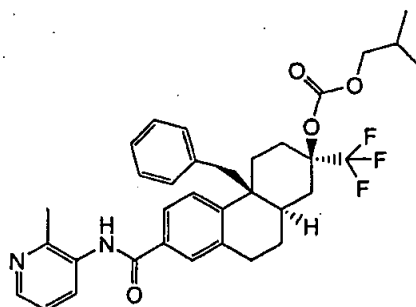
56

Comparator J is (4 β S,7S,8 α R)-4 β -benzyl-N-(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)-7-hydroxy-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-4 β ,5,6,7,8 α ,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide, having the following structure:



5

Comparator K is (2R,4 α S,10 α R)-4 α -benzyl-7-((2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -octahydrophenanthren-2-yl isobutyl carbonate, having the following structure:



10 Conversion of Example 2 into Example 1

The Caco-2 cell monolayer is an *in vitro* tissue culture model of the intestinal epithelium. These cells are of human colonic origin and become polarized, fully differentiated enterocytes in 2-3 weeks. Once differentiated, these cells have tight junctions and express various biochemical processes such as active efflux transporters including P-glycoprotein (P-gp). With this model, it is possible to determine the apparent permeability (P_{app}) of a compound across the polarized Caco-2 cell monolayer.

15

An A→B Assay is performed with Caco-2 cell monolayers to determine compound P_{app} from A chamber to B chamber. This P_{app} is representative of luminal (gut) to serosal (blood) compound transport across intestinal epithelium that may be seen during intestinal absorption.

20

Example 2 did not significantly traverse a Caco-2 cell monolayer (A→B, P_{app} = 1.15×10^{-6} cm/sec), whereas application of Example 2 to the apical compartment resulted in a significant elevation of Example 1 in both the apical and basolateral compartments.

5X

The data indicates a mechanism involving dephosphorylation of Example 2 to Example 1 via membrane-bound alkaline phosphatases located in the intestinal epithelia, followed by absorption of Example 1 across the Caco-2 cell monolayer ($A \rightarrow B$, $P_{app} = 37.5e^{-6}$ cm/sec).

5 Oral dosing of Example 2 (30 and 200 mg/kg) in portal vein-cannulated rats resulted in the detection of Example 1, but not Example 2, in portal vein plasma samples over a four-hour time period. These results indicated the occurrence of intestinal first-pass hydrolysis of Example 2 to Example 1 and selective intestinal absorption of Example 1.

10 Example 2 demonstrates enhanced solubility and intrinsic dissolution, which results in an improved oral absorption profile in rats via increased exposure ($1.61 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ [vs. $0.46 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ for Example 1]) and C_{max} ($0.59 \mu\text{g/mL}$ [vs. $0.13 \mu\text{g/mL}$ for Example 1]), as well as decreased time to C_{max} (0.8 hr [vs. 1.5 hr for Example 1]) in dogs. The bioavailability of Example 2 was improved compared with Example 1 in rats
15 ($F = 59\%$ for Example 2; $F = 17\%$ for Example 1).

IN VITRO DATA

Name	GRFP IC ₅₀ (nM)	IL-6 IC ₅₀ (nM)	IL-6 % Inhibition	TNFα IC ₅₀ (nM)	TNFα % Inhibition
Example 1 HCL salt	1.31	.400	76.9	92.1 (28.8) ^a	77.1 (62) ^a
Example 1 free base		.360	86.1		
Example 2	79.0 (42) ^a	60 (17) ^a	60.2 (80) ^a		
Comparator A	7.10	>36.4	59.9	>1000	35
Comparator B	0.35	4	75.8		
Comparator C	1.22	1.1	82.6		
Comparator D	2.06	1.3	79.8		
Comparator E	1.18	1.1	79.7		
Comparator F	1.9	7	83.3		
Comparator G	2.13	2.1	80.1		
Comparator H	8.03	4.3	64.9		
Comparator I	9.12	2.8	67.5		
Comparator J	4.58	291	55		
Comparator K	895				
Prednisolone	0.526	4.2 (4.6) ^a	102 (100) ^a	14.9 (15.6) ^a	100

^a indicates additional results that were found.

56

GRFP: Glucocorticoid receptor binding

The glucocorticoid receptor fluorescence polarization ligand binding (GRFP) assay is used to evaluate direct binding of testing compounds to full-length glucocorticoid (GR) protein. Reagents for this assay are purchased from Invitrogen in a test kit. A fluorescent labeled GR ligand is used as a fluorescent tracer and test compounds compete with the fluorescent tracer for GR binding. The change in polarization value in the presence of test compounds is due to binding of test compounds to GR and is used to determine IC_{50} and relative binding affinity of test compounds for GR.

IL-6 IC_{50} and % Inhibition

Human A549 lung epithelial cells (American Type Culture Collection, Rockville, MD) were cultured in Kaighn's F-12K medium with penicillin-streptomycin (10 U/mL) and 10% heat-inactivated fetal bovine serum (all from Invitrogen, Grand Island, NY). A549 cells were plated at a density of 30,000 cells/well in 96-well plates and incubated overnight at 37°C and with 5% CO_2 . The cells were serum-starved by replacing the growth medium with serum-free Kaighn's F-12K medium with penicillin-streptomycin (10 U/mL) and, again, incubating overnight at 37°C and with 5% CO_2 . On the third day, the medium was replaced with fresh serum-free medium and the cells were incubated with or without compound (vehicle was DMSO at 0.1% maximum concentration) for approximately 1 hour and then stimulated with 1 ng/mL recombinant human IL-1 β (R&D Systems, Minneapolis, MN) for 20 hours at 37°C and with 5% CO_2 . Cell supernatants were collected for determination of IL-6 levels using MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) 96-well Single Spot plates as per the manufacturer's instructions. Plates were read with an MSD Sector Imager 6000. Prednisolone (1 μ M) was used as a maximal inhibitor and defined the 100% inhibition control. Vehicle was used to define the 0% inhibition control. Percent inhibition for each compound concentration, relative to these controls, was calculated using Excel (Microsoft, Redmond, WA). IC_{50} values were generated using GraFit 5.0 data analysis software (Erithacus Software Ltd., Surrey, UK).

TNF α IC_{50} and % Inhibition

Human U937 pre-monocytic cells (American Type Culture Collection, Rockville, MD) were cultured in RPMI 1640 with glutamine (2 mM), penicillin-streptomycin (10

59

U/mL) and 10% heat-inactivated fetal bovine serum (all from Invitrogen, Grand Island, NY). Cells were differentiated to a monocyte/macrophage phenotype with phorbol 12-myristate 13-acetate (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 20 ng/mL, overnight. The cells were then centrifuged, the medium aspirated, the cells resuspended in an equal volume of fresh RPMI 1640 medium with glutamine and penicillin-streptomycin and fetal bovine serum as listed above, and incubated for 48 hours at 37°C and with 5% CO₂. Following recovery, the cells were scraped, counted, and plated in accordance to the experimental design prior to stimulation with LPS, as described below.

U937 cells were differentiated and plated at a density of 200,000 cells/well in 96-well plates. Cells were incubated with or without compound (vehicle was DMSO at 1% maximum concentration) for approximately one hour and then stimulated with 100 ng/mL lipopolysaccharide (LPS), *E. coli* serotype 0111:B4 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) for four hours at 37°C and with 5% CO₂. Cell supernatants were collected for determination of TNF α levels using an in-house sandwich-type ELISA. Mouse anti-human TNF α monoclonal antibody (clone 28401.111) and biotinylated goat anti-human TNF α (R&D Systems, Minneapolis, MN) were used as the capture and detection antibodies, respectively. Streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) (R&D Systems, Minneapolis, MN) and K-Blue Substrate/Red Stop (Neogen, Lexington, KY) were used as the detection system. Absorbance was measured at 650 nm. TNF α concentrations were interpolated from a human TNF α recombinant protein (R&D Systems, Minneapolis, MN) standard curve using a four parameter logistics model by Magellan 4.11 data analysis software (Tecan, Durham, NC). Prednisolone (1 μ M) was used as a maximal inhibitor and defined the 100% inhibition control. Vehicle was used to define the 0% inhibition control. Percent inhibition for each concentration of compound, relative to these controls, was calculated using Excel (Microsoft, Redmond, WA). IC₅₀ values were generated using LabStats Fit Curve V4.R7.MO data analysis software (Pfizer Sandwich Laboratories, UK and Tessella Support Services plc, Abingdon UK).

EX VIVO HUMAN WHOLE BLOOD

This study compares the inhibition of IL-1 β , IFN γ , IL-6, and TNF α production in *ex vivo* LPS-stimulated human whole blood by the glucocorticoid receptor (GR) ligands Comparator A, Example 1, and prednisolone.

60

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 100 μ l/well, omitting the outside wells. Media (RPMI Medium 1640 with L-glutamine, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) was added to the blood in 90 μ l aliquots for a total volume of 190 μ l. Outside wells were filled with 200 μ l of media. Blood was placed in a humidified 37°C incubator with 5% CO₂ while compounds were prepared (nearly 60 minutes).

Compounds were prepared from 10 mM stock solutions in dimethylsulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich). Stock compound was diluted serially 1/3 in DMSO (i.e. 5 μ l compound + 10 μ l DMSO), followed by diluting each serial dilution 1/167 into vehicle solution (2% DMSO, 30% ethanol (AAPER Alcohol and Chemical Company), and 68% phosphate buffered saline (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline without calcium chloride without magnesium chloride, Invitrogen Corporation, Carlsbad CA). Compound or vehicle was added to blood in 10 μ l aliquots as triplicates. The final concentration of each prednisolone and Example 1 in the assay ranged from 1000 nM to 0.457 nM. Comparator A concentrations ranged from 3000 nM to 1.4 nM. Final DMSO and ethanol concentrations in the assay were 0.1% and 1.5%. The samples were gently triturated twice 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 incubation, 10 μ l of the prepared LPS working stock was added to the blood to a final concentration of 100 ng/ml, omitting wells to be used as negative control. The samples were again gently triturated 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.

IL-1 β , IFN γ , IL-6, and TNF α protein levels were measured using Meso Scale assay kits (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Reagents were allowed to come to room temperature. Meso Scale plates were blocked with 30 μ l of human plasma/serum assay diluent with gentle shaking for 60 minutes at room temperature. Plates were washed 3x with wash buffer (PBS, Invitrogen Corporation, with 0.05% Tween-20, 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 and calibrators were added at 20 μ l/well, then incubated at room temperature with gentle shaking for 90 minutes. Plates were again washed 3 times 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 were incubated as before for 60 minutes and washed again. Read Buffer T (4x) was diluted 1:1 with mQH₂O to 2 times concentration and 150 μ l added to each well. Plates were analyzed on the SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) to generate raw signal values.

IL-1 β , IFN γ , IL-6, and TNF α sample values were verified to be within the calibrator standard curves. Individual 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 two donors were averaged (only one donor was used for IL-1 β) and graphed using 4-parameter fit curves in the GraFit 5.0.11 application.

Mean Values of Prednisolone Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ (% inhibition)	TNF α (% inhibition)	IL-1 β (% inhibition)	IL-6 (% inhibition)
1000	99.95181	93.85394	94.92022	62.08045
333.3333	99.7687	88.98186	92.93646	40.25956
111.1111	94.99872	62.38366	73.1561	11.68419
37.03704	63.51763	27.66933	37.74411	5.032463
12.34568	25.733	12.86882	33.55115	-0.41737
4.115226	5.164324	5.308603	20.98221	-0.23188
1.371742	10.85844	6.613491	15.1055	-0.94069
0.457247	4.925277	0.525846	9.64873	2.220454

Mean Values of Example 1 Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ (% inhibition)	TNF α (% inhibition)	IL-1 β (% inhibition)	IL-6 (% inhibition)
1000	78.72931	38.06288	53.51043	8.053268
333.3333	73.47381	36.04024	57.75726	2.1505
111.1111	60.63503	27.35287	39.67173	0.943985
37.03704	51.01941	18.68644	38.24203	-0.82783
12.34568	26.70902	9.415215	21.54167	-0.36893

4.115226	-3.18296	-1.31222	11.20262	-1.06692
1.371742	19.77643	7.869405	22.38355	3.32595
0.457247	16.92723	8.956175	23.37486	-1.36819

Mean Values of Comparator A Inhibition

Concentration (nM)	IFN γ (% inhibition)	TNF α (% inhibition)	IL-1 β (% inhibition)	IL-6 (% 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

5 IN VIVO DATA

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 free base	0.4	1.5	0.46	1.82	2.91	>10
Comparator A			60		37	
Comparator B	2.9	>10	1.64	2.91	2.39	>10
Comparator C	2.0	>10	0.27	1.33	1.01	2.84
Comparator D			1.47	>20	1.18	3.06
Comparator E	0.5	2.6	0.14	1.18	0.17	1.71
Comparator F	>10	>10	2.11	5.67	1.19	>10
Comparator G	0.6	3.0	2.90	3.33	1.12	7.27
Comparator H			0.23	0.72	0.51	1.46
Comparator I	17.0	>20	0.73	5.45	5.20	>20
Comparator J	3.0	>20	0.09	0.79	0.73	3.58
Prednisolone	1.1	5.5	0.90	2.10	1.00	6.80

Example 1 is a potent compound in disease models.

63

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 traditional mCIA model, male DBA/J mice were immunized with 50 µg chick type II collagen (cCII) in complete Freund's adjuvant and then boosted 21 days later with 50 µg cCII in incomplete Freund's adjuvant. Treatment with compounds was initiated on the morning of the boost and continued for 56 days. The effectiveness of treatment was measured by disease incidence (i.e., number of mice showing any sign of disease) and disease severity, both of which were measured twice a week.

In the therapeutic mCIA model, induction of disease incidence and severity was synchronized via LPS stimulation. Male DBA/J mice were immunized with 100 µg 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.

Definition of mCIA severity scores (maximal score of 12/mouse)

Severity Score	Definition
1	Any redness or swelling of digits or paw
2	Gross swelling of the whole paw or deformity
3	Ankylosis of joints

Example 1 had scores less than 2 for mCIA (ED₈₀) and less than 1 for mCIA (ED₅₀).

TNF α and Osteocalcin (OC) Suppression

The compounds were weighed and suspended in a vehicle of 0.5% methylcellulose/0.025% tween 20 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Compound

6M

suspensions were homogenized using a Polytron PT-3100 tissue homogenizer to create a very fine suspension and were then sonicated for 10 minutes using a water bath sonicator. Aliquots of each suspension were made for daily dosing at 0.2 ml/dose. Swiss Webster female mice, 10-12 weeks old, 28-29 grams, (Taconic, Germantown, NY) were 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 were acclimated in the Pfizer animal facility for three to seven days prior to being utilized in a study. Prednisolone and compounds were administered by oral gavage for a total of 28 days. Each treatment group contained 5-10 mice. To establish a dosing regimen for the studies, a pilot pharmacodynamic time course experiment was conducted to quantify TNF α repression after a single ED₈₀ dose. Compounds which suppressed TNF α were dosed QD, while compounds which did not suppress TNF α >50% out to 24h were dosed BID.

Body weights were measured on the first and last day of each experiment. Blood samples were obtained after three weeks of dosing for a steady-state pharmacokinetic (PK) analysis. To assess compound effects on LPS-induced TNF α , all mice received an intraperitoneal injection of LPS (*Salmonella typhosa*, L-7895; Sigma-Aldrich, St. Louis,) 2.5 hr after the last dose on day 28. Mice were sacrificed 90 minutes after LPS administration. Serum samples were quantified for osteocalcin and TNF α using the multiplex assays (Linco Research, Inc, St. Charles, MO; Luminex 100, Austin, TX). Samples were diluted 1:20 and the assay was run according to manufacturer's instructions. The osteocalcin standard was purchased separately (Biomedical Technologies Inc., Stoughton, MA). Mice were fasted for 4 hours before serum was collected for TNF α , and osteocalcin levels. For each experiment, outliers were detected by calculating the number of standard deviations from the mean of the group. If the value being examined was more than 2.5 standard deviations from the mean, it was excluded from the rest of the calculations.

Percent inhibition values were then calculated for each mouse using the means of the vehicle and 10 mg/kg prednisolone control groups. The individual mouse percent inhibition values were fit to a four-parameter logistic model using the dose mean for each group. Since all four parameters were estimated and the lower plateau was not fixed at 0% and the upper plateau was not fixed at 100%, the ED₅₀ and ED₈₀ values

were calculated by using an inverse calibration formula for a response equal to 50% or 80% inhibition or activation.

ED₅₀ and ED₈₀ values are the doses (in mg/kg) required to result in a 50% or 80% effect, respectively, on a particular endpoint. ED₅₀ and ED₈₀ values were obtained for the various endpoints using a four-parameter logistic fit. For compounds which were tested multiple times, ED₅₀ and ED₈₀ values were obtained using four-parameter logistic fits of the combined data from multiple experiments. For compounds which did not achieve an 80% effect, the ED₈₀ value is designated as >10 mg/kg or >20 mg/kg, depending on the highest dose tested.

House dust mite model of asthma

Mice were treated with three doses of Example 1 (0.1, 1 and 10 mg/kg, p.o., b.i.d.) or prednisolone (0.1, 1 and 10 mg/kg, p.o., b.i.d.). Separate groups of animals were treated with the respective vehicles, and no effect inflammatory cell influx into house dust mite-induced BAL inflammatory cell influx was demonstrated.

Example 1 mitigated cell infiltration into BAL fluid dose-dependently. Evaluation of BAL fluid cell types using flow cytometry showed significant reductions in eosinophils, neutrophils, lymphocytes and T-cells. In comparison, prednisolone conferred similar reductions in BAL fluid cell infiltration at similar doses (data not shown).

Example 1 (mg/kg)	Total cells (% inhibition)	Eosinophils (% inhibition)	Neutrophils (% inhibition)	Lymphocytes (% inhibition)	T-cells (% inhibition)
0.1	22	42	29	34	39
1	72	97	97	94	88
10	83	99	100	97	96

DISSOCIATION INDEX

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.

The dissociation index was based on the following tenets:

- 1) Dissociation required a dose-margin between biomarkers of inflammation and side-effects and was defined by the formula:

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

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

- 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.

15.

DISSOCIATION INDEX (ED₅₀ and ED₈₀)

NAME	OC/TNF α (ED ₅₀)	OC/TNF α (ED ₈₀)
Example 1 free base	6.33	>5.49
Comparator A	0.62	
Comparator B	1.46	>3.44
Comparator C	3.74	2.14
Comparator D	0.80	<0.15
Comparator E	1.21	1.45
Comparator F	0.53	>1.76
Comparator G	0.39	2.18
Comparator H	2.22	2.03
Comparator I	7.12	>3.67
Comparator J	8.11	4.53
Prednisolone	1.11	3.24

Example 1, Comparator I, Comparator J had a DI greater than 5 for OC/TNF α (ED₅₀). Example 1 and Comparator J had a DI greater than 4 for OC/TNF α (ED₈₀).

CORRECTED DISSOCIATION INDEX (ED₅₀ and ED₈₀) BASED ON PREDNISOLONE

Name	OC/TNF α (ED ₅₀)	OC/TNF α (ED ₈₀)
Example 1 free base	5.70	>1.69
Comparator A	0.56	
Comparator B	1.32	>1.06
Comparator C	3.37	0.66
Comparator D	0.73	< 0.05
Comparator E	1.09	0.45
Comparator F	0.50	> 0.54
Comparator G	0.35	0.67
Comparator H	2.00	0.63
Comparator I	6.41	> 1.13
Comparator J	7.31	1.40

- Example 1, Comparator I, Comparator J had a corrected DI greater than 5 for
 5 OC/TNF α (ED₅₀). Example 1 had a corrected DI greater than 1.50 for OC/TNF α (ED₈₀).

EAUC₅₀ AND EAUC₈₀

- Drug exposure, defined as drug plasma concentrations integrated over time (AUC), was used to make pharmacodynamic comparisons between prednisolone and
 10 Example 1. Due to the short half-lives of prednisolone and Example 1 in the mouse, AUC(0-4 hr) values accounted for more than 95% of the AUC(0-24 hr) values. Due to blood volume sampling limitations in mice, AUC(0-4 hr) values were used to make pharmacodynamic comparisons.

	Prednisolone (AUC 0-4 hr) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)		Example 1 (AUC 0-4 hr) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	
	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀
Serum TNF α	0.81	0.95	0.22	0.33
Serum osteocalcin	0.56	1.60	1.30	4.20
Cortical bone formation rate (BFR)	0.09	0.60	0.27	1.55
Disease incidence (traditional mCIA)	0.25	0.60	0.04	0.10
Disease severity (therapeutic mCIA)	0.38	1.19	0.09	0.19

64

Dissociation Index				
OC/TNF α^a	0.7	1.7	5.9	12.7
BFR/ TNF α^a	0.1	0.6	1.2	4.7
BFR/disease incidence ^b	0.4	1.0	6.8	15.5
BFR/disease severity ^b	0.2	0.5	3.0	8.2
Corrected Dissociation Index				
OC/TNF α^a			8.4	7.5
BFR/ TNF α^a			12.0	7.8
BFR/disease incidence ^b			17.0	15.5
BFR/disease severity ^b			15.0	16.4

^a Data compared in mice in the same model.^b Data compared across mice in different models using plasma exposure to normalize. BFR, bone formation rate.

5

EAUC₅₀ AND EAUC₈₀ DATA SET 2

Parameter	Example 1		Prednisolone	
28-day repeat dose model	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀
Serum TNF α	0.22	0.33	0.82	0.95
Serum osteocalcin (OC)	1.31	4.15	0.56	1.64
Cortical bone formation rate (BFR)	0.35	1.76	0.10	0.66
Disease incidence (traditional / mCIA)	—	0.10	—	0.50
Disease severity (therapeutic mCIA)	0.09	0.19	0.38	1.19
Disease incidence (therapeutic mCIA)	0.12	0.33	0.68	1.38
Corrected dissociation indices (DI)	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀		
OC / TNF α	8.6	7.4		
BFR / TNF α	16.0	7.6		
BFR / disease incidence	14.5	10.6		
BFR / disease severity	13.0	15.5		

Example 1 is a dissociated compound. Example 1 had a DI and a corrected DI for EAUC₅₀ and EAUC₈₀ greater than 7 for OC/TNF α , BFR/TNF α , BFR/disease incidence, and BFR/disease severity.

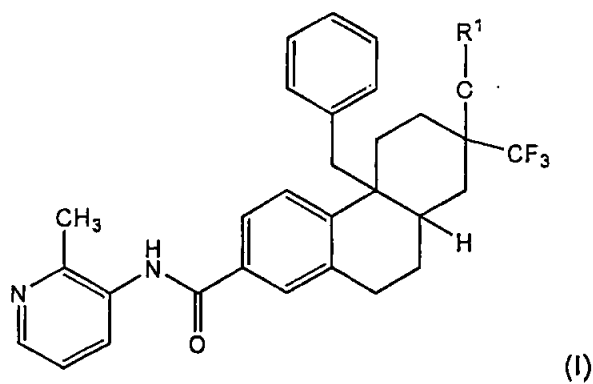
Cortical Bone Histomorphometry to determine BFR

During the in-life portion of each study, mice received two intraperitoneal (i.p.) injections (20 mg/kg, 100 ml/mouse) of calcein (C-0875; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) on days 1 and 26 for bone histomorphometry measurements. Calcein incorporates into the bone mineral and allows measurement of bone formation rate. Calcein was dissolved in 2% sodium bicarbonate. During the tissue harvest, the left tibiae were excised and cleaned for cortical histomorphometry measurements. After all skin and muscle were removed, tibiae were placed in 70% ethanol (4°C) in the dark for a minimum of 24 hours.

Ground transverse sections were used for histomorphometric analysis of cortical bone. Bones were sectioned using a low-speed saw (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipped with a diamond wafer blade. The end of each tibia was removed proximal to tibia-fibula synostosis and a 75 mm cross-section was cut. Using a roughened glass plate and a cork, sections were ground to ~25 mm until transparent and all labels were distinguishable under a fluorescent microscope. Sections were dehydrated using the following solutions for a minimum of two minutes each: 1) 70% ethanol, 2) 95% ethanol, 3) 100% ethanol, 4) 50/50 ethanol/xylene, and 5) xylene (twice) (#534056; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Sections were mounted using Eukitt Quick Mounting Medium (#03989, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) after which coverslip was applied. Using the Osteomeasure Bone Analysis Program (Osteometrics, Inc., Decatur, Georgia), bone formation rate was calculated by tracing the 1st and 3rd fluorescent labels and the inner and outer perimeter of the bone. Bone formation rate was calculated by the following equation: (Inter-label width/Label interval) * (Labeled perimeter/Bone perimeter). At least five samples were measured from each treatment group in each study.

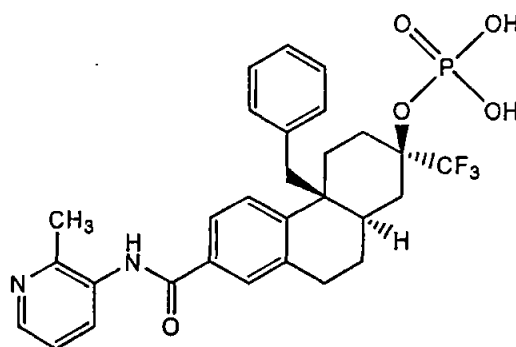
We claim:

1. A compound of Formula I:



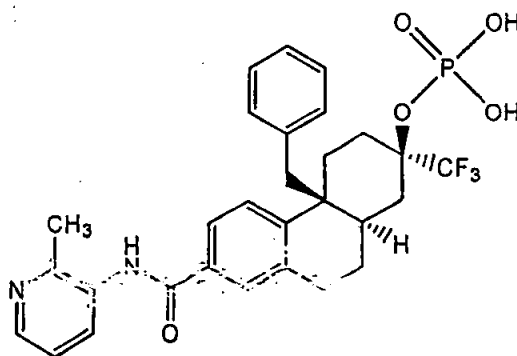
- 5 wherein R¹ is -P(O)(OH)₂;
or salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein the compound is:

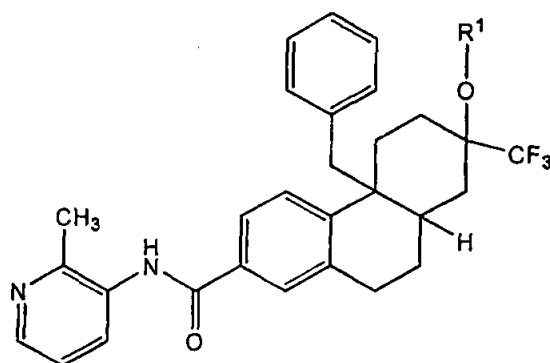


- 10 or salt thereof.

3. The compound of claim 1, wherein the compound is:



4. The calcium salt of the compound of claim 1.
5. The sodium salt of the compound of claim 1.
- 5 6. A composition comprising the compound of claim 1 or salt thereof and a carrier.
7. A method comprising contacting a glucocorticoid receptor with the compound of claim 1 or salt thereof.
- 10 8. A method of treating a condition mediated by glucocorticoid receptor activity in a subject comprising administering to the subject a compound of Formula I:



(I)

wherein R¹ is -P(O)(OH)₂;
or salt thereof.

15

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
20 bowel disease, Alzheimer's disease, psychotic major depression, neuropathy, transplant rejection, multiple sclerosis, chronic uveitis, or chronic obstructive pulmonary disease.
11. The method of claim 8, wherein the condition is rheumatoid arthritis.
- 25 12. The method of claim 8, wherein the condition is dermatitis.

13. The method of claim 8, wherein the condition is asthma.

14. The method of claim 8, wherein the condition is Alzheimer's disease.

5 15. The method of claim 8, wherein the condition is inflammatory bowel disease.

16. A method of mitigating side effects associated with glucocorticoid receptor modulation, comprising administering a compound of claim 1 to a subject.

10

15

20

25

30

COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención incluye compuestos que son moduladores de receptor de glucocorticoides. La presente invención incluye también composiciones y procedimientos de uso de compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los moduladores de receptor de glucocorticoides son ligandos de receptor de glucocorticoides que se utilizan para tratar una variedad de afecciones debido a su potente actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomodulatoria. J. Miner y col., Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14(12): 1527-1545.

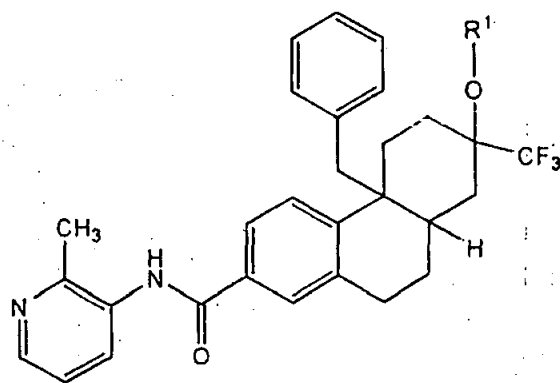
Los ejemplos de moduladores de receptor de glucocorticoides incluyen dexametasona, prednisona, prednisolona, RU-486 y como se describe en los documentos WO 2000/66522 y WO 2004/005229.

El tratamiento con moduladores de receptor de glucocorticoides está a menudo asociado a efectos secundarios tales como pérdida ósea y osteoporosis.

Identificar un modulador de receptor de glucocorticoides que sea eficaz, potente y tenga efectos secundarios mitigados satisface una necesidad médica.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



(I)

en la que R¹ es -H o -P(O)(OH)₂; o sal del mismo.

- En otra realización, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I y un portador. En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de puesta en contacto de un receptor de glucocorticoides con un compuesto de fórmula I. Una realización adicional incluye procedimientos de tratamiento de una afección en un sujeto mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides mediante la administración al sujeto de un compuesto de fórmula I.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

- Esta descripción detallada de realizaciones se pretende sólo que familiarice a otros expertos en la técnica con las invenciones, los principios y las aplicaciones prácticas, de modo que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar las invenciones en sus numerosas formas, según puedan ser mejor adecuadas para los requisitos de un uso particular. Por lo tanto, estas invenciones no están limitadas a las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, y pueden modificarse.

A. Definiciones

Para los siguientes términos definidos, se aplicarán estas definiciones, a

menos que se dé una definición diferente en las reivindicaciones u otro lugar de esta memoria descriptiva.

El término "portador" describe un ingrediente distinto de un compuesto. Los portadores pueden ser material o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los ejemplos incluyen carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante.

- La frase "poner en contacto con un receptor de glucocorticoides" significa que se pone en contacto *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro* con un receptor de glucocorticoides, e incluye la administración de un compuesto o sal de la
- 10 presente invención a un sujeto que tiene un receptor de glucocorticoides 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 de glucocorticoides. Por ejemplo, poner en contacto incluye interacciones entre el compuesto y el receptor tales como la unión.

- 15 La frase "afección relacionada con la inflamación" incluye artritis, fibromialgia, espondilitis anquilosante, psoriasis, lupus sistémico eritematoso, gota, espondiloartropatía indiferenciada, espondiloartritis de inicio juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y dolor asociado a las afecciones
- 20 anteriormente mencionadas. Los ejemplos específicos de artritis incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reactiva, artritis infecciosa, artritis psoriásica, poliartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva juvenil y artritis psoriásica juvenil.

- El término "modulación" o "moduladores" incluye antagonista, agonista,
- 25 antagonistas parciales y agonistas parciales.

2/6

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

El término "tratar" (y los términos correspondientes "se trata" y "tratamiento") incluye el tratamiento paliativo, reconstituyente y preventivo ("profiláctico") de un sujeto. El término "tratamiento paliativo" designa un tratamiento que alivia o reduce el efecto o intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. El término "tratamiento preventivo" (y el término correspondiente "tratamiento profiláctico") designa el tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. El término "tratamiento reconstituyente" ("curativo") designa el tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina completamente una afección en un sujeto. El tratamiento puede realizarse con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición que desencadena la respuesta biológica o medicinal de un tejido, sistema o sujeto que se está investigando por un individuo tal como un investigador, doctor, veterinario o personal sanitario.

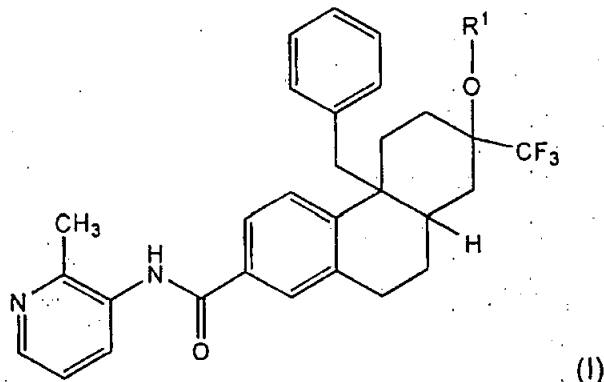
B. Compuestos

La presente invención comprende, en parte, compuestos tricíclicos de fórmula I. Estos compuestos son útiles como moduladores de receptor de glucocorticoides.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula I:

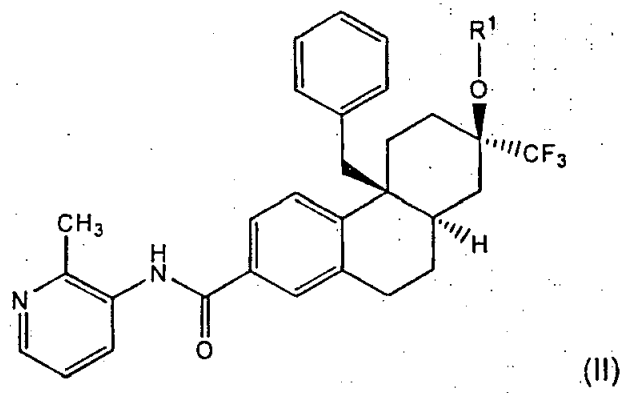
Handwritten signature or mark.

5



en la que R^1 es $-H$ o $-P(O)(OH)_2$; o sal del mismo.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula II:



5 en la que R^1 es $-H$ o $-P(O)(OH)_2$; o sal del mismo.

La presente invención incluye compuestos de fórmulas I o II en las que R^1 es $-H$ o sal de los mismos.

La presente invención incluye compuestos de fórmulas I o II en las que R^1 es $-P(O)(OH)_2$, o sal de los mismos.

10 La presente invención incluye (4 β S,7R,8 α R)-4 β -bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida o sal de la misma, y dihidrogenofosfato de (2R,4 α S,10 α R)-4 α -bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -

octahidrofenantren-2-ilo o sal del mismo.

Las sales 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 clorhidrato 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 adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/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 base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

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

Una sal puede prepararse fácilmente mezclando conjuntamente

disoluciones de los compuestos de la presente invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la disolución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármacos. Por tanto, ciertos derivados que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a o sobre el cuerpo, se convierten en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se designan como "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", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención por ciertos resios conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos" como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

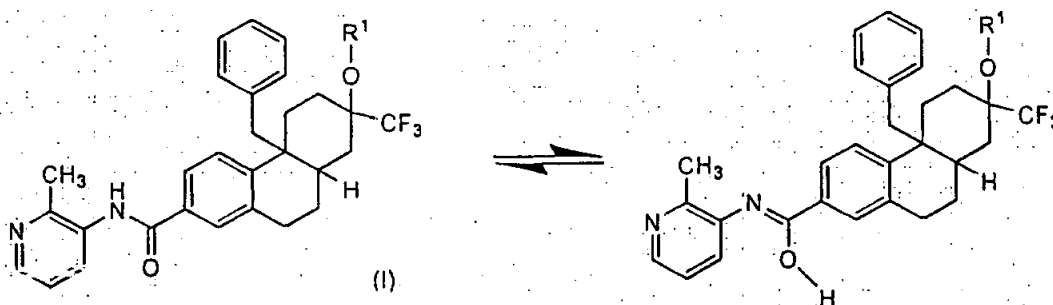
Algunos ejemplos de dichos profármacos incluyen:

- (i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter de los mismos, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno por alcanoil C₁-C₆-oximetilo; y
- (ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amina

secundaria, una amida de la misma, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno por alcanoílo C₁-C₁₀.

Finalmente, ciertos compuestos de la presente invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de la presente invención. Por ejemplo, ciertos compuestos de fórmula I o II podrían considerarse como un profármaco de otros compuestos comprendidos por las fórmulas I o II.

Todos los isómeros, tales como estereoisómeros, isómeros geométricos (cis/trans o Z/E) y formas tautoméricas de los compuestos o sales, están incluidos en el alcance de la presente invención, incluyendo 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 I y un tautómero.



Se incluyen también sales de adición de ácido o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La presente invención incluye compuestos marcados isotópicamente de

gl

la invención en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

- 5 Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado
- 10 anteriormente.

Para el tratamiento de las afecciones designadas a continuación, pueden administrarse los compuestos de la presente invención. Podrían utilizarse también sales de los compuestos de la presente invención.

C. Composiciones

- 15 Los compuestos o sales de la presente invención podrían ser parte de una composición. Las composiciones pueden incluir también uno o más compuestos o sales de la presente invención. La composición puede incluir también un exceso enantiomérico de uno o más compuestos de la presente invención. Pueden incluirse otras sustancias farmacológicamente activas y
- 20 portadores en la composición.

Una realización es una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo. Otra realización es una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y un portador.

- Por ejemplo, el portador puede ser un excipiente. La elección del
- 25 excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de

administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

La composición puede ser un sólido, un líquido o ambos, y puede formularse con el compuesto en forma de 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 pueden acoplarse con polímeros adecuados como portadores de medicamento orientables.

D. Procedimientos

10 La presente invención incluye un procedimiento de puesta en contacto de un receptor de glucocorticoides con un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención incluye también un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

Una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides incluye:

a) trastornos endocrinos tales como insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurante e hipercalcemia asociada al cáncer;

b) trastornos reumáticos tales como artritis psoriásica, 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 lupus sistémico eritematoso y carditis reumática aguda;
- d) afecciones dermatológicas tales como pénfigo, dermatitis vesicular herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-
5 Johnson), dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, psoriasis y dermatitis seborreica;
- e) estados alérgicos tales como alergias estacionales o perennes, rinitis alérgica, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero y reacciones de hipersensibilidad a medicamentos;
- 10 f) enfermedades y afecciones oftálmicas tales como úlceras corneales marginales alérgicas, herpes zóster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis y coroiditis posterior difusa, uveítis crónica, oftalmia simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis;
- 15 g) enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada y pneumonitis por aspiración;
- h) trastornos hematológicos tales como púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia secundaria, anemia hemolítica adquirida
20 (autoinmune), eritroblastopenia (anemia RBC) y anemia hipoplásica congénita (eritroide);
- i) enfermedades neoplásicas tales como leucemia y linfoma;
- j) estados edematosos tales como los que inducen la diuresis o emisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, de tipo idiopático o
25 el debido a lupus eritematoso;

k) enfermedades gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable;

l) afecciones misceláneas tales como meningitis tuberculosa y triquinosis; y

m) afecciones neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de médula espinal, depresión psicótica mayor y neuropatía periférica.

Una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides incluye también rechazo de trasplante (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células islote), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto frente al huésped, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus (lupus sistémico eritematoso), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o Sjorgen (ojo/boca secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida

como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermà, morfea, liquen plano, vitíligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmune, insuficiencia adenohipofisaria autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por
5 células T incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades
10 inflamatorias tales como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de Sézary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o un componente proliferativo tales como reestenosis, estenosis y arterosclerosis.

Una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides incluye también:

15 a) asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por perturbaciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores
20 ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgeno, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome sibilante del lactante y bronquiolitis;

25 b) broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica,

66

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 del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción progresiva irreversible de las vías respiratorias, síndrome de la insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia de otro medicamento y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a hipertensión pulmonar;

d) bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por *Staphylococcus* o *Streptococcus* y bronquitis vesicular, lesión pulmonar aguda; y

e) bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Otra realización incluye el uso de un compuesto o sal de la presente invención para uso en el tratamiento de 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 del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC

5 que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción progresiva irreversible de las vías respiratorias, síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto (SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia de otro medicamento y enfermedad

10 de las vías respiratorias que está asociada a hipertensión pulmonar; o asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por perturbaciones

15 patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgeno, asma inducida por el aire frío, asma laboral, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no

20 alérgica, asma incipiente, síndrome sibilante del lactante y bronquiolitis.

La presente invención incluye un procedimiento 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 procedimiento de tratamiento de

25 afecciones tales como asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria intestinal,

88

enfermedad de Alzheimer, depresión psicótica mayor, neuropatía, rechazo de transplante, 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.

- 5 La presente invención incluye un procedimiento de tratamiento de 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 autoinmune e inflamatoria crónica que produce articulaciones inflamadas, que eventualmente se hinchan, se vuelven dolorosas y experimentan degradación de cartílago, hueso y ligamentos de la articulación. Son resultado de la artritis reumatoide deformidad, inestabilidad y rigidez de la articulación y cicatrización en la articulación. Las articulaciones se deterioran a una velocidad altamente variable. Muchos factores, incluyendo la predisposición genética, pueden influir en el patrón de la enfermedad. La gente con artritis reumatoide puede tener un desarrollo leve, intensificaciones ocasionales con largos periodos de remisión sin enfermedad o una enfermedad progresiva constante, que puede ser lenta o rápida. La artritis reumatoide puede empezar súbitamente, inflamándose muchas articulaciones a la vez. Más a menudo, empieza suavemente, afectando gradualmente a diferentes articulaciones. Habitualmente, la inflamación es simétrica, afectando a articulaciones a ambos lados del cuerpo. Típicamente, las articulaciones pequeñas en los dedos de las manos, de los pies, manos, pies, muñecas, codos y tobillos se inflaman primero, seguidas de rodillas y caderas.

- 25 El dolor asociado a la artritis reumatoide es típicamente dolor de

89

articulación nociceptivo somático. Las muñecas inflamadas pueden pinzar un nervio y dar como resultado entumecimiento u hormigueo debido al síndrome del túnel carpiano. Pueden desarrollarse quistes detrás de las rodillas afectadas, que pueden romperse causando dolor e hinchazón de la parte inferior de las piernas.

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

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

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

La presente invención incluye un procedimiento de mitigación de los efectos secundarios asociados a la modulación de receptor de glucocorticoides que comprende administrar un compuesto de fórmula I a un sujeto.

La presente invención incluye un procedimiento de mitigación de los efectos secundarios asociados al tratamiento con prednisolona que comprende administrar un compuesto de fórmula I a un sujeto.

La presente invención comprende adicionalmente procedimientos de tratamiento de las afecciones, enfermedades y trastornos anteriormente

mencionados en un sujeto, o un sujeto susceptible de tener dicha afección, mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos o sales de la presente invención.

5 En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es tratamiento preventivo.

En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es tratamiento paliativo.

En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es tratamiento reconstituyente.

10 E. Dosificación y administración

Para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta, pueden evaluarse en los compuestos o sales de la invención sus propiedades biofarmacéuticas tales como solubilidad y estabilidad en disolución (con el pH) y permeabilidad.

15 Las dosis para los compuestos o sales de la invención están en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg para administración oral, y las dosis están en el intervalo de 2 mg o menos para administración inhalada. La dosis puede administrarse en dosis única o divididas y puede caer fuera del intervalo típico dado en la presente memoria.

20 Las dosificaciones están basadas 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.). El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyos pesos caigan fuera de
25 este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

91

Administración oral

Los compuestos de la invención y sales de los mismos pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto o sal entra en el tracto gastrointestinal, y/o

5 administración bucal, lingual o sublingual, mediante las que el compuesto o sal entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas

10 masticables (incluyendo rellenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizadores y parches bucales/mucoadhesivos. Adicionalmente, el compuesto o sales de la invención pueden administrarse en forma de una dispersión secada por pulverización.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más

20 agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquito.

Los compuestos de la invención y sales de los mismos pueden utilizarse también en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida

25 tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-

986 de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el medicamento 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 medicamento, los comprimidos contienen en general un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. 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 de dosificación.

Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades adhesivas 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 pueden contener también diluyentes tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos pueden comprender opcionalmente también agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio 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

93

comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

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

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

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de medicamento, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas con los fines de la invención en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14 de Verma y col. (2001).

Los intervalos de dosis para administración oral incluyen también de 0,1

gm

mg a 80 mg, de 15 mg a 80 mg y de 0,1 mg a 25 mg.

Administración parenteral

Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, a músculo o a un órgano interno. El ejemplo 2 podría administrarse a la corriente sanguínea. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para 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 de tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una disolución no acuosa estéril o una forma seca para utilizar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la presente invención y sales de los mismos utilizados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de

99

liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de una suspensión o un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que

5 proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con medicamento y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con medicamento.

Administración tópica

10 Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse también por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. El ejemplo 1 podría administrarse a la piel. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, ungüentos, polvos para pulverización, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas,

15 implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden utilizarse también liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, J. Pharm. Sci. 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de

20 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para

25 ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación

modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada.

Administración inhalada/intranasal

Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse también

5 por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solos, en forma de mezcla, por ejemplo en combinación seca con lactosa, o en forma de partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión, bomba,

10 pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo,

15 quitosán o ciclodextrina.

El envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene 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, solubilizar o prolongar la liberación del principio

20 activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, se microniza el producto farmacéutico a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación (típicamente, menos de 5 μm). Esto puede conseguirse

25 mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como molido a

chorro en espiral, molido a chorro en lecho fluidizado, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o
5 hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actuación tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma
10 monohidratada, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en disolución adecuada para uso en un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica puede comprender un compuesto de la presente
15 invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por
20 ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, se determina la unidad de dosificación mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para
25 administrar una dosis medida o "ráfaga", que puede administrarse en una dosis

única o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los intervalos de dosis para la administración inhalada se encuentran en el intervalo de 2 mg a menos ó 1 mg a menos.

Combinación

- 5 Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos tales como un medicamento. El compuesto de la presente invención o sal del mismo puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes que uno o más de otros agentes terapéuticos.
- 10 Por ejemplo, "en combinación" incluye: administración simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan conjuntamente en una forma de dosificación única que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo en dicho sujeto; administración sustancialmente simultánea de una
- 15 combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto necesitado de tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separadamente entre sí en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho sujeto, tras de lo cual se liberan dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo en dicho sujeto;
- 20 administración secuencial de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan separadamente entre sí en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho sujeto con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras de lo cual se liberan dichos
- 25 componentes sustancialmente en momentos diferentes en dicho sujeto; y

administración secuencial de dicha combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan conjuntamente en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de manera controlada, tras de lo cual se administran simultánea,
5 consecutiva y/o solapadamente al mismo tiempo y/o en momentos diferentes a dicho sujeto, en la que cada parte para administrarse por la misma o diferente vía.

Por ejemplo, los compuestos o sales de la presente invención pueden utilizarse en combinación, parcial o completa, además de otros
10 antiinflamatorios. Los antiinflamatorios adecuados incluyen ciclosporina, ácido zoledrónico, efalizumab, alefacept, etodolaco, lornoxicam, OM-89, valdecocixib, tocilizumab, abatacept, meloxicam, etanercept, nambumetona, rimexolona, 153Sm-EDTMP, prosorba, salicilato de imidazol, oprelvekina, ácido hialurónico, naproxeno, piroxicam, diacereína, lumericocixib, tacrolimús, aceclofenaco,
15 actarit, tenoxicam, rosiglitazona, deflazacort, adalimumab, leflunomida, risedronato de sodio, misoprostol y diclofenaco, SK-1306X, infliximab, anakinra, celecoxib, diclofenaco, etoricoxib y felbinaco, reumacón, golimumab, denosumab, ofatumumab, anticuerpo 10rT1, pelubiprofeno, licofelona, temsirolimús, eculizumab, iguratimod y prednisona. Otros antiinflamatorios
20 adecuados incluyen CP-481715, ABN-912, MLN-3897, HuMax-IL-15, RA-1, paclitaxel, Org-37663, Org-39141, AED-9056, AMG-108, fontolizumab, pegsunercept, pralnacasán, apilimod, GW-274150, AT-001, 681323 (GSK) K-832, R-1503, ocrelizumab, DE-096, Cpn10, THC+CBD (GW Pharma), 856553 (GSK), ReN-1869, inmunoglobulina, mm-093, amelubant, SCIO-469, ABT-874,
25 LenkoVAX, LY-2127399, TRU-105, KC-706, dipiridamol, amoxapinet y

100

dipiridamol, TAK-715, PG 760564, VX-702, prednisolona y dipiridamol, PMX-53, belimurab, prinaberel, CF-101, tgAAV-TNFR:Fc, R-788, prednisolona e ISRS, dexametasona, CP-690550 y PMI-001.

Un experto en la técnica apreciará también que, cuando se utilizan los
5 compuestos de la invención o sales de los mismos en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Por ejemplo, los compuestos o sales de la invención pueden combinarse con agentes que modulan una o más de las siguientes dianas: ciclooxigenasa 2
10 (prostaglandina endoperoxido sintasa 2), TNF-R (receptor de factor de necrosis tumoral de tipo 1), ciclooxigenasa (Cox 1 y 2, no específica), MAP cinasa p38 (no específica), receptor de IL-1 (de tipo I y II, no específico), 5-lipooxigenasa de araquidonato, receptor de glucocorticoides (GR), NF-kB, factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), receptor de quimiocina CCR1, receptor de leucotrieno B4
15 (no específico), PDE4 (fosfodiesterasa 4, no específica), receptor de IL-6, integrina (no específica), ADAM-17 (enzima convertora de TNF-alfa), ICE (convertasa de caspasa 1/interleucina 1-beta), enzimas de síntesis de prostaglandina (no específicas), receptor de sustancia P (receptor SPR/NK-1), receptor de prostanoide (no específico), proteína de adhesión celular vascular 1
20 (VCAM 1), MMP-13 (colagenasa 3), receptor de VEGF (no específico), receptor quimiotáctico de anafilatoxina C5A (C5AR), factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), purina nucleosido fosforilasa (PNP), interferón beta 1, MMP3 (estromelisinina 1), receptor de quimiocina CCR2, MMP2 (gelatinasa A), receptor de factor de necrosis tumoral 5 (CD40), antígeno CD44 (función de alojamiento
25 y sistema de grupo sanguíneo indio), receptor de quimiocina CCR5,

101

- prostaglandina E sintasa, receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma (PPAR-gamma), receptor de quimiocina CXCR4, catepsina S, tirosina cinasa de proto-oncogén LCK, receptor de quimiocina CXCR3, receptor de PDGF, FKBP (12 FK-506), CTLA-4 de la superfamilia de Ig, proteína cinasa C
- 5 (PKC, no específica), integrina alfa-V/beta-5, catepsina K, proteosoma de 26S, receptor de mineralocorticoides (MR), subunidad beta de I κ B (IKK BETA), receptor de factor activador de plaquetas (PAF-R), pirofosfato de farnesilo FPP sintetasa, receptor de quimiocina CXCR1, receptor de factor estimulante de colonia de macrófagos 1 (CSF-1R), receptor 1 de IL-18, receptor de adenosina
- 10 A3, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GMCSF), tirosina cinasa SYK, receptor de CRF (no específico), heterodímero de tubulina alfa/beta, tirosina cinasa (no específica), amiloide beta, factor estimulante de colonias de macrófago (MCSF), miembro 11 de la superfamilia de ligando de factor de necrosis tumoral (receptor activador de ligando del factor nuclear
- 15 kappa b), fosfolipasa (no específica), receptor de estrógeno (alfa/beta, no específico), MMP-9 (gelatinasa B), óxido nítrico sintasa (no específica), óxido nítrico sintasa inducible (no específica), antígeno de tumor celular p53, factor de crecimiento similar a insulina 1 (somatomedina C), complejo receptor nicotínico de acetilcolina, receptor opiáceo de tipo mu (MOR-1), IL-11, receptor
- 20 ERBB/EGF tirosina cinasa (no específico), receptor de histamina H2, dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV, CD26), topoisomerasa II, receptor de quimiocina CCR7, dihidrofolato reductasa bacteriana (no específica), beta-tubulina, ADN polimerasa (humana, cualquier composición de subunidades), receptor de quimiocina CCR4, receptor de quimiocina CCR3, canal de K⁺
- 25 (potasio) (no específico), proteína cinasa 14 activada por mitógeno (MAPK

102

14/P38-alfa), canales de calcio de tipo L (no específicos), receptor de quimiocina CCR6, PDE3 (fosfodiesterasa 3, no específica), cisteína proteasa (no específica), transportador de noradrenalina dependiente de sodio (NAT), MAP2 cinasa (MEK, no específica), RAF cinasa (no específica), factor 1 alfa
5 inducible por hipoxia, receptor de NMDA, receptor beta de estrógeno (ER-beta), ADN humano, receptor de colecistocinina de tipo B (CCKB), receptor de bradicinina B1 (BK1), purinoceptor P2X 7 (P2X7), receptor de adenosina A2, receptor cannabinoide 2 (CB2), receptor opiáceo Sigma, receptor cannabinoide 1 (CB1), receptor de quimiocina CXCR2, factor de complemento I (inactivador
10 de C3B/C4B), proteína cinasa B (RAC cinasa) (no específica), complejo de gamma-secretasa, CRTH2 (GPR44), gen asociado a p53 (MDM2 ubiquitina-proteína ligasa E3), receptor de VIP (no específico), receptor de IL-1 de tipo I, IL-6 (interferón beta 2), MMP (no específica), insulina, MMP-2/3/9, calcitonina/polipéptido relacionado con calcitonina alfa, lipooxigenasa (no
15 específica), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), trombina, receptor de andrógeno, MAP cinasa (no específica), globulina de unión a hormona sexual, quimiocina CCL2 (MCP1/MCAF), fosfolipasa A2, eritropoyetina (EPO), plasminógeno, bomba de protón gástrica (H⁺ K⁺ ATPasa), caspasa (no específica), receptor de FGF (no específico), receptor
20 activado por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR-alfa), receptor MIP1a (no específico), proteína de unión a calcio S100 (no específica), receptor de PGE (no específico), peptidilarginina desiminasa de tipo IV, complejo PDGF (a/b), beta-lactamasa y PBP (biosíntesis de pared celular), receptor opiáceo (no específico), enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE-1), activador de
25 plasminógeno de tipo urocinasa (UPA), fosfodiesterasa (PDE no específica),

103

receptor de progesterona (PR), receptor de 5HT (serotonina) (no específico), miembro 5 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando) (ligando CD40), timidilato sintasa, interacción integrina alfa-4-paxilina, integrina alfa-4 (VLA-4/CD49D), ERK1, glucosa fosfato isomerasa (factor de motilidad autocrino), receptor de dopamina (no específico), quimiocina CXCL12 (SDF-1), proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, integrina alfa-5/beta-1, transductor de señal y activador de la transcripción 3 (factor de respuesta en fase aguda), inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), receptor de vitamina D3 (VDR/receptor de 1,25-dihidroxitamina D3), complejo de aromatasa (P450arom y NADPH-citocromo P450 reductasa), proteína tirosina fosfatasa (no específica), 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, integrina beta-1 (subunidad beta de receptor de fibronectina), integrina beta-1/alfa-11, P-selectina (GMP140/proteína de membrana granular 140), proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP), H⁺/K⁺ ATPasa (no específica), canal de Na⁺ (sodio) (no específico), peroxidasa tiroidea, canal de sodio controlado por el voltaje cerebral alfa-1, receptor adrenérgico beta-2, BCL1 (ciclina D1), receptor de hormona tiroidea (no específico), receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR-2/FLK1), integrina alfa-V/beta-6, integrina alfa-V (subunidad alfa de receptor de vitronectina/CD51), SRC cinasa, pleiotrofina (factor de crecimiento de unión a heparina 8, factor de promoción del crecimiento de neurita 1), osteopontina (fosfoproteína secretada 1), receptor similar a Toll 4 (TLR4), receptor vainilloide (no específico), Pi3-cinasa (no específica), poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), receptor de PPAR (no específico), receptor beta-adrenérgico (no específico), miembro 1 de la subfamilia V de canal catiónico potencial receptor transitorio (TRPV1),

- topoisomerasa 1, receptor de histamina H1, cininógeno, IKK cinasa (no específica), proteína TAT de VIH, receptor similar a Toll 2, miembro 4 de la familia 22 de portadores de soluto (transportador de catión orgánico) (SLC22A4), receptor RXR (no específico), renina (angiotensinogenasa),
- 5 receptor de hormona liberadora de gonadotropina (GNRH-R), proteínas de unión a penicilina (peptidasas de pared celular), calmodulina, proteína cinasa activada por mitógeno 1 (MAPK1/ERK2), canal de calcio (no específico), agrecanasa (no específica), JNK cinasa (no específica), transtiretina (TTR), receptor CX3CR1, factor de coagulación III (factor tisular tromboplastina),
- 10 transportador de serotonina dependiente de sodio (5HTT), factor estimulante de colonias 1 (macrófagos), transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2/TGM2), receptor específico del producto final de la glicosilación avanzada, monoamina oxidasa (A y B, no específica), receptor de histamina (no específico), transportador de dopamina dependiente de sodio (DAT), trombopoyetina
- 15 (ligando de oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos), molécula de activación linfocítica de señalización, endopeptidasa neutra (NEP/neprilisina), receptor de endotelina 1 (ETA), tirosinasa, proteína cinasa activada por mitógeno 8 (MAPK8/JNK1), IAP (inhibidor de la apoptosis) no específico, fosfoinositida 3 cinasa, receptor
- 20 de prostaglandina F2-alfa (receptor de prostanoide FP), hormona de crecimiento humana, receptor de vasopresina (no específico), receptor de factor de crecimiento de mastocito/célula madre (C-KIT), CDK (no específica), D4/5HT1a (receptor de dopamina D4, receptor de serotonina 1a), receptor de angiopoyetina 1 (TIE-2) (TEK), receptor de estrógeno alfa (ER-alfa), receptor
- 25 de factor de crecimiento epidérmico, cinasa de adhesión focal (no específica),

105

receptor de benzodiacepina periférico (HPBS), oxitocinasa, fosfolipasa
 citosólica A2, endopeptidasa (no específica), receptor de FGF 1 FGFR1,
 receptor de neurocinina NK1/NK2, complejo de prolil-4-hidroxilasa, integrina
 alfa-5 (subunidad alfa de receptor de fibronectina/VLA-5/CD49E), receptor
 5 muscarínico de acetilcolina (no específico), proteína tirosina cinasa JAK3
 (cinasa JANUS 3), ornitina descarboxilasa odc1, receptor de 5HT3,
 adrenomedulina, homólogo de fosfatidilinositol 3-cinasa (gen mutado de ataxia-
 telangectasia/ATM), receptor de eritropoyetina, factor de crecimiento del tejido
 conectivo, RAC-alfa serina/treonina cinasa (proteína cinasa B), receptor de tipo
 10 Toll 9, óxido nítrico sintasa neuronal (NOS1), receptor opiáceo de tipo kappa
 (KOR-1), complejo de canal de Na⁺ cardíaco, receptor ERBB-2 proteína
 tirosina cinasa (receptor de superficie celular HER2 de tipo tirosina cinasa),
 receptor de trombina (PAR-1), PDE4B (fosfodiesterasa 4B específica de
 AMPc/HSPDE4B), polipéptido beta de factor de crecimiento derivado de
 15 plaquetas, proteína asociada a FKBP-rapamicina (FRAP, mTOR),
 trombomodulina, proteasa de VIH (retropepsina), PDE4D (fosfodiesterasa 4D
 específica de AMPc/HSPDE4D), adenosina cinasa, histona desacetilasa (no
 específica), receptor de prostaglandina E2 de subtipo EP4 (receptor de
 prostanoide EP4), cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 3
 20 (MAP2K3), MMP-12 (metaloelastasa), receptor de OX40, ubiquitina ligasa
 humana no específica, receptor de sulfonilurea (SUR1 (pancreático) y SUR2
 (cardíaco/músculo liso)), factor de coagulación X (factor de Stuart), proteína
 cinasa activada por MAP cinasa 2 (MAPKAPK-2), región constante de la
 cadena pesada de IgE, receptores de dopamina D2 + 5HT2A, receptor de 5-
 25 hidroxitriptamina 4 (5HT4), receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT1), 3A4 de

citocromo P450, ciclofilina de células T (ciclofilina A), receptor de neuromedina
 K (receptor NKR/NK-3), receptor de leucotrieno B4, tirosina cinasa Brutons
 (BTK), cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 6 (MAP2K6),
 endoglina, M1/D2/5HT2, transportador de noradrenalina dependiente de sodio
 5 + receptor de dopamina D4, cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 4
 (MAP2K4), proteína de choque térmico Hsp90 A/B, histidina descarboxilasa,
 miembro 5 de la familia 22 de portadores de soluto (transportador de catión
 orgánico) (SLC22A5), tirosina cinasa CSK, prolilendopeptidasa, receptor de
 cisteinil-leucotrieno (CYSLT1), receptor nuclear NURR1 (proteína de respuesta
 10 inmediata-temprana NOT), receptor de tipo Toll 3, receptor activado por
 proteinasa 2 (PAR-2), receptor de prostaciclina (receptor de prostanoide IP),
 inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, miembro 1 del clado F (antiplasmina
 alfa-2, factor derivado de epitelio pigmentado), receptor de polipéptido activador
 de adenilato ciclasa de pituitaria de tipo 1 (PACAP-R-1), miembro 10 de la
 15 superfamilia de factor de necrosis tumoral (ligando), C-MAF (forma corta),
 acetilcolinesterasa (ACHE), receptor adrenérgico alfa-1 (no específico), unión
 de Bz al receptor GABA A, receptor de lisoesfingolípido EDG-1, molécula de
 adhesión celular adresina mucosa 1 (MAdCam), receptor adrenérgico alfa-1L,
 receptor de factor de crecimiento de hepatocito (tirosina cinasa de proto-
 20 oncogén MET), receptor muscarínico de acetilcolina M3, MEK1, receptor de
 insulina, receptor de GABA (A+B, no específico), subunidad gamma catalítica
 de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3 cinasa gamma), proteína morfogenética ósea
 2 (BMP2), receptor de proteína tirosina cinasa SKY (TYRO3) (RSE), miembro 2
 de la familia del receptor del dominio de discoidina (DDR2), canal de potasio
 25 controlado por voltaje KV (no específico), esfingosina cinasa (no específica),

102

receptor de factor de crecimiento nervioso de alta afinidad (TRK-A), anhidrasas carbónicas (todas), receptor de trombopoyetina, factor de crecimiento endotelial vascular C, angiotensinógeno, miembro 1 de la subfamilia B (MDR/TAP) del módulo de unión a ATP (ABCB1) (P-glicoproteína de resistencia múltiple a
5 medicamentos (MDR1)), cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 7 (MAP2K7), receptor muscarínico de acetilcolina M1, transcriptasa inversa de VIH, PDE5A (fosfodiesterasa de unión a GMPc específica de GMPc 5A/HSPDE5A), receptor alfa-adrenérgico (no específico), inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína, carboxipeptidasa B2 (TAFI), colinesterasa
10 (no específica), receptor de bradicinina B2 (BK2), aldosa reductasa, factor de coagulación XI (precursor de tromboplastina plasmática), serina/treonina proteína cinasa P78, metionina aminopeptidasa 2, guanilato ciclasa soluble (no específica), proteína cinasa ribosómica S6, receptor de glutamato metabotrópico 1, proteína tirosina cinasa no receptor TYK2, receptor de
15 glutamato metabotrópico (no específico), receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3/FLT4), proteína cinasa activada por mitógeno 13 (MAPK13/P38 delta), proteína de activación de fibroblastos (seprasa), receptor del factor de liberación de corticotropina 1 (CRF1), proteína cinasa activada por mitógeno 11 (MAPK11/P38beta), componente 5 del complemento,
20 receptor de citocina FL (FLT3), receptor de AMPA (receptores de glutamato 1-4), receptor de factor de crecimiento nervioso, acil-CoA A, colesterol aciltransferasa 1 (ACAT 1), homólogo Smoothed de receptor de tipo Frizzled (SMO), receptor BONZO acoplado a proteína G (STRL33, CXCR6), proteínas IKCa, receptor TGF-beta de tipo II (TGFR-2), proteína vif de VIH, receptor 5-
25 hidroxitriptamina 2B (5HT2B), proteína de unión a ácido graso (no específica),

108

receptor de tipo Toll 7 (TLR7), grelina, antígeno CD36 (receptor de colágeno de tipo I, receptor de tromboespondina), cinasa de cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 3 (MAP3K3/MEKK3), receptor relacionado con FMLP 1 (FMLP-RI), esfingosina cinasa SPHK1, histidil-ARNt sintetasa, proteína cinasa

5 activada por mitógeno 9 (MAPK9/JNK2), receptor de P2X (no específico), caseína cinasa I (no específica), sulfotransferasas (no específicas), receptor nuclear ROR-alfa-1, catecol O-metiltransferasa (COMT), monoamina oxidasa A (MAOA), gamma-glutamyl hidrolasa, proteína cinasa C de tipo alfa (PKC-alfa), proteína cinasa activada por mitógeno 12 (MAPK12/ERK6/P38 gamma), canal

10 de calcio alfa-2-delta, complejo de factor tisular/factor VIIa, factor inhibidor de neutrófilo de anquilostoma, canal de potasio IKr, receptor de histamina H4 (JAR3) (PFI-13), receptor 5-hidroxitriptamina 2A (5HT2A), receptor de colecistocinina de tipo A (CCKA), 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, hormona liberadora de hormona de crecimiento, proteína alfa 7 de receptor

15 nicotínico de acetilcolina, receptor 5HT2 (no específico), isoforma 1 del intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE1), receptor de sustancia K (receptor SKR/NK-2), receptor 5-hidroxitriptamina 1D (5HT1D), receptores 5HT1B/1D, sucrasa-isomaltasa, receptor adrenérgico beta-3, receptor de péptido relacionado con el gen de calcitonina (GGRP) de tipo 1, cinasa dependiente de

20 ciclina 4 (CDK4), receptor adrenérgico alfa-1A, receptor ADP de plaquetas P2Y12, cinasa de cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno (MAP3K5) (MEKK5), regulador de la señalización de proteína G 2, cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK), pirofosfatasa inorgánica (PPasa), tirosina cinasa ITK/TSK, RAR gamma, proteína tirosina cinasa AXL (receptor UFO,

25 GAS6), cinasa similar al receptor de activina 1 (ALK-1), factor de transcripción

- relacionado con Runt 2, AMP desaminasa (no específica), receptor de quimiocina CCR8, receptor de quimiocina CCR11, receptor de nociceptina, receptor de factor de crecimiento similar a insulina I, receptor P2Y (no específico), proteína cinasa C de tipo teta (NPKC-teta), ADN-metiltransferasa
- 5 no específica, fosforilasa cinasa (no específica), receptor quimiotáctico de anafilatoxina C3A (C3AR), esfingosina cinasa 2 (SPHK2), caseína cinasa II no específica, fosfoglicerato cinasa 1, beta-1,4-galactosiltransferasa 2 UDP-Gal:betaGlcNAc (B4GALT2), miembro 5 de la familia 7 de portadores de soluto de *H. sapiens* (transportador de aminoácido catiónico, sistema y+) (SLC7A5),
- 10 MMP-17 (MT-MMP4), cadena alfa de caseína cinasa II (CK II), gen específico de la detención del crecimiento (GAS6), proteína cinasa activada por MAP cinasa 3 (MAPKAPK-3), proteína cinasa activada por mitógeno y estrés 1 (MSK1), prostaglandina D2 sintasa (21 kDa, cerebral), canal de K⁺ pancreático (no específico), receptor de TGF-beta de tipo I (TGFR-1/cinasa similar al
- 15 receptor de activina 5/ALK-5), cinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2), ACAT (enzimas ACAT 1 y 2, no específicas), receptor opiáceo de tipo delta (DOR-1), receptor 5-hidroxitriptamina 6 (5HT6), receptor 5-hidroxitriptamina 1A (5HT1A), receptor 5HT1 (no específico), receptor de hormona de crecimiento, PDE7 (fosfodiesterasa 7, no específica), receptor de IgE (R1 y R2, no específico),
- 20 cinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), complejo de farnesil-proteína transferasa, receptor de prostaglandina D2 (receptor prostanoide DP), componente C1S del complemento, histona desacetilasa 5, precursor del homólogo 1 de Dickkopf, purinoceptor P2X 4 (P2X4), receptor de LBD oxidada similar a lectina (LOX-1), epóxido hidrolasa 2 (óxido de trans-estireno hidrolasa)
- 25 (epóxido hidrolasa soluble) (sEH), dihidropicolinato sintasa (dhdps) (DapA),

110

complejo CaM cinasa II, LXR alfa/beta (LXR no específico), segundo activador de caspasa derivado de mitocondria, cinasa ligada a integrina (ILK), cinasa de adhesión focal 2 (FADK2), receptor de adenosina A2B, proteína cinasa similar a WEE1, cinasa de control (CHK2), proteína SecA bacteriana, receptor nicotínico de acetilcolina proteína beta-2, cinasa de cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 1 (MAP3K1/MEKK1), proteína cinasa C de tipo Z (NPKC-zeta), PDK1 (proteína cinasa dependiente (LXR no sepec de fosfoinositida 1), receptor 5-hidroxitriptamina 5A (5HT5A), esteroide 5-alfa-reductasa, cinasa de cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno 8 (MAP3K8/COT), proteína tirosina fosfatasa 1B, purinoceptor P2Y 1 (P2Y1), receptor alfa-adrenérgico 1D, caseína cinasa I épsilon (CKI-épsilon), receptor 5-hidroxitriptamina 7 (5HT7), factor de coagulación VII (eptacog alfa), piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK, no específica), PDE7A (fosfodiesterasa 7A específica de AMPc/HSPDE7A), receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1R), subunidad p3 de ARN polimerasa de la gripe (endonucleasa pb2), proteasa vírica (no específica), topoisomerasa IV, receptor de hormona paratiroidea (receptor PTH2), proteína cinasa C de tipo beta-1 (PKC-beta-1), dopamina beta hidroxilasa, proteína cinasa asociada a galactosiltransferasa P58/GTA, proteína presináptica SAP97, inhibidor de la apoptosis sinovial 1, sinoviolina (SYVN1) (HRD1) (HRD-1), escualeno epoxidasa (ERG1), proteína cinasa C de tipo épsilon (NPKC-épsilon), receptor de factor de liberación de corticotropina 2 (CRF2), canal de potasio activado por calcio de conductancia intermedia (IK1), nucleósido difosfato cinasa A (NDKA) (NM23-H1), cinasa asociada a receptor de interleucina-1 4 (IRAK-4), glicógeno sintasa cinasa-3 alfa (GSK-3 alfa), miembro 2 de la familia 22 de portadores de soluto

(transportador de catión orgánico) (SLC22A2), piruvato deshidrogenasa cinasa 1 (PDK1), PAK-alfa cinasa (PAK-1), proteínas humanas 14-3-3, isoleucil-ARNt sintetasa, prenilcisteína carboximetiltransferasa (PCCMT), CKLF1 y NAALADasa II.

- 5 Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse adicionalmente en combinación con un o más agentes tales como ISRS, inhibidores de metaloproteinasa de matriz (MMP), inhibidores de agrecanasa, inhibidores de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), inhibidores de la expresión o actividad del factor de crecimiento similar a insulina (IGF), inhibidores de la
- 10 expresión o actividad del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), inhibidores de la expresión o actividad de CD44, inhibidores de la expresión o actividad de interleucina (IL), inhibidores de la expresión o actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inhibidores de la expresión o actividad de la proteína 6 inducible por factor de necrosis tumoral (TSG-6), inhibidores de la
- 15 expresión o actividad de la bikunina, inhibidores de beta-secretasa (BACE), inhibidores de PACE-4, inhibición de la expresión o actividad del receptor nuclear rev-ErbA alfa (NR1D1), inhibición de la expresión o actividad del receptor acoplado a proteína G de esfongolípido de diferenciación endotelial 1 (EDG-1), inhibición de la expresión o actividad del receptor activado por
- 20 proteinasa (PAR), inhibición de la expresión o actividad de la proteína sensible a ácido retinoico derivada de cartilago (CD-RAP), inhibidores de proteína cinasa C zeta (PKCz), inhibición de la expresión o actividad de resistina, inhibición de una desintegrina y metaloproteinasa 8 (ADAM8), inhibición de la expresión o actividad del subcomponente s del componente 1 del complemento
- 25 (C1s), inhibición de la expresión o actividad del receptor similar a formilpeptido

1 (FPRL1).

Los ejemplos adicionales de agentes útiles en combinación con compuestos o sales de la invención incluyen inhibidores de MMP-2, 3, 9 ó 13, inhibidores de agrecanasa 1 ó 2, inhibidores de la expresión o actividad de IGF-1 ó 2, inhibidores de la expresión o actividad de FGF-2, 18 ó 9 e inhibidores de la expresión o actividad de IL-1, 4 ó 6.

Los ejemplos adicionales de agentes útiles en combinación con compuestos o sales de la invención incluyen anticuerpos de IGF-1 ó 2, antagonistas de receptor FGF-2 ó 3, anticuerpos de CD44, anticuerpos de IL-1, 4 ó 6, anticuerpos de TNF-alfa, anticuerpos de TSG-6, anticuerpos de bikunina, antagonistas de NR1D1, antagonistas de EDG-1, antagonistas de PAR, anticuerpos de CD-RAP, anticuerpos de resistina, anticuerpos de C1s y anticuerpos de FPRL1.

Los ejemplos adicionales de compuestos que pueden administrarse con los compuestos o sales de la presente invención incluyen: inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (COX-2) tales como celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib; analgésicos opiáceos tales como morfina, hidromorfona, oximorfona, fentanilo, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, tramadol y naibuina; medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, diclofenaco, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, nepafenaco y acetaminofeno; inhibidores de fosfodiesterasa V (PDE V) tales como sildenafil; ligandos de alfa-2-delta tales como gabapentina y pregabalina; y anestésicos locales tales como benzocaína, lidocaína, ropivacaína, mentol, alcanfor y salicilato de metilo.

Los ejemplos de otros tipos de compuestos y clases de compuestos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos o sales de la presente invención incluyen: analgésicos, sedantes barbitúricos; benzodiacepinas; antagonistas de histamina H_1 que tienen acción sedante; sedantes; relajantes de músculo esquelético; antagonistas de receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA); alfa-adrenérgicos; antidepresivos tricíclicos; anticonvulsivos tales como carbamazepina; antagonistas de taquicinia (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 o NK-1; antagonistas muscarínicos; neurolépticos; agonistas o antagonistas de receptor vainilloide; beta-adrenérgicos; corticosteroides; agonistas o antagonistas de receptor de serotonina (5-HT) tales como antagonistas de receptor 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A} y 5-HT₃; analgésicos colinérgicos (nicotínicos); cannabinoides; antagonistas de receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1); inhibidores de la recaptación de serotonina tales como sertralina; inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) tales como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina; inhibidores duales de la recaptación de serotonina-noradrenalina tales como duloxetina; inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tales como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-

114

clorobencilamino)etil]fenil}tiofeno-2-carboxamidina y disulfuro de guanidinoetilo; inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de prostaglandina E₂ de subtipo 4 (EP4) tales como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico; antagonistas de leucotrieno B₄ tales como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxicroman-7-il)ciclopentanocarboxílico; inhibidores de 5-lipooxigenasa y bloqueantes de canal de sodio.

Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen también analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno de sodio, ibuprofeno, tramadol, trazodona, ciclobenzaprina, aspirina, celecoxib, valdecoxib, indometacina y otros AINE; antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, antidepresivos tales como amitriptilina, imipramina, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, sertralina y paroxetina; relajantes musculares tales como ciclobenzaprina y somníferos tales como zolpidem.

La combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen también analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno de sodio, ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib, indometacina y otros AINE; medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (MARME) tales como sulfasalazina o metotrexato; corticosteroides y bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF) tales como etanercept e infliximab.

Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen corticosteroides tópicos; análogos de vitamina D tales como

115

calcipotrieno, antralina, retinoides tópicos (concretamente, derivados de vitamina A) tales como acitretina y tazaroteno, propionato de clobetasol, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, hidroxiurea y medicamentos inmunomoduladores tales como alefacept, efalizumab y etanercept. El

5 tratamiento con fototerapia, incluyendo terapia con psoraleno ultravioleta A (psoraleno UVA o PUVA), terapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB) y fototerapia de combinación podría utilizarse con compuestos o sales de la presente invención y las combinaciones anteriormente mencionadas.

Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención

10 incluyen AINE tales como acetaminofeno, naproxeno de sodio, ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib e indometacina y corticosteroides tales como prednisona.

Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno de sodio,

15 ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib, indometacina y otros AINE; medicamentos antiinflamatorios; sulfasalazina, mesalamina, balsalazida y olsalazina; corticosteroides; prednisona; budesonida; medicamentos inmunosupresores tales como azatioprina, mercaptopurina, bloqueantes de TNF tales como infliximab y adalimumab, metotrexato y ciclosporina;

20 antibióticos tales como metronidazol y ciprofloxacina; antidiarreicos tales como loperamida; laxantes; medicamentos anticolinérgicos; antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, antidepresivos tales como amitriptilina, imipramina, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, sertralina y paroxetina; alosetrón y tegaserod.

25 Los compuestos o sales de la presente invención podrían administrarse

116

también con un agonista beta de larga acción.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos o sales de la invención incluyen inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP), antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₅ y LTE₄, antagonistas de receptor de histamina incluyendo antagonistas de H₁ y H₃, agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor α 1 y α 2 para uso descongestivo, antagonistas de receptor muscarínico de M₃ o agentes anticolinérgicos, inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5, teofilina, cromoglicato de sodio, inhibidores de COX tanto no selectivos como inhibidores selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE), glucocorticosteroides orales e inhalados, anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas, agonistas de β 2 incluyendo agonistas de β 2 de larga acción, inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4, antagonistas de receptor de cinina B₁ y B₂, agentes inmunosupresores, inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), antagonistas de receptor de taquicicina NK₁, NK₂ y NK₃, inhibidores de elastasa, agonistas de receptor de adenosina A_{2a}, inhibidores de urocinasa, compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D₂, moduladores de la ruta de NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK, moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como cinasa syk, o inhibidores de cinasa JAK, agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos y antibióticos.

Según la presente invención, los compuestos o sales de la invención pueden combinarse con:

117

Antagonistas de H3, antagonistas muscarínicos del receptor M3, inhibidores de PDE4, glucocorticosteroides, agonistas de receptor de adenosina A2a, agonistas de $\beta 2$, moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como cinasa syk o antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo

5 antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

Según la presente invención, los compuestos o sales de la invención pueden combinarse también con: glucocorticosteroides tales como glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona,

10 dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona y furoato de mometasona monohidratado; antagonistas muscarínicos del receptor M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular: sales de ipratropio tales como bromuro de ipratropio, sales de tiotropio tales como bromuro de tiotropio, sales de oxitropio tales como

15 bromuro de oxitropio, perenzepina y telenzepina, o agonistas de $\beta 2$ tales como agonistas de $\beta 2$ de larga acción incluyendo salmeterol, formoterol, QAB-149 y CHF-4226.

F. Uso en la preparación de una composición o medicamento

En una realización, la presente invención comprende procedimientos

20 para la preparación de una composición o medicamento que comprende los compuestos o sales de la presente invención para uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención en la preparación de una

25 composición o un medicamento para inflamación, afecciones relacionadas con

118

la inflamación, artritis reumatoide, dermatitis y enfermedad de Alzheimer.

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

G. Esquemas

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando los procedimientos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y procedimientos experimentales detallados a continuación. Las reacciones de
10 los procedimientos sintéticos de la presente memoria se llevan a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, siendo generalmente dichos disolventes adecuados cualquier disolvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las
15 temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la
20 protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., Wiley
25 & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora a la presente memoria como

referencia en su totalidad.

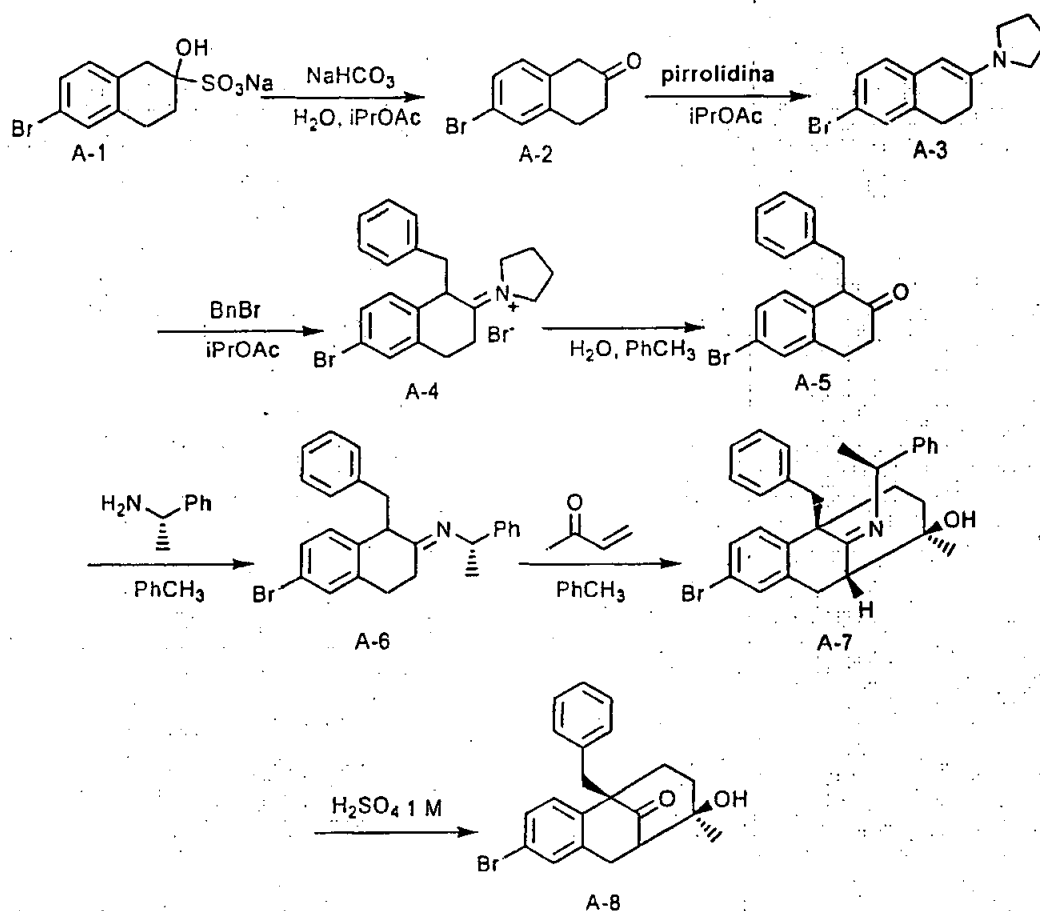
Las reacciones pueden controlarse según cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Los materiales de partida utilizados en la presente memoria están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos sintéticos rutinarios.

Los esquemas sintéticos generales se presentan con fines de ilustración y no se pretende que sean limitantes.

ESQUEMA A

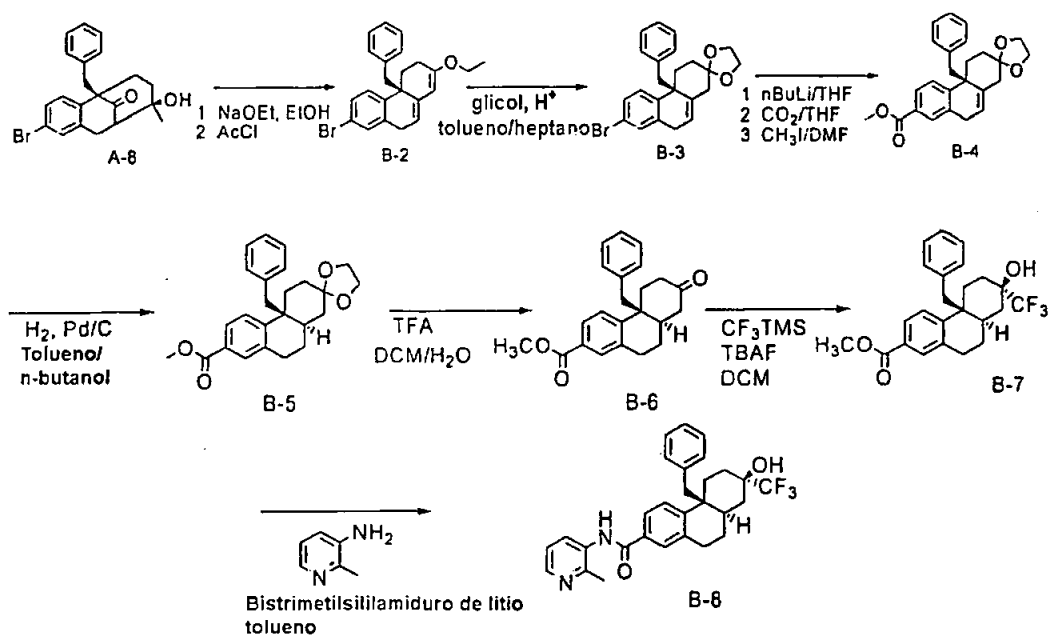
120



Se preparó la 1(R)-bencil-5-bromo-9(S)-hidro-10(R)-hidroxi-10(R)-metiltriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-13-ona de fórmula A-8 utilizando el protocolo descrito en el esquema A, que se da a conocer en general en el documento WO 00/66522. Ph representa fenilo. Bn representa bencilo. El compuesto A-1 puede adquirirse (por ejemplo, Vous y Riverside, nº CAS 4133-35-1). El compuesto A-2 puede prepararse como se describe en Org. Syn. 1971, 51, 109-112.

ESQUEMA B

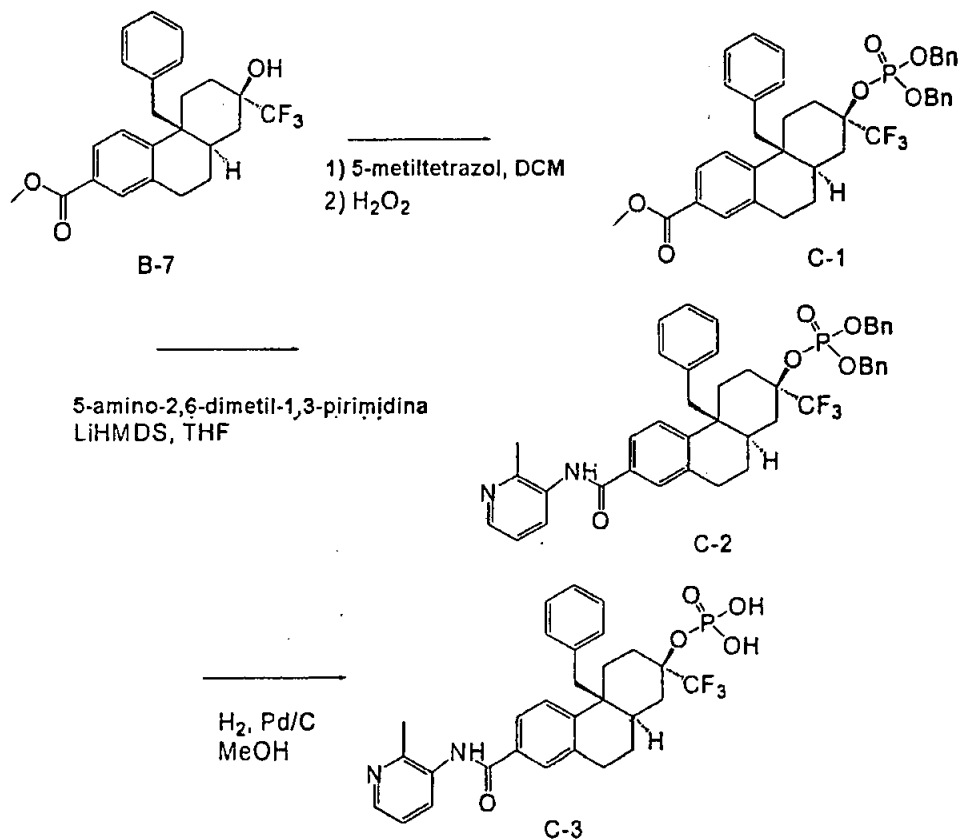
1215



Se preparó la (4βS,7R,8αR)-4β-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida como se describe en el esquema B.

ESQUEMA C

122

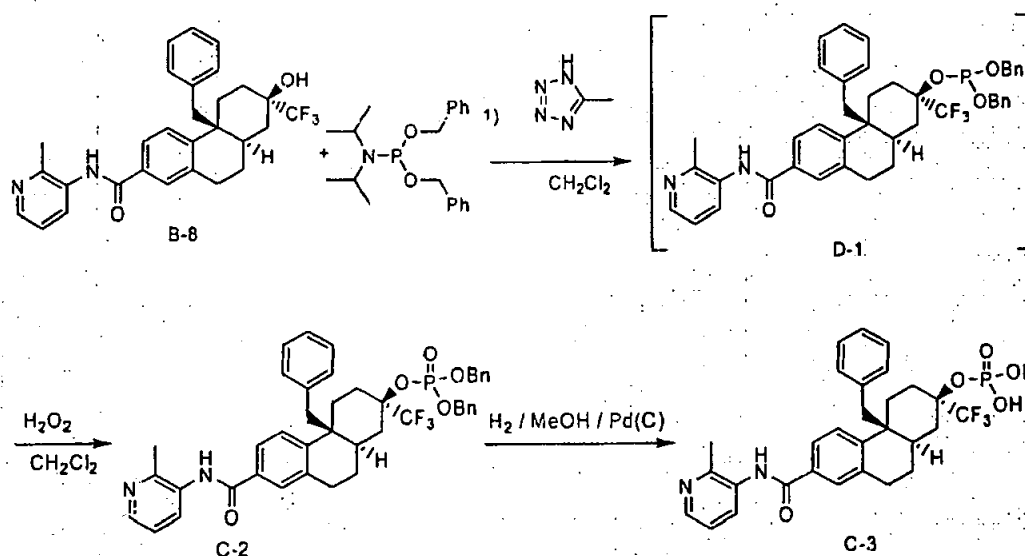


Se preparó el dihidrogenofosfato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahidro-

5 bencilo.

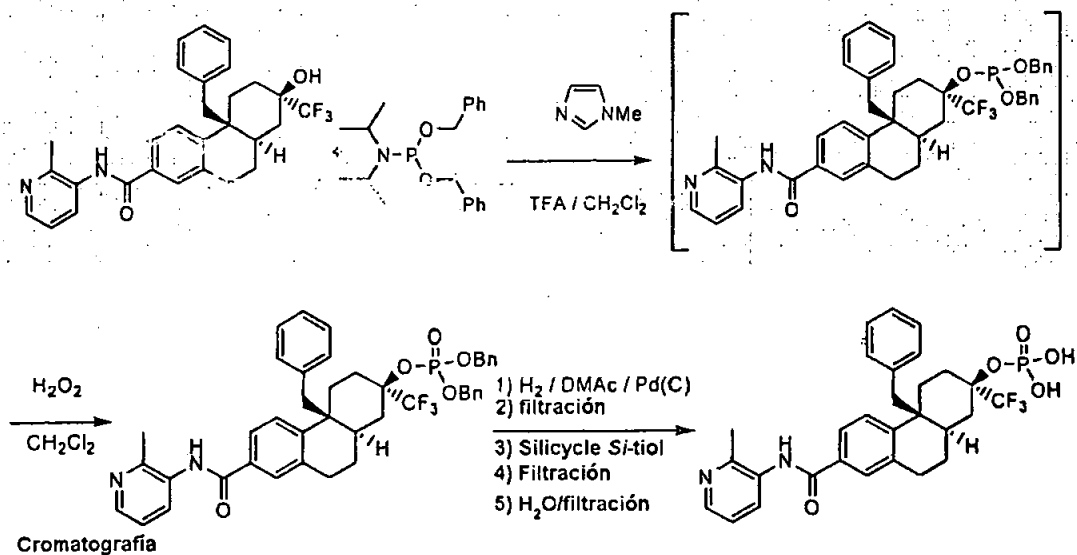
ESQUEMA D

23



Se preparó el dihidrogenofosfato de (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidro-fenantren-2-ilo de C-3 como se describe en el esquema D. Bn representa bencilo. Ph representa fenilo.

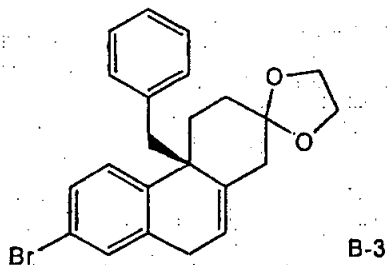
ESQUEMA E



129

Se añadió lentamente cloruro de acetilo (250 ml, 3,51 mol) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía cerca de -25°C . Después de completar la adición, se calentó la mezcla a 0°C y se mantuvo hasta que se consumió la enona intermedia. Se suspendió la mezcla en este punto. Se añadió etóxido de sodio en etanol al 21% (1,31 l, 3,51 mol) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura entre -5°C y 5°C . Si la mezcla no era básica, se añadió más etóxido de sodio. Se aumentó la temperatura de la mezcla a 25°C y después se diluyó con agua (5,9 l). Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua (3x). Se obtuvo el compuesto del título (440 g, 85% del área) en forma de un sólido
10 beis. 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 (c, 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).

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



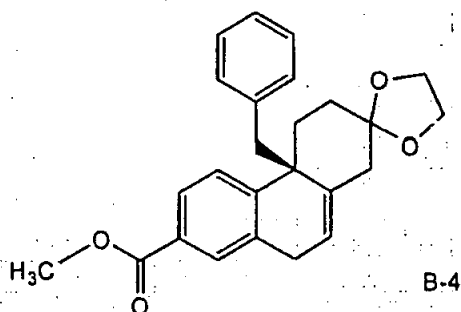
15

Se disolvió el (S)-4 α -bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4 α ,9-tetrahidrofenantreno (1.270 g, 3,2 mol, 85% del área, que puede prepararse como se describe en la preparación 1) en tolueno (6,45 l). Se añadieron etilenglicol (898 ml, 16,1 mol) y ácido p-toluenosulfónico (6,1 g, 0,03 mol) y se calentó a reflujo
20 la reacción. Se destiló el disolvente (1 l) de la mezcla y se reemplazó por tolueno reciente (1 l). Se repitió dos veces más este proceso de destilación. Se

125

- añadió más ácido p-toluenosulfónico (6,1 g) cada vez que se añadió tolueno reciente. Durante la reacción, se formaron dos intermedios (detectados por CL) a medida que el sustrato se convertía en producto. El punto final de la reacción era un punto de equilibrio entre los dos intermedios y el producto. Una vez se
- 5 alcanzó el punto final, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con NaOH 0,5 M (2 l). Se separaron rápidamente las fases y ambas eran oscuras con una pequeña interfase. Se lavó la mezcla con agua (2 l). Se separaron las fases muy lentamente. Se secó la mezcla mediante destilación azeotrópica. Se añadió metanol (4 l) a la mezcla y se destiló el disolvente (4 l)
- 10 de la mezcla. Se repitieron la adición de metanol y destilación de disolvente dos veces más. Se añadió metanol a la mezcla y apareció precipitación unos minutos después. Se añadió más metanol (4 l) a la mezcla y después se llevó a reflujo. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó el sólido con metanol enfriado (2 x 2 l). Se secó el sólido en una estufa
- 15 a vacío a 65°C. Se obtuvo el compuesto del título (882 g, 98% del área) en forma de un sólido beis. 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).
- 20 **Preparación 3: (S)-4 β -Bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4 β ,5,6,7,8,10-hexahidro-fenantreno-2-carboxilato de metilo**

126



Se disolvió el (S)-4α-bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4,4α,9-hexahidrofenantreno (719 g, 1,75 mol, que puede prepararse como se describe en la preparación 2) en tetrahidrofurano (7,19 l) y se enfrió a -70°C. Se añadió

5 n-butil-litio 1,6 M en hexano (2.270 ml, 2,27 mol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de -60°C. Se mantuvo la mezcla durante 15 minutos adicionales después de la adición. Se añadió dióxido de carbono (108 g, 2,45 mol) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Se mantuvo la mezcla durante 15 minutos adicionales después de la adición. Se

10 calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se destiló el disolvente (7 l) de la mezcla a presión atmosférica. Se añadió DMF (7 l) a la mezcla. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (152 ml, 2,45 mol) y se mantuvo la mezcla hasta que se completó la reacción (~1 hora). Se calentó la mezcla a 70°C y se destiló el disolvente reduciendo gradualmente la

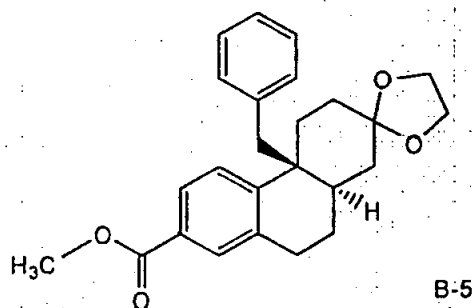
15 presión a 9,3 kPa. Una vez terminada la destilación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (6,5 l) a la mezcla para precipitar el producto. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua (3x). Se secó el sólido en el filtro. Se obtuvo el producto bruto (736 g, 74% del área) en forma de un sólido beis. Se purificó el producto mediante cromatografía. Se

20 recuperaron 463 g del producto mediante cromatografía. Se separó este

129

material del n-heptano (6.130 ml). Se recuperaron 394 g del compuesto del título. Se recuperaron otros 70 g del compuesto del título a partir de las aguas madre mediante 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: (4βS,8αR)-4β-Bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidro-fenantreno-2-carboxilato de metilo

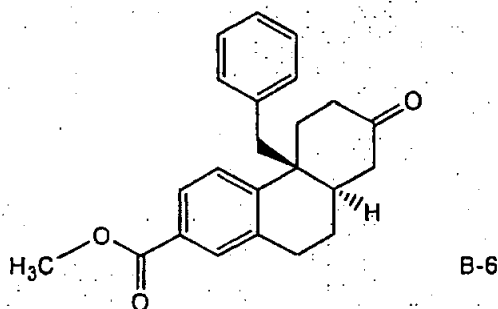


Se disolvió el (S)-4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (201 g, 0,515 mol, que puede prepararse como se describe en la preparación 3) y 50 ml de etilenglicol en tolueno (2,0 l) en un autoclave. Se añadió a esto 10 g de Pd/C al 5% (catalizador seco). Se selló después el autoclave y se purgó con nitrógeno (tres ciclos) seguido de hidrógeno (tres ciclos). Se procesó la reacción durante 18 horas a una presión de 551,6 kPa y una temperatura de 50°C. Análisis de HPLC para la terminación y selectividad: (la selectividad típica es de 95 a 5, trans a cis). Se filtró la suspensión a través de Celite® para retirar el catalizador y se concentró la disolución de tolueno a 50°C a vacío, aproximadamente a 200 ml. Todavía a 50°C, se añadió 1 l de 1-butanol y se calentó la disolución a 60°C

128

hasta transparencia. Tras enfriar, se aisló el compuesto del título sólido resultante mediante filtración a vacío (196 g, 97%; trans a cis 95,75 a 4,24). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,79 (s a, 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, 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, 64,5, 52,1, 40,5, 39,8, 38,3, 35,8, 31,6, 30,3, 27,9, 24,6.

10 **Preparación 5: (4βS,8αR)-4β-Bencil-7-oxo-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo**

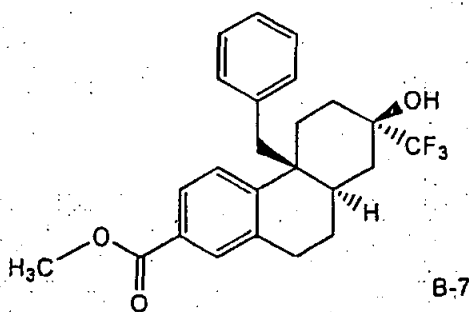


Se disolvió el (4βS,8αR)-4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (150 g, 382 mmol, que puede prepararse como se describe en la preparación 4) en diclorometano (630 ml). Se añadió agua (270 ml) con agitación, seguido de ácido trifluoroacético (73 ml, 1.150 mmol) mediante embudo de adición durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. Después de completar la adición, se calentó la reacción a 40°C durante 2 horas. La comprobación en proceso indicó una reacción incompleta con

mg

aproximadamente 9% (área porcentual) de material de partida. Se separaron las fases y se añadieron agua (270 ml) y ácido trifluoroacético (31 ml) recientes. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 1 hora. Se continuó este proceso hasta que se consumió el material de partida. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso al 5% (300 ml), agua (300 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad, proporcionando 126,4 g del compuesto del título (que representa un 95% de rendimiento). RMN-¹H (DMSO) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,6 (d, J= 5,70 Hz, 2H), 6,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,04-1,48 (m, 11H).

10 **Preparación 6: (4βS,7R,8αR)-4β-Bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo**

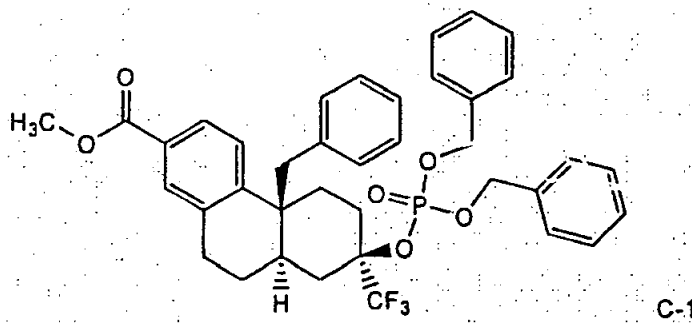


Se enfrió a -50°C el (4βS,8αR)-4β-bencil-7-oxo-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (118 g, 0,339 mol, que puede prepararse como se describe en la preparación 5) disuelto en diclorometano. Se volvió turbia la disolución. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en disolución de THF (3,4 ml, 0,003 mol) sin un cambio apreciable de la temperatura. Se añadió trifluorotrimetilsilano (79 ml, 0,51 mol) durante 20 minutos con un cambio de color a naranja brillante a rojo claro. Se mantuvo la

130

mezcla de reacción a -50°C durante aproximadamente 2 horas y después se dejó calentar hasta 0°C . Se añadió muy lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (340 ml, 0,34 mol) a 0°C a la mezcla de reacción durante 45 minutos. Se observó una exotermia con desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos y el análisis de HPLC indicó una desililación completa. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se lavó la fase orgánica con agua (1 l). Se concentró la fase orgánica y se sometió a cromatografía, produciendo 72 g, 51% del compuesto del título, con 32 g adicionales de producto impuro. RMN- ^1H (DMSO) δ ppm: 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,5 (dd, $J = 1,2, 6,6$ Hz, 2H), 6,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,09-1,21 (m, 13H).

Preparación 7: (4 β S,7R,8 α R)-4 β -Bencil-7-(bis(benciloxi)fosforiloxi)-7-(trifluorometil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo

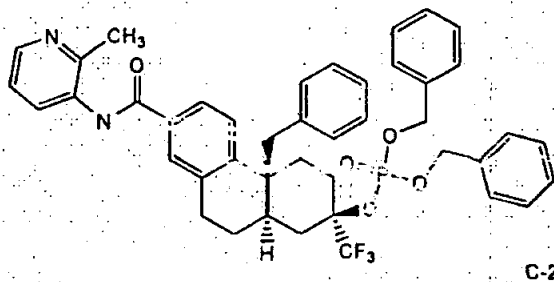


Se mezclaron conjuntamente (4 β S,7R,8 α R)-4 β -bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 11,9 mmol, que puede prepararse como en la preparación 6) y 5-metiltetrazol (3,6 g, 43,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura

131

ambiente. Se añadió dibencilfosforamidita (8,3 ml, 25,1 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se completó la reacción (1 hora). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml). Se agitó la reacción hasta que se completó la oxidación (30 minutos). Se separó la fase acuosa de la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con metabisulfito de sodio al 10% (50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice con 15% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo el compuesto del título purificado (8,41 g, 94% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que contenía 6% de acetato de etilo en peso. RMN-¹H (DMSO): δ 1,31 (t, 1H), 1,63-1,92 (m, 3H), 2,05-2,35 (m, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,75-3,16 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 5,13 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 12H), 7,71 (d, 1H).

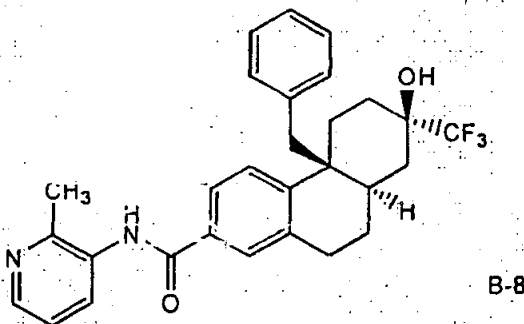
Preparación 8: (2*R*,4*αS*,10*α**R*)-4*α*-Bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahidrofenantreno-2-ilfosfato de dibencilo**



Se mezclaron conjuntamente (4*β**S*,7*R*,8*α**R*)-4*β*-bencil-7-(bis(benciloxi)fosforiloxi)-7-(trifluorometil)-4*β*,5,6,7,8,8*α*,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (7,9 g, 11,6 mmol, que puede prepararse como en la preparación 7) y 3-amino-2-picolina (1,3 g, 12,2 mmol)

en tetrahidrofurano (80 ml), y se enfrió a 0°C. Se añadió la disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en tetrahidrofurano (24 ml, 24,4 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice con 70% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo el compuesto del título purificado (6,79 g, 68% de rendimiento) en forma de una goma amarilla que contenía 6% de acetato de etilo en peso. RMN-¹H (DMSO): δ 1,33 (t, 1H), 1,66-1,93 (m, 3H), 2,08-2,34 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (d, 1H), 2,76-3,19 (m, 4H), 5,14 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,20-7,53 (m, 12H), 7,71 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,93 (s, 1H).

Ejemplo 1: (4βS,7R,8αR)-4β-Bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

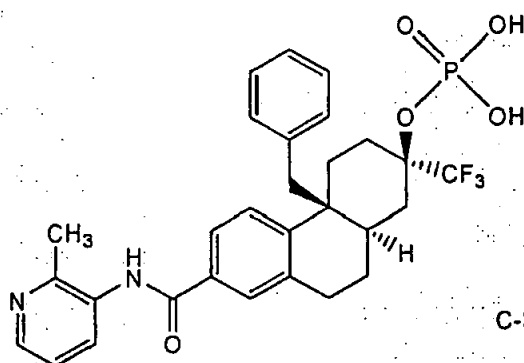


Se disolvieron (4βS,7R,8αR)-4β-bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de metilo (10 g, 23,9 mmol, que puede prepararse como se describe en la preparación 6) y 3-amino-

133

2-picolina (2,71 g, 25,1 mmol) en tolueno (200 ml). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en tetrahidrofurano (74,1 ml, 74,1 mmol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 35°C. Hubo una ligera exotermia y precipitó un sólido durante la adición. Se mantuvo la
5 mezcla durante 30 minutos adicionales después de la adición. Se añadió agua (250 ml) a la mezcla. Hubo una ligera exotermia y se disolvió el sólido. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla para asegurar que el producto no precipitara. Se detuvo la agitación para dejar que se separaran las fases. Se retiró la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua (250 ml). Se destiló el
10 disolvente (230 ml) a presión atmosférica de la fase orgánica. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con tolueno (2 veces), seguido de heptano (2 veces). Se secó el sólido en una estufa a vacío a 70°C. Se obtuvo el compuesto del título del presente ejemplo (10 g) en forma de un sólido beis. RMN-¹H (DMSO) δ ppm: 1,32 (m, 1H), 1,82
15 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,08 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,59 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 9,91 (s, 1H).

Ejemplo 2: Dihidrogenofosfato de (2*R*,4*αS*,10*αR*)-4*α*-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-
20 octahidrofenantren-2-ilo



- Se disolvió el (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*α*-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahidrofenantren-2-il fosfato de dibencilo (6 g, 7,9 mmol, que puede prepararse como se describe en la preparación 8)
- 5 en metanol (120 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5% (63% de agua) (1,3 g, 0,4 mmol) a la mezcla. Se trató la mezcla con hidrógeno (344,7 kPa) a temperatura ambiente. La reacción se paró con un 12% del intermedio monobencilico restante. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®. Se añadió catalizador reciente (1,3 g) a la disolución y se volvió a
- 10 someter a condiciones de hidrogenación. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró la disolución aproximadamente a 60 ml mediante destilación y no utilizando un rotavapor. Durante la destilación, precipitó un sólido blanco. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con metanol. Se
- 15 secó el sólido en una estufa a vacío a 70°C. Se obtuvo el compuesto del presente ejemplo (3,36 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido blanco que tenía una pureza por CL de 98% del área. RMN-¹H (DMSO): δ 1,33 (t, 1H), 1,69-1,98 (m, 3H), 2,07-2,29 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61-2,80 (m, 2H), 2,93-3,19 (m, 3H), 3,30 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,29 (dd,

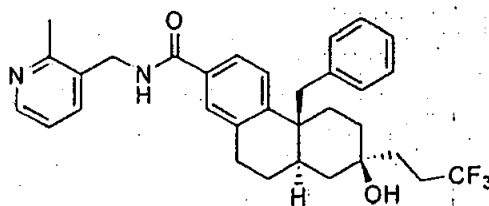
V5

1H), 7,48 (dd, 1H), 7,75 (dd, 2H), 8,33 (dd, 1H), 9,96 (s, 1H).

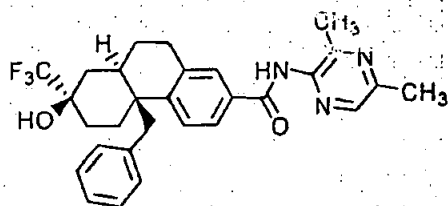
I. DATOS BIOLÓGICOS

Para las siguientes descripciones, los compuestos comparativos son compuestos tricíclicos (véase, por ejemplo, el documento WO 2000/66522). Se prepararon el ejemplo y los compuestos comparativos en Pfizer. Se utilizó prednisolona como compuesto comparativo clínicamente relevante (P-6004, Sigma-Aldrich, St. Louis).

El compuesto comparativo A es (4βS,7S,8αR)-4β-bencil-7-hidroxi-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

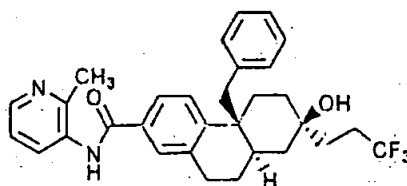


El compuesto comparativo B es (4βS,7R,8αR)-4β-bencil-N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

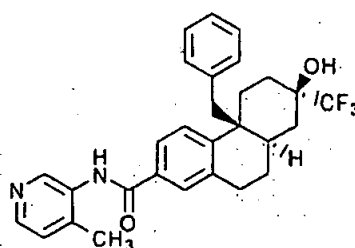


15

El compuesto comparativo C es (4βS,7S,8αR)-4β-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

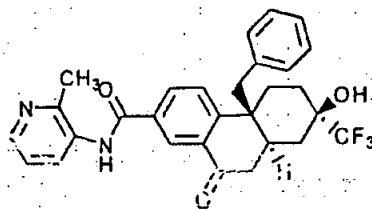


El compuesto comparativo D es (4βS,7R,8αR)-4β-bencil-7-hidroxi-N-(4-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:



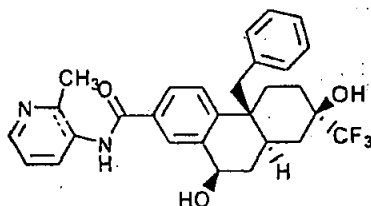
5

El compuesto comparativo E es (4βS,7R,8αS)-4β-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

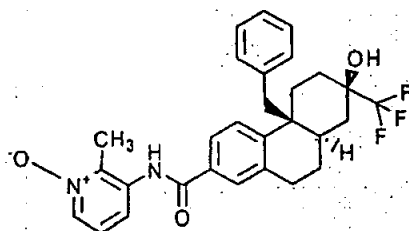


10

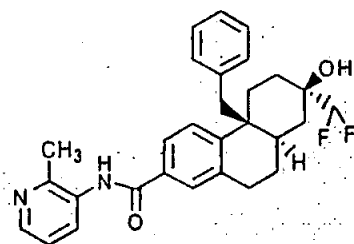
El compuesto comparativo F es (4βS,7R,8αR,10R)-4β-bencil-7,10-dihidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:



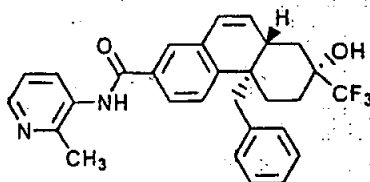
El compuesto comparativo G es:



El compuesto comparativo H es (4 β S,7R,8 α R)-4 β -bencil-7-
5 (difluorometil)-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-
octahidrofenantreno-2-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

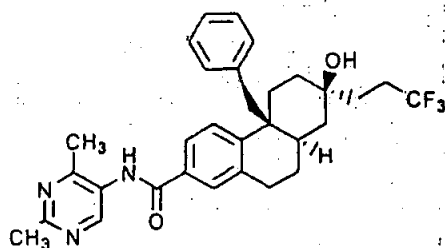


El compuesto comparativo I es (4 β S,7R,8 α S)-4 β -bencil-7-hidroxi-N-(2-
metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4 β ,5,6,7,8,8 α -hexahidrofenantreno-2-
10 carboxamida, que tiene la siguiente estructura:

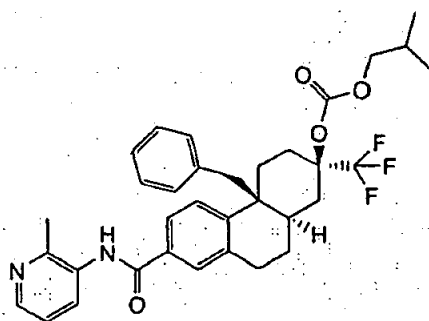


138

El compuesto comparativo J es (4 β S,7S,8 α R)-4 β -bencil-N-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-7-hidroxi-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



- 5 El compuesto comparativo K es carbonato de (2R,4 α S,10 α R)-4 α -bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -octahidrofenantren-2-il isobutilo, que tiene la siguiente estructura:



Conversión del ejemplo 2 en el ejemplo 1

- 10 La monocapa de células Caco-2 es un modelo de cultivo de tejido *in vitro* del epitelio intestinal. Estas células son de origen colónico humano y se vuelven enterocitos polarizados totalmente diferenciados a las 2-3 semanas. Una vez diferenciadas, estas células tienen conexiones estrechas y expresan diversos procesos bioquímicos tales como transportadores de flujo de salida
- 15 activos incluyendo P-glicoproteína (P-gp). Con este modelo, es posible determinar la permeabilidad aparente (P_{ap}) de un compuesto a través de la

139

monocapa de células Caco-2 polarizadas.

Se realiza un ensayo A→B con monocapas de células Caco-2 para determinar la P_{ap} del compuesto de la cámara A a la cámara B. Esta P_{ap} es representativa del transporte luminal (intestino) a seroso (sangre) del compuesto a través del epitelio intestinal que puede observarse durante la absorción intestinal.

El ejemplo 2 no atravesaba significativamente una monocapa de células Caco-2 (A→B, $P_{ap} = 1,15 \times 10^{-6}$ cm/s), mientras que la aplicación del ejemplo 2 al compartimento apical daba como resultado una elevación significativa del ejemplo 1 en ambos compartimentos apical y basolateral.

El dato indica un mecanismo que implica la desfosforilación del ejemplo 2 en el ejemplo 1 mediante fosfatasas alcalinas unidas a membrana localizadas en el epitelio intestinal, seguido de absorción del ejemplo 1 a través de la monocapa de células Caco-2 (A→B, $P_{ap} = 37,5 \times 10^{-6}$ cm/s).

La dosificación oral del ejemplo 2 (30 y 200 mg/kg) a ratas canuladas en la vena porta dio como resultado la detección del ejemplo 1, pero no del ejemplo 2, en muestras de plasma de vena porta durante un periodo de 4 horas. Estos resultados indicaban la aparición de hidrólisis de primera pasada intestinal del ejemplo 2 al ejemplo 1 y absorción intestinal selectiva del ejemplo 1.

El ejemplo 2 demuestra una solubilidad y disolución intrínseca potenciadas, que dan como resultado un perfil de absorción oral mejorado en ratas mediante una exposición (1,61 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) [frente a 0,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para el ejemplo 1]) y $C_{m\acute{a}x}$ (0,59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [frente a 0,13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para el ejemplo 1]) aumentadas, así como un tiempo reducido para la $C_{m\acute{a}x}$ (0,8 h [frente a 1,5 h

para el ejemplo 1)) en perros. La biodisponibilidad del ejemplo 2 mejoraba en comparación con el ejemplo 1 en ratas (F= 59% para el ejemplo 2; F= 17% para el ejemplo 1).

DATOS IN VITRO

Nombre	Cl ₅₀ de GRFP (nM)	Cl ₅₀ de IL-6 (nM)	% de inhibición de IL-6	Cl ₅₀ de TNFα (nM)	% de inhibición de TNFα
Sal HCl del ejemplo 1	1,31	0,400	76,9	92,1 (28,8) ^a	77,1 (62) ^a
Base libre del ejemplo 1		0,360	86,1		
Ejemplo 2	79,0 (42) ^a	60 (17) ^a	60,2 (80) ^a		
Compuesto comp. A	7,10	>36,4	59,9	>1.000	35
Compuesto comp. B	0,35	4	75,8		
Compuesto comp. C	1,22	1,1	82,6		
Compuesto comp. D	2,06	1,3	79,8		
Compuesto comp. E	1,18	1,1	79,7		

Compuesto comp. F	1,9	7	83,3		
Compuesto comp. G	2,13	2,1	85,1		
Compuesto comp. H	8,03	4,3	64,9		
Compuesto comp. I	9,12	2,8	67,5		
Compuesto comp. J	4,58	291	55		
Compuesto comp. K	895				
Prednisolona	0,526	4,2 (4,6) ^a	102 (100) ^a	14,9 (15,6) ^a	100

^aindica resultados adicionales que se encontraron

GRFP: Unión a receptor de glucocorticoides

- Se utiliza el ensayo de unión de ligando por polarización de fluorescencia a receptor de glucocorticoides (GRFP) para evaluar la unión directa de compuestos de ensayo a proteína glucocorticoide (GR) completa. Se adquieren los reactivos para este ensayo en Invitrogen en un kit de ensayo. Se utiliza un ligando de GR marcado fluorescente como marcador fluorescente, y los compuestos de ensayo compiten con el marcador fluorescente por la unión a GR. El cambio en el valor de polarización en presencia de los compuestos de ensayo es debido a la unión de los compuestos de ensayo a la GR, y se utiliza para determinar la CI_{50} y la afinidad de unión relativa de los compuestos de

MP

ensayo por la GR.

CI₅₀ y % de inhibición de IL-6

Se cultivaron células epiteliales pulmonares A549 humanas (American Type Culture Collection, Rockville, MD) en medio F-12K de Kaighn con penicilina-estreptomicina (10 U/ml) y suero fetal bovino termoinactivado al 10% (todos de Invitrogen, Grand Island, NY). Se sembraron células A549 a una densidad de 30.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante una noche a 37°C con 5% de CO₂. Se les retiró el suero a las células reemplazando el medio de crecimiento por medio F-12K de Kaighn exento de suero con penicilina-estreptomicina (10 U/ml) y, de nuevo, incubando durante una noche a 37°C y con 5% de CO₂. El tercer día, se reemplazó el medio por medio exento de suero reciente y se incubaron las células con o sin compuesto (el vehículo fue DMSO a 0,1% de concentración máxima) durante aproximadamente 1 hora, y después se estimularon con IL-1 β recombinante humana 1 ng/ml (R&D Systems, Minneápolis, MN) durante 20 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se recogieron los sobrenadantes celulares para la determinación de los niveles de IL-6 utilizando placas de 96 pocillos Single Spot de MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) según las instrucciones del fabricante. Se leyeron las placas con un MSD Sector Imager 6000. Se utilizó prednisolona (1 μ M) como inhibidor máximo y se definió como control de 100% de inhibición. Se utilizó vehículo para definir el control de 0% de inhibición. Se calculó la inhibición porcentual para cada concentración de compuesto, respecto a estos controles, utilizando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Se generaron los valores de CI₅₀ utilizando el software de análisis de datos GraFit 5.0 (Erithacus Software Ltd., Surrey, R.U.).

143

CI₅₀ y % de inhibición de TNF α

Se cultivaron células premonocíticas U937 humanas (American Type Culture Collection, Rockville, MD) en RPMI 1640 con glutamina (2 mM), penicilina-estreptomicina (10 U/ml) y suero fetal bovino termoinactivado al 10% (todos de Invitrogen, Grand Island, NY). Se diferenciaron las células en un fenotipo monocito/macrófago con 12-miristato 13-acetato de forbol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 20 ng/ml, durante una noche. Se centrifugaron después las células, se aspiró el medio, se resuspendieron las células en un volumen igual de medio RPMI 1640 reciente con glutamina y penicilina-estreptomicina y suero fetal bovino como se enumera anteriormente, y se incubaron durante 48 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Después de la recuperación, se rascaron las células, se contaron y se sembraron según el diseño experimental anterior para estimulación con LPS, como se describe a continuación.

Se diferenciaron células U937 y se sembraron a una densidad de 200.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Se incubaron las células con o sin compuesto (el vehículo fue DMSO a 1% de concentración máxima) durante aproximadamente 1 hora y después se estimularon con lipopolisacárido (LPS) 100 ng/ml, serotipo 0111:B4 de *E. coli* (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) durante 4 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se recogieron los sobrenadantes celulares para la determinación de los niveles de TNF α utilizando un ELISA de tipo sándwich propio. Se utilizaron anticuerpo monoclonal de TNF α de ratón anti-humano (clon 28401.111) y TNF α de cabra biotinilado anti-humano (R&D Systems, Minneápolis, MN) como anticuerpos de captura y detección, respectivamente. Se utilizaron estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) (R&D Systems, Minneápolis, MN) y K-Blue Substrate/Red Stop (Neogen,

my

Lexington, KY) como sistema de detección. Se midió la absorbancia a 650 nm. Se interpolaron las concentraciones de TNF α a partir de una curva patrón de proteína recombinante TNF α humana (R&D Systems, Minneapolis, MN) utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros del software de análisis de datos Magellan 4.11 (Tecan, Durham, NC). Se utilizó prednisolona (1 μ M) como inhibidor máximo que se definió como 100% de control de inhibición. Se utilizó vehículo para definir el 0% de control de inhibición. Se calculó la inhibición porcentual para cada concentración de compuesto, respecto a estos controles, utilizando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Se generaron los valores de CI₅₀ utilizando el software de análisis de datos para ajuste de curva V4.R7.MO de LabStats (Pfizer Sandwich Laboratories, R.U. y Tessella Support Services plc, Abingdon, R.U.).

SANGRE COMPLETA HUMANA EX VIVO

Este estudio compara la inhibición de la producción de IL-1 β , IFN γ , IL-6 y TNF- α en sangre completa humana estimulada con LPS *ex vivo* mediante los ligandos de receptor de glucocorticoides (GR) compuesto comparativo A, ejemplo 1 y prednisolona.

Se recogió sangre venosa de donantes humanos en forma de alícuotas de 10 ml en tubos que contenían heparina de sodio (BD Vacutainer de Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY). Se añadió sangre a placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo redondo de poliestireno estériles (Corning Costar) a 100 μ l/pocillo, omitiendo los pocillos exteriores. Se añadió medio (medio RPMI 1640 con L-glutamina, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) a la sangre en alícuotas de 90 μ l para un volumen total de 190 μ l. Se llenaron los pocillos exteriores con 200 μ l de medio. Se dispuso la sangre en un

MS

incubador humidificado a 37°C con 5% de CO₂ mientras se preparaban los compuestos (casi 60 minutos).

- Se prepararon los compuestos a partir de disoluciones madre 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich). Se diluyó en serie el compuesto madre
- 5 1/3 en DMSO (concretamente, 5 µl de compuesto + 10 µl de DMSO), seguido de dilución de cada dilución en serie 1/167 en disolución de vehículo (2% de DMSO, 30% de etanol (AAPER Alcohol and Chemical Company), y 68% de disolución salina tamponada con fosfato (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco sin cloruro de calcio sin cloruro de magnesio, Invitrogen
- 10 Corporation, Carlsbad, CA)). Se añadió compuesto o vehículo a la sangre en alícuotas de 10 µl por triplicado. La concentración final de cada prednisolona y ejemplo 1 en el ensayo estaba en el intervalo de 1.000 nM a 0,457 nM. Las concentraciones del compuesto comparativo A estaban en el intervalo de 3.000 nM a 1,4 nM. Las concentraciones finales de DMSO y etanol en el ensayo eran
- 15 de 0,1% y 1,5%. Se trituraron suavemente las muestras dos veces para mezclar y se reemplazaron en el incubador. Se diluyó 1/50 la disolución madre de LPS (serotipo 0111:B4 de *E. coli*, Sigma-Aldrich), almacenado en alícuotas de 100 µg/ml en RPMI a -20°C, en RPMI para preparar una disolución madre de trabajo. Después de 60 minutos de incubación, se añadieron 10 µl de la
- 20 disolución madre de trabajo de LPS preparada a la sangre hasta una concentración final de 100 ng/ml, omitiendo los pocillos para utilizar como control negativo. Se trituraron de nuevo suavemente las muestras y se incubaron las placas durante una noche durante 22 horas. Después de la incubación, se centrifugó la sangre a 1.500 x g durante 5 minutos y se retiró el
- 25 plasma para congelar a -20°C o ensayar la liberación de citocina.

mfb

Se midieron los niveles de proteína IL-1 β , IFN γ , IL-6 y TNF α utilizando kits de ensayo Meso Scale (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Se dejaron llegar a temperatura ambiente los reactivos. Se bloquearon las placas Meso Scale con 30 μ l de diluyente de ensayo de plasma/suero humano con agitación suave durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se lavaron las placas 3x con tampón de lavado (PBS, Invitrogen Corporation, con Tween-20 al 0,05%, Sigma-Aldrich). Se prepararon los calibradores para las curvas patrón en diluyente de ensayo de plasma/suero humano en forma de una dilución en serie 1/5 para conseguir concentraciones finales en el intervalo de 50.000 pg/ml a 3,2 pg/ml. Se añadieron muestras y calibradores a 20 μ l/pocillo, después se incubaron a temperatura ambiente con agitación suave durante 90 minutos. Se lavaron de nuevo las placas 3 veces con tampón de lavado. Se diluyó el anticuerpo de detección en diluyente de anticuerpo de plasma/suero humano a 1 μ g/ml y se añadió a la placa a 20 μ l/pocillo. Se incubaron las placas como anteriormente durante 60 minutos y se lavaron de nuevo. Se diluyó el tampón de lectura T (4x) 1:1 con H₂O mq a una concentración 2x y se añadieron 150 μ l a cada pocillo. Se analizaron las placas en un SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) generando valores de señal brutos.

Se verificó que los valores de muestra de IL-1 β , IFN γ , IL-6 y TNF α estuvieran dentro de las curvas patrón del calibrador. Se compararon los valores individuales con controles positivos y negativos (sangre tratada con vehículo con LPS y sangre tratada con vehículo sin LPS, respectivamente) generando el % de inhibición. Se promediaron valores por triplicado para cada donante. Se promediaron los valores para dos donantes (sólo se utilizó un donante para la IL-1 β) y se representaron gráficamente utilizando curvas de

ajuste de 4 parámetros en la aplicación GraFit 5.0.11.

Valores medios de inhibición de prednisolona

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)	IL-6 (% de inhibición)
1000	99,95181	93,85394	94,92022	62,08045
333,3333	99,7687	88,98186	92,93646	40,25956
111,1111	94,99872	62,38366	73,1561	11,68419
37,03704	63,51763	27,66996	37,74411	5,032463
12,34568	25,733	12,86882	33,55115	-0,41737
4,115226	5,164324	5,308603	20,98221	-0,23188
1,371742	10,85844	6,613491	15,1055	-0,94069
0,457247	4,925277	0,525846	9,64873	2,220454

Valores medios de inhibición del ejemplo 1

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)	IL-6 (% de inhibición)
1000	78,72981	38,06288	53,51043	8,053268
333,3333	73,47381	36,04024	57,75726	2,1505
111,1111	60,63503	27,35287	39,67173	0,943985
37,03704	51,01941	18,68644	38,24203	-0,82783
12,34568	26,70902	9,415215	21,54167	-0,36893
4,115226	-3,18296	-1,31222	11,20262	-1,06692
1,371742	19,77643	7,869405	22,38355	3,32595
0,457247	16,92723	8,956175	23,37486	-1,36819

Valores medios de inhibición del compuesto comparativo A

748

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)	IL-6 (% de inhibición)
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

DATOS IN VIVO

Nombre	mCIA terapéu- tica (dosis DE ₅₀)	mCIA terapéu- tica (dosis DE ₈₀)	Supresión de TNFα (dosis DE ₅₀)	Supresión de TNFα (dosis DE ₈₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₅₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₈₀)
Base libre del ej. 1	0,4	1,5	0,46	1,82	2,91	>10
C. comp. A			60		37	
C. comp. B	2,9	>10	1,64	2,91	2,39	>10
C. comp. C	2,0	>10	0,27	1,33	1,01	2,84
C. comp. D			1,47	>20	1,18	3,06
C. comp. E	0,5	2,6	0,14	1,18	0,17	1,71
C. comp. F	>10	>10	2,11	5,67	1,19	>10
C. comp. G	0,6	3,0	2,90	3,33	1,12	7,27
C. comp. H			0,23	0,72	0,51	1,46
C. comp. I	17,0	>20	0,73	5,45	5,20	>20
C. comp. J	3,0	>20	0,09	0,79	0,73	3,58
Prednisolona	1,1	5,5	0,90	2,10	1,00	6,80

El ejemplo 1 es un compuesto potente en modelos de enfermedad.

Artritis inducida por colágeno en ratón (mCIA)

- La artritis inducida por colágeno en ratón es un modelo preclínico
- 5 crónico de artritis reumatoide utilizado habitualmente en el que aparecen hinchazón de articulaciones y destrucción ósea después de inmunización con colágeno de tipo II. La reducción de la incidencia y gravedad de la enfermedad se ha mostrado anteriormente que es predictiva de modificación de la enfermedad y de mitigación de signos y síntomas, respectivamente, en el
- 10 ámbito médico.

VSO

En el modelo tradicional de mCIA, se inmunizaron ratones DBA/J macho con 50 µg de colágeno de pollo de tipo II (cCII) en coadyuvante completo de Freund, y después se reforzaron 21 días más tarde con 50 µg de cCII en coadyuvante incompleto de Freund. El tratamiento con compuesto se inició la mañana del refuerzo y continuó durante 56 días. Se midió la eficacia del tratamiento mediante la incidencia de la enfermedad (concretamente, el número de ratones que muestran cualquier signo de enfermedad) y la gravedad de la enfermedad, midiendo ambos dos veces por semana.

En el modelo de mCIA terapéutica, se sincronizaron la inducción de la incidencia y gravedad de la enfermedad mediante la estimulación con LPS. Se inmunizaron ratones DBA/J macho con 100 µg de colágeno bovino de tipo II (bCII) el día 0. Todos los ratones recibieron una inyección peritoneal de 20 µg de LPS el día 28 y se dejó desarrollar la enfermedad hasta el día 34. El día 34, todos los ratones tenían la enfermedad (incidencia: 100%) con una puntuación de gravedad media de 7. Se inició la dosificación de compuestos en el modo terapéutico el día 34, y continuó hasta el día 49. Se compararon diferentes tratamientos midiendo la reducción de la incidencia (concretamente, la resolución de la enfermedad) y la reducción de la gravedad del hinchamiento de pata con el tiempo.

Definición de las puntuaciones de gravedad de mCIA (puntuación máxima de 12/ratón)

151

Puntuación de la gravedad	Definición
1	Cualquier rojez o hinchazón de los dedos o la pata
2	Gran hinchazón de toda la pata o deformidad
3	Anquilosis de las articulaciones

El ejemplo 1 tenía puntuaciones menores de 2 para mCIA (DE₈₀) y menores de 1 para mCIA (DE₅₀).

Supresión de TNF α y osteocalcina (OC)

- 5 Se pesaron los compuestos y se suspendieron en un vehículo de 0,5% de metilcelulosa/0,025% de Tween-20 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Se homogeneizaron suspensiones de compuesto utilizando un homogeneizador de tejido Polytron PT-3100 para crear una suspensión muy fina, y después se sometieron a sonicación durante 10 minutos utilizando un sonicador de baño de
- 10 agua. Se hicieron alícuotas de cada suspensión para una dosificación diaria de 0,2 ml/dosis. Se utilizaron ratones Swiss Webster hembra de 10-12 semanas, 28-29 g (Taconic, Germantown, NY), según las directrices del Institutional Animal Care and Use Committee y según las directrices de los NIH sobre bienestar de animales de laboratorio. Se aclimataron los ratones en las
- 15 instalaciones para animales de Pfizer durante 3 a 7 días antes de utilizarse en un estudio. Se administraron prednisolona y compuestos mediante sonda nasogástrica durante un total de 28 días. Cada grupo de tratamiento contenía 5-10 ratones. Para establecer un régimen de dosificación para los estudios, se realizó un experimento piloto del transcurso temporal farmacodinámico para
- 20 cuantificar la represión de TNF α después de una sola dosis DE₈₀. Los

152

compuestos que suprimían TNF α se dosificaron a QD, mientras que los compuestos que no suprimían TNF α >50% durante 24 h se administraron BID.

Se midieron los pesos corporales el primer y último días de cada experimento. Se obtuvieron muestras de sangre después de tres semanas de dosificación para un análisis de farmacocinética de estado estacionario (PK). Para evaluar los efectos del compuesto sobre el TNF α inducido por LPS, todos los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de LPS (*Salmonella typhosa*, L-7895, Sigma-Aldrich, St. Louis) 2,5 h después de la última dosis el día 28. Se sacrificaron los ratones 90 minutos después de la administración de LPS. Se cuantificaron en las muestras de suero osteocalcina y TNF α utilizando ensayos múltiples (Linco Research, Inc., St. Charles, MO; Luminex 100, Austin, TX). Se diluyeron las muestras 1:20 y se procesó el ensayo según las instrucciones del fabricante. Se adquirió separadamente el patrón de osteocalcina (Biomedical Technologies Inc., Stoughton, MA). Se hicieron ayunar los ratones durante 4 horas antes de recoger el suero para los niveles de TNF α y osteocalcina. Para cada experimento, se detectaron los valores atípicos calculando el número de desviaciones típicas de la media del grupo. Si el valor que se está examinando era mayor de 2,5 desviaciones típicas de la media, se excluyó del resto de los cálculos.

Se calcularon después los valores porcentuales de inhibición para cada ratón utilizando las medias de los grupos de control de vehículo y prednisolona 10 mg/kg. Se ajustaron los valores de inhibición porcentual de los ratones individuales a un modelo logístico de cuatro parámetros utilizando la dosis media para cada grupo. Puesto que se estimaron los cuatro parámetros y la meseta inferior no se fijó al 0% y la meseta superior no se fijó al 100%, se

15B

calcularon los valores de DE_{50} y DE_{80} utilizando una fórmula de calibración inversa para una respuesta igual a un 50% u 80% de inhibición o activación.

Los valores de DE_{50} y DE_{80} son las dosis (en mg/kg) necesarias para dar como resultado un 50% u 80% de efecto, respectivamente, en un punto final particular. Se obtuvieron los valores de DE_{50} y DE_{80} para los diversos puntos finales utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros. Para compuestos que se ensayaron múltiples veces, se obtuvieron los valores de DE_{50} y DE_{80} utilizando ajustes logísticos de cuatro parámetros de los datos combinados a partir de múltiples experimentos. Para los compuestos que no consiguieron un 80% de efecto, se designa el valor de DE_{80} como >10 mg/kg ó >20 mg/kg, dependiendo de la dosis más alta ensayada.

Modelo de ácaro del polvo de asma doméstico

Se trataron ratones con tres dosis del ejemplo 1 (0,1, 1 y 10 mg/kg, oral, BID) o prednisolona (0,1, 1 y 10 mg/kg, oral, BID). Se trataron grupos separados de animales con los vehículos respectivos, y no se demostró ningún efecto del flujo de entrada de células inflamatorias en el flujo de entrada de células inflamatorias en LBA inducido por ácaro del polvo doméstico.

El ejemplo 1 mitigó la infiltración celular en fluido de LBA de forma dependiente de la dosis. La evaluación de los tipos celulares en el fluido de LBA utilizando citometría de flujo mostró reducciones significativas de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células T. En comparación, la prednisolona confirió reducciones similares en la infiltración de células en fluido de LBA a dosis similares (datos no mostrados).

154

Ejemplo 1 (mg/kg)	Células totales (% de inhibición)	Eosinófilos (% de inhibición)	Neutrófilos (% de inhibición)	Linfocitos (% de inhibición)	Células T (% de inhibición)
0,1	22	42	29	34	39
1	72	97	97	94	88
10	83	99	100	97	96

INDICE DE DISOCIACIÓN

Se eligió el índice de disociación (ID) como la medida para cuantificar la disociación de compuestos respecto a la de prednisolona en términos de biomarcadores de eficacia antiinflamatoria y efectos secundarios. Se calcularon los índices de disociación utilizando biomarcadores clínicamente relevantes que podrían utilizarse en el desarrollo clínico temprano. Se aceptan clínicamente la osteocalcina sérica y el TNF α sérico inducido por LPS como predictivos de la formación ósea y la eficacia antiinflamatoria, respectivamente.

Se basó el índice de disociación en los siguientes principios:

1) La disociación requería un margen de dosis entre los biomarcadores de inflamación y los efectos secundarios y se definió por la fórmula:

$$ID = \frac{\text{punto final de efecto secundario}}{\text{punto final antiinflamatorio}}$$

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

2) El ID de un compuesto puede considerarse respecto al observado con prednisolona, su compuesto comparativo clínico. Se definió el ID corregido o

normalizado como el ID del compuesto dividido entre el ID de prednisolona.

ÍNDICE DE DISOCIACIÓN (DE₅₀ y DE₈₀)

NOMBRE	OC/TNF α (DE ₅₀)	OC/TNF α (DE ₈₀)
Base libre del ejemplo 1	6,33	>5,49
C. comparativo A	0,62	
C. comparativo B	1,46	>3,44
C. comparativo C	3,74	2,14
C. comparativo D	0,80	<0,15
C. comparativo E	1,21	1,45
C. comparativo F	0,56	>1,76
C. comparativo G	0,39	2,18
C. comparativo H	2,22	2,03
C. comparativo I	7,12	>3,67
C. comparativo J	8,11	4,53
Prednisolona	1,11	3,24

- El ejemplo 1, compuesto comparativo I y compuesto comparativo J tenían un ID mayor de 5 para OC/TNF α (DE₅₀). El ejemplo 1 y el compuesto comparativo J tenían un ID mayor de 4 para OC/TF α (DE₈₀).

ÍNDICE DE DISOCIACIÓN CORREGIDO (DE₅₀ y DE₈₀) BASADO EN PREDNISOLONA

156

NOMBRE	OC/TNF α (DE ₅₀)	OC/TNF α (DE ₈₀)
Base libre del ejemplo 1	5,70	>1,69
C. comparativo A	0,56	
C. comparativo B	1,32	>1,06
C. comparativo C	3,37	0,66
C. comparativo D	0,73	<0,05
C. comparativo E	1,09	0,45
C. comparativo F	0,50	>0,54
C. comparativo G	0,35	0,67
C. comparativo H	2,00	0,63
C. comparativo I	6,41	>1,13
C. comparativo J	7,31	1,40

El ejemplo 1, compuesto comparativo I y compuesto comparativo J tenían un ID corregido mayor de 5 para OC/TNF α (DE₅₀). El ejemplo 1 tenía un ID corregido mayor de 1,50 para OC/TNF α (DE₈₀).

5

EAUC₅₀ y EAUC₈₀

Se utilizó la exposición a medicamento, definida como las concentraciones plasmáticas de medicamento integradas frente al tiempo (AUC) para hacer comparaciones farmacodinámicas entre prednisolona y el ejemplo 1. Debido a las cortas semividas de prednisolona y ejemplo 1 en el ratón, los valores de AUC (0-4 h) dieron cuenta de más del 95% de los valores de AUC (0-24 h). Debido a las limitaciones de muestreo de volumen de sangre en ratones, se utilizaron los valores de AUC (0-4 h) para hacer comparaciones farmacodinámicas.

	Prednisolona (AUC 0-4 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)		Ejemplo 1 (AUC 0-4 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	
	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀
TNF α sérico	0,81	0,95	0,22	0,33
Osteocalcina sérica	0,56	1,60	1,30	4,20
Velocidad de formación de hueso cortical (BFR)	0,09	0,60	0,27	1,55
Incidencia de la enfermedad (mCIA tradicional)	0,25	0,60	0,04	0,10
Gravedad de la enfermedad (mCIA terapéutica)	0,38	1,19	0,09	0,19
Índice de disociación				
OC/TNF α ^a	0,7	1,7	5,9	12,7
BFR/TNF α ^a	0,1	0,6	1,2	4,7
BFR/incidencia de la enfermedad ^b	0,4	1,0	6,8	15,5
BFR/gravedad de la enfermedad ^b	0,2	0,5	3,0	8,2
Índice de disociación corregido				
OC/TNF α ^a			8,4	7,5
BFR/TNF α ^a			12,0	7,8
BFR/incidencia de la enfermedad ^b			17,0	15,5
BFR/gravedad de la enfermedad ^b			15,0	16,4

^aDatos comparados en ratones en el mismo modelo

^bDatos comparados entre ratones en diferentes modelos utilizando la

exposición plasmática para normalizar.

BFR velocidad de formación de hueso

CONJUNTO DE DATOS 2 DE EAUC₈₀ y EAUC₅₀

Parámetro	Ejemplo 1		Prednisolona	
	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀
Modelo de dosis repetida de 28 días				
TNF α sérico	0,22	0,33	0,82	0,95
Osteocalcina sérica (OC)	1,31	4,15	0,56	1,64
Velocidad de formación de hueso cortical (BFR)	0,35	1,76	0,10	0,66
Incidencia de la enfermedad (mCIA tradicional)	-	0,10	-	0,50
Gravedad de la enfermedad (mCIA terapéutica)	0,09	0,19	0,38	1,19
Incidencia de la enfermedad (mCIA terapéutica)	0,12	0,33	0,68	1,38
Indices de disociación corregidos (ID)	EAUC ₅₀	EAUC ₈₀		
OC/TNF α	8,6	7,4		
BFR/TNF α	16,0	7,6		
BFR/incidencia de la enfermedad	14,5	10,6		
BFR/gravedad de la enfermedad	13,0	15,5		

El ejemplo 1 es un compuesto disociado. El ejemplo 1 tenía un ID y un

- 5 ID corregido para EAUC₅₀ y EAUC₈₀ mayor de 7 para OC/TNF α , BFR/TNF α , BFR/incidencia de la enfermedad y BFR/gravedad de la enfermedad.

Histomorfometría de hueso cortical para determinar la BFR

Durante la porción en vida de cada estudio, los ratones recibieron dos

159

inyecciones intraperitoneales (ip) (20 mg/kg, 100 ml/ratón) de calceína (C-0875, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) los días 1 y 26 para medidas de histomorfometría de hueso. La calceína se incorpora al mineral óseo y permite la medida de la velocidad de formación del hueso. Se disolvió la calceína en bicarbonato de sodio al 2%. Durante la recogida de tejido, se extirparon las tibias izquierdas y se limpiaron para medidas de histomorfometría cortical. Después de retirar toda la piel y músculos, se dispusieron las tibias en etanol al 70% (4°C) en la oscuridad durante un mínimo de 24 horas.

Se utilizaron secciones transversales rectificadas para el análisis histomorfométrico de hueso cortical. Se seccionaron los huesos utilizando una sierra de baja velocidad (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipada con una hoja delgada de diamante. Se retiró el final de cada tibia proximal a la sinostosis tibia/fibula y se cortó una sección transversal de 75 mm. Utilizando una placa de vidrio rugoso y un corcho, se rectificaron secciones a ~25 mm hasta transparencia y todas los marcajes eran distinguibles bajo microscopio fluorescente. Se deshidrataron las secciones utilizando las siguientes disoluciones durante un mínimo de dos 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) (nº 534056, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Se montaron las secciones utilizando medio Eukitt Quick Mounting (nº 03989, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), después de lo cual se aplicó un cubreobjetos. Utilizando el programa de análisis óseo Osteomesure (Osteometrics Inc., Decatur, Georgia), se calculó la velocidad de formación ósea rastreando los marcajes fluorescentes 1º y 3º y el perímetro interno y externo del hueso. Se calculó la velocidad de formación ósea mediante la siguiente ecuación: (anchura entre marcajes/intervalo de

160

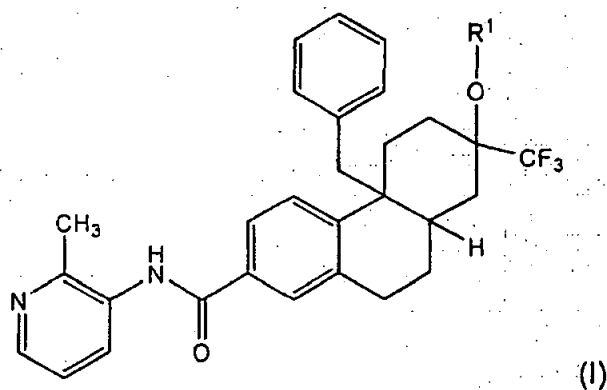
marcajes) x (perímetro marcado/perímetro óseo). Se midieron al menos 5 muestras de cada grupo de tratamiento en cada estudio.

161

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

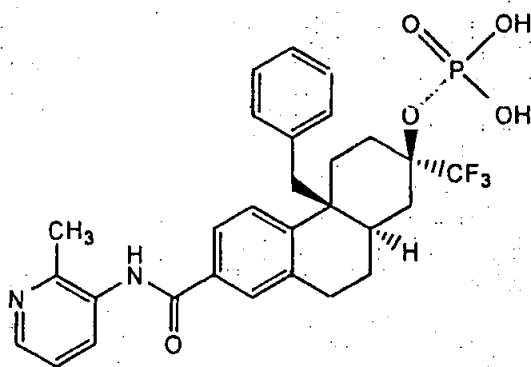
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula I



en la que R¹ es -P(O)(OH)₂;
o una sal del mismo.

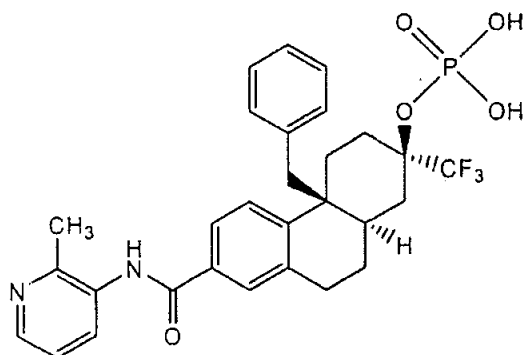
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal del mismo.

162

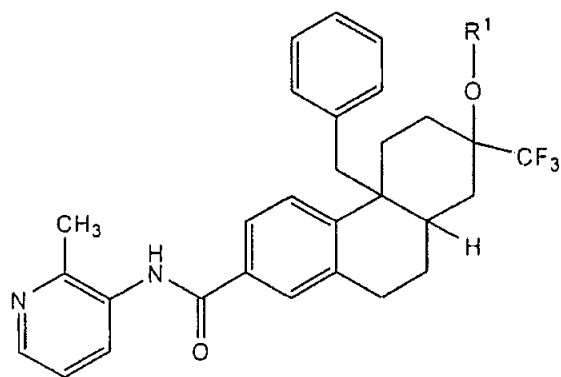
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



- 5 4. La sal de calcio del compuesto de la reivindicación 1.
5. La sal de sodio del compuesto de la reivindicación 1.
6. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o
10 sal del mismo y un portador.
7. Un procedimiento que comprende poner en contacto un receptor de glucocorticoides con el compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo.
- 15 8. Un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad de receptor de glucocorticoides en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I:

163

92



en la que R^1 es $-P(O)(OH)_2$;
o sal del mismo.

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

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

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

15

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

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

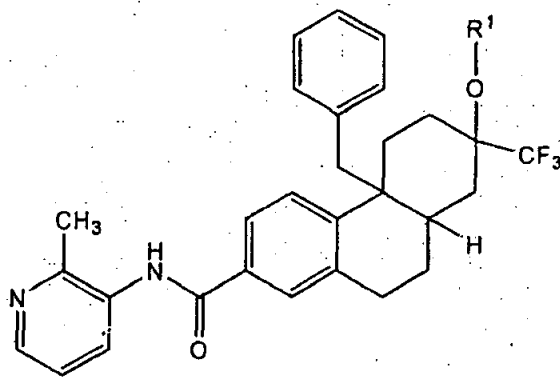
14. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la afección es enfermedad de Alzheimer.

5 15. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la afección es enfermedad inflamatoria intestinal.

10 16. Un procedimiento de mitigación de los efectos secundarios asociados a la modulación de receptor de glucocorticoides, que comprende administrar un compuesto de la reivindicación 1 a un sujeto.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



- 5 o una sal de los mismos, que son moduladores del receptor de glucocorticoides. Los compuestos y sales de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por la actividad de receptor de glucocorticoides.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PFIZER INC.
Attn. Fuller, Grover F., Jr.
150 East 42nd Street
New York NY 10017
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

PC33715A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/IB2008/000229

International filing date

(day/month/year)

25/01/2008

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland; Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application; or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 30bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

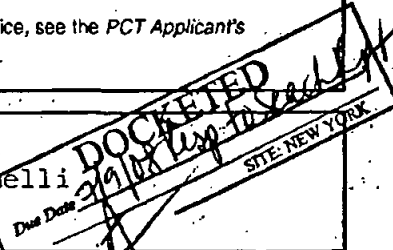
Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli



NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33715A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/IB2008/000229	International filing date (day/month/year) 25/01/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/02/2007
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6 bis(a)).

c. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2.

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3.

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

TRICYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/000229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F9/58 A61K31/44 A61P1/00 A61P11/06 A61P19/02
A61P25/28 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 C07F

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, WPI 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 00/66522 A (PFIZER PROD INC [US]; DOW ROBERT LEE [US]; LIU KEVIN KUN CHIN [US]; MO) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application page 245 - page 246; claims 1,7; examples 786-793	1-16
A	EP 1 201 655 A (PFIZER PROD INC [US]) 2 May 2002 (2002-05-02) claims 1,11	1-16
A	EP 1 201 649 A (PFIZER PROD INC [US]) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraph [0001]; claim 1	1-16
A	WO 2005/047254 A (PFIZER PROD INC [US]; ROBINSON RALPH PELTON JR [US]; KLEINMAN EDWARD F) 26 May 2005 (2005-05-26) page 1, line 5 - line 9; claim 1	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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2008

Date of mailing of the international search report

09/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/000229

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, the international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066522	A	09-11-2000	AP 1542 A 28-02-2006
			AR 032128 A1 29-10-2003
			AU 776608 B2 16-09-2004
			AU 3316500 A 17-11-2000
			BG 106142 A 31-05-2002
			BR 0010138 A 22-01-2002
			CA 2372173 A1 09-11-2000
			CN 1349485 A 15-05-2002
			CN 1781890 A 07-06-2006
			DZ 3038 A1 27-03-2004
			EA 4886 B1 26-08-2004
			EE 200100567 A 17-02-2003
			EP 1175383 A1 30-01-2002
			HK 1042889 A1 29-12-2006
			HR 20010804 A2 31-12-2002
			HU 0201243 A2 28-08-2002
			IS 6082 A 25-09-2001
			JP 3901945 B2 04-04-2007
			JP 2002543169 T 17-12-2002
			JP 2006328073 A 07-12-2006
			MA 26729 A1 20-12-2004
			MX PA01011018 A 06-05-2002
			NO 20015272 A 28-12-2001
			NZ 514465 A 28-11-2003
			OA 11877 A 29-03-2006
			PL 353438 A1 17-11-2003
			SK 15442001 A3 04-03-2003
			TR 200103104 T2 21-05-2002
			TW 272264 B 01-02-2007
			UY 26129 A1 29-12-2000
			ZA 200108846 A 28-10-2002
EP 1201655	A	02-05-2002	AT 303992 T 15-09-2005
			AU 784269 B2 02-03-2006
			AU 8362201 A 02-05-2002
			BR 0104836 A 15-10-2002
			CA 2360024 A1 27-04-2002
			CN 1356319 A 03-07-2002
			CN 1680243 A 12-10-2005
			CZ 20013855 A3 16-04-2003
			DE 60113210 D1 13-10-2005
			DE 60113210 T2 08-06-2006
			DK 1201655 T3 28-11-2005
			ES 2246293 T3 16-02-2006
			HK 1047583 A1 14-07-2006
			HK 1078560 A1 04-05-2007
			HU 0104534 A2 29-07-2002
			JP 3887207 B2 28-02-2007
			JP 2002193937 A 10-07-2002
			KR 20020033075 A 04-05-2002
			MX PA01010962 A 24-05-2002
			PL 350347 A1 06-05-2002
			RU 2219170 C2 20-12-2003
			TW 247740 B 21-01-2006
			ZA 200108797 A 25-04-2003
EP 1201649	A	02-05-2002	AT 327974 T 15-06-2006
			BR 0104831 A 20-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201649	A	CA 2360308 A1	28-04-2002
		DE 60120077 T2	02-11-2006
		ES 2262612 T3	01-12-2006
		JP 2002193911 A	10-07-2002
		MX PA01010961 A	24-05-2002
WO 2005047254	A	AU 2004289532 A1	26-05-2005
	26-05-2005	CA 2545020 A1	26-05-2005
		EP 1685110 A1	02-08-2006
		JP 2007511501 T	10-05-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/000229

International filing date (day/month/year)
25.01.2008

Priority date (day/month/year)
02.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07F9/58 A61K31/44 A61P1/00 A61P11/06 A61P19/02 A61P25/28 A61P29/00

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2008/000229

12/1

Box No. I Basis of the opinion

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/B2008/000229

MS

Box No. III: Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 8-16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8-16 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application no.
PCT/IB2008/000229

178

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

1. Statement

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

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

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

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 8-16 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) /67.1 (iv) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Relevant prior art is provided by:
2. Claims 8-16 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) /67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
3. The current application is novel vis-à-vis D1-D4 on account of the CF3 substituent.
4. The current application and D1-D4 all address the problem of providing further glucocorticoid receptor modulators. The closest prior art is represented by D1, see e.g. examples 786-793 on pages 245-246. The current application contains details of comparative tests performed between the compound of the current application and prior art compounds. These tests meet the requirements of comparison with the structurally closest prior art. On the basis of these results the currently claimed compounds can be considered to represent an inventive solution to the given problem.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/000229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/58 A61K31/44 A61P1/00 A61P11/06 A61P19/02 A61P25/28 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 C07F		
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; WPI 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 00/66522 A (PFIZER PROD INC [US]; DOW ROBERT LEE [US]; LIU KEVIN KUN CHIN [US]; MO) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application page 245 - page 246; claims 1,7; examples 786-793	1-16
A	EP 1 201 655 A (PFIZER PROD INC [US]) 2 May 2002 (2002-05-02) claims 1,11	1-16
A	EP 1 201 649 A (PFIZER PROD INC [US]) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraph [0001]; claim 1	1-16
A	WO 2005/047254 A (PFIZER PROD INC [US]; ROBINSON RALPH PELTON JR [US]; KLEINMAN EDWARD F) 26 May 2005 (2005-05-26) page 1, line 5 - line 9; claim 1	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 *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 April 2008		Date of mailing of the international search report 09/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/000229

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066522	A	09-11-2000	
		AP 1542 A	28-02-2006
		AR 032128 A1	29-10-2003
		AU 776608 B2	16-09-2004
		AU 3316500 A	17-11-2000
		BG 106142 A	31-05-2002
		BR 0010138 A	22-01-2002
		CA 2372173 A1	09-11-2000
		CN 1349485 A	15-05-2002
		CN 1781890 A	07-06-2006
		DZ 3038 A1	27-03-2004
		EA 4886 B1	26-08-2004
		EE 200100567 A	17-02-2003
		EP 1175383 A1	30-01-2002
		HK 1042889 A1	29-12-2006
		HR 20010804 A2	31-12-2002
		HU 0201243 A2	28-08-2002
		IS 6082 A	25-09-2001
		JP 3901945 B2	04-04-2007
		JP 2002543169 T	17-12-2002
		JP 2006328073 A	07-12-2006
		MA 26729 A1	20-12-2004
		MX PA01011018 A	06-05-2002
		NO 20015272 A	28-12-2001
		NZ 514465 A	28-11-2003
		OA 11877 A	29-03-2006
		PL 353438 A1	17-11-2003
		SK 15442001 A3	04-03-2003
		TR 200103104 T2	21-05-2002
		TW 272264 B	01-02-2007
		UY 26129 A1	29-12-2000
		ZA 200108846 A	28-10-2002
EP 1201655	A	02-05-2002	
		AT 303992 T	15-09-2005
		AU 784269 B2	02-03-2006
		AU 8362201 A	02-05-2002
		BR 0104836 A	15-10-2002
		CA 2360024 A1	27-04-2002
		CN 1356319 A	03-07-2002
		CN 1680243 A	12-10-2005
		CZ 20013255 A3	16-04-2003
		DE 60113210 D1	13-10-2005
		DE 60113210 T2	08-06-2006
		DK 1201655 T3	28-11-2005
		ES 2246293 T3	16-02-2006
		HK 1047583 A1	14-07-2006
		HK 1078560 A1	04-05-2007
		HU 0104534 A2	29-07-2002
		JP 3887207 B2	28-02-2007
		JP 2002193937 A	10-07-2002
		KR 20020033075 A	04-05-2002
		MX PA01010962 A	24-05-2002
		PL 350347 A1	06-05-2002
		RU 2219170 C2	20-12-2003
		TW 247740 B	21-01-2006
		ZA 200108797 A	25-04-2003
EP 1201649	A	02-05-2002	
		AT 327974 T	15-06-2006
		BR 0104831 A	20-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201649	A	CA 2360308 A1 DE 60120077 T2 ES 2262612 T3 JP 2002193911 A MX PA01010961 A	28-04-2002 02-11-2006 01-12-2006 10-07-2002 24-05-2002
WO 2005047254	A	26-05-2005 AU 2004289532 A1 CA 2545020 A1 EP 1685110 A1 JP 2007511501 T	26-05-2005 26-05-2005 02-08-2006 10-05-2007



No. 09-079796- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 10:10:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 373 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folio: 182



ndustria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 79796
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000229
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11068

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 79796



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

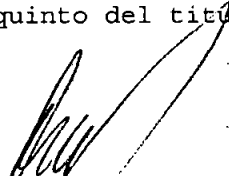
REFERENCIA	Radicación No.	9 79796
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000229
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11069

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall