

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 286**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/58** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08702351 .1**

96 Fecha de presentación: **25.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2114970**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **COMPUESTOS TRICÍCLICOS Y SU USO COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE GLUCOCORTICOIDES.**

30 Prioridad:  
**02.02.2007 US 887981 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2011**

73 Titular/es:  
**Pfizer Products Inc.  
Eastern Point Road  
Groton, CT 06340, US**

72 Inventor/es:  
**DEVRAJ, Rajesh, Venkateswaran;  
DE CRESCENZO, Gary, A.;  
HU, Xiao;  
JEROME, Kevin, DeWayne;  
OBUKOWICZ, Mark, Gerard;  
OLSON, Lisa;  
RUCKER, Paul, Vincent y  
WEBBER, Ronald, Keith**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 368 286 T3

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos tricíclicos y su uso como moduladores de los receptores de glucocorticoides

**Campo de la invención**

5 La presente invención incluye compuestos que son moduladores de los receptores de glucocorticoides. La presente invención también incluye composiciones y procedimientos de uso de los compuestos y las composiciones.

**Antecedentes de la invención**

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

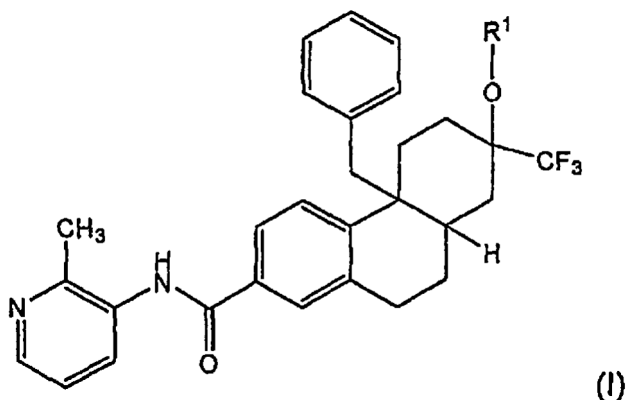
10 Ejemplos de moduladores de los receptores de glucocorticoides incluyen dexametasona, prednisona, prednisolona, RU-486, y como se describen en los documentos WO 2000/66522 y WO 2004/005229.

El tratamiento con moduladores de los receptores de glucocorticoides se asocia frecuentemente a efectos secundarios tales como disminución de la masa ósea y osteoporosis.

15 La identificación de un modulador de los receptores de glucocorticoides que sea eficaz, potente y tenga mitigados los efectos secundarios satisface una necesidad médica.

**Resumen de la invención**

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



en la que R<sup>1</sup> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>; o sal del mismo.

20 En otra realización, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo. En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto de fórmula I. Una realización adicional se refiere a procedimientos para tratar una afección en un sujeto mediada por actividad de los receptores de glucocorticoides administrando al sujeto un compuesto de fórmula I.

**Descripción detallada**

25 Esta descripción detallada de realizaciones sólo está prevista para familiarizar a otros expertos en la materia con las invenciones, los principios y las aplicaciones prácticas de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar las invenciones en sus numerosas formas a medida que puedan adecuarse mejor a los requisitos de un uso particular. Por tanto, estas invenciones no se limitan a las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, y  
30 pueden modificarse.

**A. Definiciones**

Para los siguientes términos definidos, estas definiciones deben aplicarse, a menos que se facilite una definición diferente en las reivindicaciones o en cualquier parte en esta memoria descriptiva.

35 El término "vehículo" describe un componente distinto de un compuesto. Los vehículos pueden ser material o vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación.

La frase “poner en contacto un receptor de glucocorticoides” significa que el contacto *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro* se hace con un receptor de glucocorticoides e incluye administración de un compuesto o sal de la presente invención a un sujeto que tiene un receptor de glucocorticoides, además de, por ejemplo, introducir un compuesto o sal de la invención en una muestra que contiene una preparación celular, sin purificar o purificada, que contiene el receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, poner en contacto incluye interacciones entre el compuesto y el receptor tales como unión.

La frase “afección relacionada con inflamación” incluye artritis, fibromialgia, espondilitis anquilosante, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, gota, espondiloartropatía sin diferenciar, espondiloartritis juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino y dolor asociado a las afecciones anteriormente mencionadas. 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, antagonistas parciales y agonistas parciales.

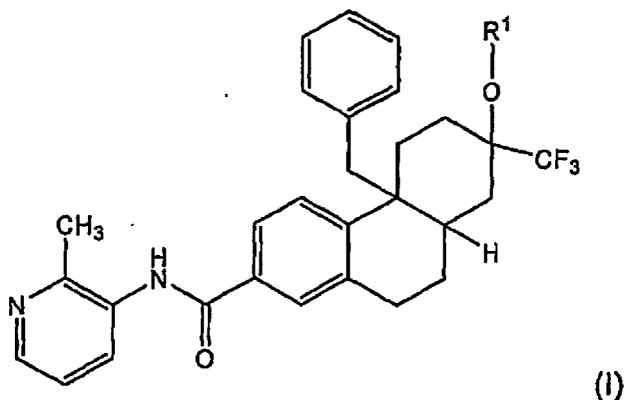
El término “sujeto” se refiere a cualquier animal que incluye mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates o seres humanos.

El término “que trata” (y los términos “tratar” y “tratamiento” correspondientes) incluye tratamiento paliativo, reparador y preventivo (“profiláctico”) de un sujeto. El término “tratamiento paliativo” se refiere a tratamiento que facilita o reduce el efecto o la intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. El término “tratamiento paliativo” (y el término correspondiente “tratamiento profiláctico”) se refiere a tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. El término “tratamiento restaurador” (“curativo”) se refiere a tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de o elimina completamente una afección en un sujeto. El tratamiento puede hacerse con una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, sal o composición que provoque la respuesta biológica o medicinal de un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por un individuo tal como un investigador, doctor, veterinario o médico.

## 25 B. Compuestos

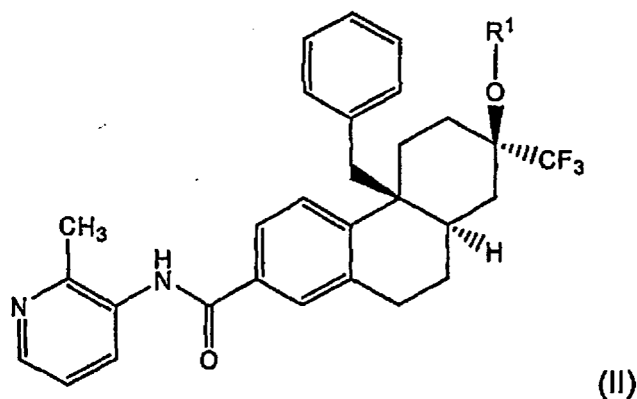
La presente invención comprende, en parte, compuestos tricíclicos de fórmula I. Estos compuestos son útiles como moduladores de los receptores de glucocorticoides.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula I:



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

La presente invención incluye un compuesto de fórmula II:



en la que R<sup>1</sup> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>; o sal del mismo.

La presente invención incluye compuestos de fórmula I o II en las que R<sup>1</sup> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>, o sal del mismo.

5 La presente invención incluye dihidrogenofosfato de (2R,4αS,10αR)-4α-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4α,9,10,10α-octahidrofenantren-2-ilo o sal del mismo.

Las sales de compuestos de la presente invención incluyen las sales de adición de ácido y de base (incluyendo disales) de los mismos. En una realización, la presente invención incluye una sal de 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.

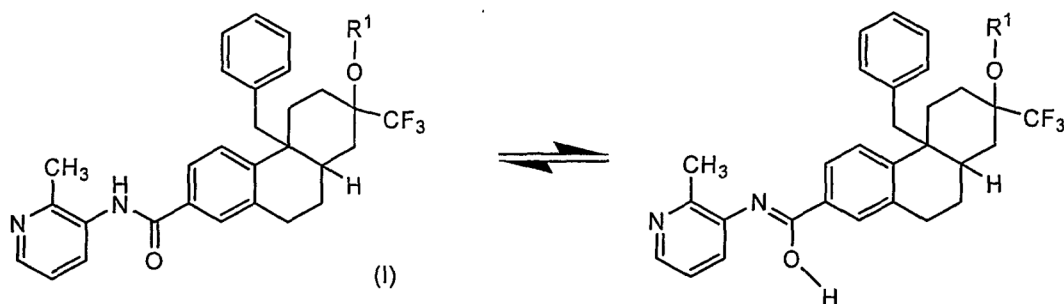
10 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, 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.

15 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

20 Para una revisión sobre 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 juntas disoluciones de compuestos de la presente invención y el ácido o la base deseado, según convenga. La sal puede precipitar en la disolución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

25 Todos los isómeros tales como estereoisómeros, isómeros geométricos (*cis/trans* o *Z/E*) y formas tautómeras de los compuestos o sales están incluidos en el alcance de la presente invención, que incluye compuestos o sales que tienen más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Por ejemplo, lo siguiente representa un compuesto de fórmula I y un tautómero.



30 También se incluyen sales de adición de ácido o de base 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 por técnicas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

5 La presente invención incluye compuestos isotópicamente marcados de la invención en los que uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse para el tratamiento de las afecciones citadas más adelante. También podrían usarse 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 también pueden incluir uno o más compuestos o sales de la presente invención. La composición también puede incluir un exceso enantiomérico de uno o más compuestos de la presente invención. En la composición pueden incluirse otras sustancias farmacológicamente activas y vehículos.

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 vehículo.

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

25 La composición puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05% al 95% en peso de los compuestos activos. Los compuestos o sales de la presente invención pueden acoplarse con polímeros adecuados como vehículos de fármaco que pueden elegirse como diana.

### D. Procedimientos

La presente invención también se refiere a un procedimiento de poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto o sal de la presente invención.

30 La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una afección mediada por la actividad de los receptores 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 los receptores de glucocorticoides incluye:

- a) trastornos endocrinos tales como insuficiencia corticosuprarrenal primaria o secundaria, hiperplasia congénita suprarrenal, tiroiditis no supurativa e hipercalcemia asociada a cáncer;
- 35 b) trastornos reumáticos tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide, que incluye artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis y epicondilitis;
- c) enfermedades del colágeno tales como lupus eritematoso sistémico y carditis reumática aguda;
- 40 d) afecciones dermatológicas tales como pénfigo, dermatitis herpetiforme ampollosa, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-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 fármacos;
- 45 f) enfermedades oftálmicas y afecciones tales como úlceras marginales corneales alérgicas, herpes zoster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, uveítis crónica, oftalmia simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis;
- g) enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada y neumonía por aspiración;
- h) trastornos hematológicos tales como púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia secundaria,

anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), eritroblastopenia (anemia de RBC) y anemia hipoplásica congénita (eritroide);

i) enfermedades neoplásicas tales como leucemia y linfoma;

5 j) estados edematosos tales como diuresis inductora o emisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o el debido a lupus eritematoso;

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

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

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

Una afección mediada por la actividad de los receptores de glucocorticoides también incluye rechazo de trasplante (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de las válvulas del corazón, enfermedad del suero y enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), piodermia gangrenosa, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjorgen (xerofthalmía / xerostomía), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T que incluyen hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome disneico agudo, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y o uno proliferativo tal como reestenosis, estenosis y arterosclerosis.

Una afección mediada por la actividad de los receptores de glucocorticoides también incluye:

35 a) asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma atópico bronquial mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma real, asma intrínseco producido por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco producido por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o asintomática, asma no atópico, asma bronquítico, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alérgenos, asma inducido por aire frío, asma laboral, asma infeccioso producido por infección bacteriana, fúngica, protozoica o vírica, asma no alérgico, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante y bronquiolitis;

40 b) broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema;

45 c) enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en 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 obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias resultante de otra farmacoterapia y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a hipertensión pulmonar;

50 d) bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular, lesión pulmonar aguda; y

55 e) bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia

fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Otra realización incluye un uso de un compuesto o sal de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en 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 obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias resultante de otra farmacoterapia y enfermedad 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 que consiste en asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma atópico bronquial mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma real, asma intrínseco producido por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco producido por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o asintomática, asma no atópico, asma bronquítico, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alérgenos, asma inducido por aire frío, asma laboral, asma infeccioso producido por infección bacteriana, fúngica, protozoica o vírica, asma no alérgico, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante y bronquiolitis.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una afección relacionada con inflamación en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar afecciones tales como asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, depresión mayor psicótica, neuropatía, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, uveítis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar 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 autoinmunitaria e inflamatoria crónica que hace que las articulaciones inflamadas, que eventualmente se hinchan, se vuelvan dolorosas y experimenten degradación del cartílago, hueso y ligamentos de la articulación. Un resultado de la artritis reumatoide es deformidad, inestabilidad y rigidez de la articulación y cicatrización dentro de la articulación. Las articulaciones se deterioran a una tasa altamente variable. Muchos factores, que incluyen predisposición genética, pueden influir en el patrón de la enfermedad. Las personas con artritis reumatoide pueden tener una ligera evolución, brotes ocasionales con largos periodos de remisión sin enfermedad, o una enfermedad regularmente progresiva, que puede ser lenta o rápida. La artritis reumatoide puede empezar repentinamente, inflamándose muchas articulaciones al mismo tiempo. Más frecuentemente empieza sutilmente, afectando gradualmente diferentes articulaciones. Normalmente, la inflamación es simétrica, afectándose articulaciones a ambos lados del cuerpo. Normalmente, las articulaciones pequeñas en los dedos, dedos de los pies, manos, pies, muñecas, codos y tobillos se inflaman primero, seguido de las rodillas y las caderas.

El dolor asociado a artritis reumatoide es normalmente dolor de las articulaciones nociceptivo somático. Las muñecas hinchadas pueden pellizcar un nervio y producir insensibilidad u hormigueo debido al síndrome de túnel carpiano. Pueden desarrollarse quistes detrás de las rodillas afectadas, pueden romperse, causando dolor e hinchamiento en las piernas.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar dermatitis en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar asma en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar enfermedad de Alzheimer en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de mitigación de los efectos secundarios asociados a la modulación de los receptores de glucocorticoides que comprende administrar un compuesto de fórmula I a un sujeto.

La presente invención también se refiere a 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 también se refiere adicionalmente a procedimientos para tratar las afecciones, enfermedades y trastornos anteriormente mencionados en un sujeto o un sujeto susceptible de tener una afección tal administrando al sujeto uno o más compuestos o sales de la presente invención.

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

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

En otra realización, el tratamiento anteriormente mencionado es tratamiento restaurador.

### E. Dosificación y administración

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

10 Las dosis para compuestos o sales de la invención oscilan de 0,1 mg a 100 mg para administración por vía oral y las dosis oscilan de 2 mg o menos para administración inhalada. La dosis puede administrarse en dosis individuales o divididas y puede quedar fuera del intervalo típico facilitado en este documento.

Las dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. La dosificación y la pauta de dosificación dependen del sujeto y de una variedad de condiciones que pueden afectar la dosificación (edad, sexo, peso corporal, etc.). El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso quede fuera de este intervalo tal como lactantes y personas mayores.

#### 15 *Administración por vía oral*

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos pueden administrarse por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar, de manera que el compuesto o la sal entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto o la sal entra en la circulación sanguínea directamente desde la boca.

20 Las formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de rápida dispersión; películas; óvulos; esprays; y parches bucales/mucoadhesivos. Además, el compuesto o las sales de la invención pueden administrarse como una dispersión seca por pulverización.

25 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

30 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución de rápida disgregación tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

35 Para formas farmacéuticas en comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede completar del 1% en peso al 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente del 5% en peso al 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma farmacéutica.

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

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

50 Los comprimidos también contienen generalmente 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 del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.



Otros componentes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

5 Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 Formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001).

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

#### *Administración parenteral*

20 Los compuestos o las sales de la invención también pueden administrarse directamente en la circulación sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. El Ejemplo 2 podría administrarse a la circulación sanguínea. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

25 Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que va a usarse conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede llevarse fácilmente a cabo usando técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

30 La solubilidad de compuestos de la presente invención y las sales de los mismos usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse usando técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

35 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un medicamento de efecto prolongado implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas de fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido dl-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

#### *Administración tópica*

45 Los compuestos o las sales de la invención también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente o transdérmicamente a la piel o mucosa. El Ejemplo 1 podría administrarse a la piel. Formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para extender sobre la piel, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse promotores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

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

50 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

*Administración inhalada / intranasal*

- Los compuestos o las sales de la invención también puede administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (tanto solo como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixta, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, como un spray de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, 5 spray, atomizador (preferentemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una fina neblina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- 10 El recipiente presurizado, 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 la liberación por dispersión, solubilización o extensión del activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
- 15 Antes de uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el medicamento se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente inferior a 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento en fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.
- 20 Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su 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 del comportamiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferentemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- 25 Una formulación en disolución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica puede comprender un compuesto de la presente invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- 30 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad dosificada. Las unidades según la invención se disponen normalmente para administrar una dosis dosificada o "disparo" que puede administrarse en una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.
- 35 Los intervalos de dosis para administración inhalada oscilan de 2 mg a menos o 1 mg a menos.

*Combinación*

- Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse en combinación con uno o varios agentes terapéuticos tales como un fármaco. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo pueden administrarse al mismo tiempo o en un momento diferente como uno o varios agentes terapéuticos.
- 40 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 tales componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes a sustancialmente el mismo tiempo a dicho sujeto; administración sustancialmente simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto en necesidad de tratamiento cuando tales componentes se formulan separados entre sí en formas farmacéuticas separadas que se toman a sustancialmente el mismo tiempo por dicho sujeto, tras lo cual dichos componentes son liberados a sustancialmente el mismo tiempo a dicho sujeto; administración secuencial de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto cuando tales componentes se formulan separados entre sí en formas farmacéuticas separadas que se toman en tiempos consecutivos por dicho sujeto con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes son liberados a tiempos sustancialmente diferentes a dicho sujeto; y administración secuencial de tal combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto cuando tales componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes de una manera controlada tras lo cual se administran simultáneamente, consecutivamente y/o de forma superpuesta al mismo tiempo y/o tiempo diferente por dicho sujeto, pudiendo administrarse cada parte por tanto la misma vía como por vía diferente.
- 50
- 55 Por ejemplo, los compuestos o sales de la presente invención pueden usarse en combinación, parcialmente o completamente, además de otros antiinflamatorios. Antiinflamatorios adecuados incluyen ciclosporina, ácido

zoledrónico, efalizumab, alefacept, etodolac, lornoxicam, OM-89, valdecoxib, tocilizumab, abatacept, meloxicam, etanercept, nambumetona, rimexolona, 153Sm-EDTMP, prosorba, salicilato de imidazol, oprelvekina, ácido hialurónico, naproxeno, piroxicam, diacereína, lumericoxib, tacrolimus, aceclofenac, actarit, tenoxicam, rosiglitazona, deflazacort, adalimumab, leflunomida, risedronato de sodio, misoprostol y diclofenac, SK-1306X, infliximab, anakinra, celecoxib, diclofenac, etoricoxib y felbinac, reumacon, golimumab, denosumab, ofatumumab, anticuerpo 10rT1, pelubiprofeno, licofelona, temsirolimus, eculizumab, iguratimod y prednisona. Otros antiinflamatorios adecuados incluyen 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, inmunoglobulina, mm-093, amelubant, SCIO-469, ABT-874, LenkoVAX, LY-2127399, TRU-015, KC-706, dipiridamol, amoxapinet y dipiridamol, TAK-715, PG 760564, VX-702, prednisolona y dipiridamol, PMX-53, belimumab, prinaberel, CF-101, tgAAV-TNFR:Fc, R-788, prednisolona y SSRI, dexametasona, CP-690550 y PMI-001.

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

Por ejemplo, los compuestos o las sales de la invención pueden combinarse con agentes que modulan una o más de las siguientes dianas: ciclooxigenasa 2 (prostaglandina-endoperoxidasa sintasa 2); TNF-R (tipo 1 del receptor del factor de necrosis tumoral); ciclooxigenasa (Cox 1 y 2; no específicas); la Map cinasa p38 (no específica); receptor de IL1 (tipo I y II, no específico); araquidonato 5-lipoxigenasa; receptor de glucocorticoides (GR); NF-κB; factor de necrosis tumoral (TNF-alfa); receptor de la quimiocina CCR1; receptor de leucotrieno B4 (no específico); PDE4 (fosfodiesterasa 4; no específica); receptor de IL6; integrina (no específica); ADAM-17 (enzima convertidora de TNF-alfa); ICE (caspasa 1/interleucina-1 beta convertasa); enzimas de síntesis de prostaglandina (no específicas); receptor de la sustancia P (receptor de SPR / NK-1); receptor prostanoide (no específico); proteína 1 de adhesión a células vasculares (VCAM 1); MMP-13 (colagenasa 3); receptor de VEGF (no específico); receptor quimiotáctico de la anafilatoxina C5A (C5AR); factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF); purina-nucleósido fosforilasa (PNP); interferón beta 1; MMP-3 (estromelisin 1); receptor de la quimiocina CCR2; MMP-2 (gelatinasa A); receptor 5 del factor de necrosis tumoral (CD40); antígeno de CD44 (función de recirculación y sistema del grupo sanguíneo indio); receptor de la quimiocina CCR5; prostaglandina E sintasa; receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma); receptor de la quimiocina CXCR4; catepsina S; tirosina cinasa del proto-oncogén LCK; receptor de la quimiocina CXCR3; receptor de PDGF; FKBP (12 FK-506); superfamilia de Ig CTLA-4; proteína cinasa C (PKC, no específica); integrina alfa-V/beta-5; catepsina K; proteasoma 26S; receptor de mineralocorticoides (MR); subunidad beta de la cinasa IκB (IKK BETA); receptor del factor activador de plaquetas (PAF-R); farnesil-pirofosfato FPP sintetasa; receptor de la quimiocina CXCR1; receptor 1 del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1R); receptor 1 de IL18; receptor de adenosina A3; factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); tirosina cinasa SYK; receptor de CRF (no específico); heterodímero de alfa/beta-tubulina; tirosina cinasa (no específica); amiloide beta; factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); miembro 11 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (activador del receptor de ligandos del factor nuclear kappa b); fosfolipasa (no específica); receptor de estrógenos (alfa/beta; no específico); MMP-9 (gelatinasa B); óxido nítrico sintasa (no específica); óxido nítrico sintasa inducible (no específica); antígeno tumoral celular de p53; factor de crecimiento similar a la insulina 1 (somatomedina C); complejo de los receptores nicotínicos de la acetilcolina; receptor de opioides de tipo Mu (MOR-1); IL11; tirosina cinasa del receptor de ERBB/EGF (no específico); receptor de la histamina H2; dipeptidil peptidasa IV (DPP IV, CD26); topoisomerasa II; receptor de la quimiocina CCR7; dihidrofolato reductasa bacteriana (no específica); beta-tubulina; ADN polimerasa (humana, cualquier composición de subunidad); receptor de la quimiocina CCR4; receptor de la quimiocina CCR3; canal de K<sup>+</sup> (potasio) (no específico); proteína cinasa 14 activada por mitógeno (MAPK14 / P38-alfa); canales de calcio de tipo L (no específicos); receptor de la 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 inducible por hipoxia; receptor de NMDA; receptor beta de estrógenos (ER-beta); ADN humano; receptor de tipo B de colecistoquinina (CCKB); receptor de la bradiquinina B1 (BK1); purinoceptor 7 de P2X (P2X7); receptor de la adenosina A2A; receptor 2 de cannabinoides (CB2); receptor de opioides sigma; receptor 1 de cannabinoides (CB1); receptor de la quimiocina CXCR2; factor I del complemento (inactivador de C3B/C4B); proteína cinasa B (RAC-Cinasa) (no específica); complejo de la secretasa gamma; CRTH2 (GPR44); gen asociado a p53 (ubiquitina MDM2-proteína ligasa E3); receptor de VIP (no específico); receptor de IL1, tipo I; IL6 (interferón, beta 2); MMP (no específico); insulina; MMP-2/3/9; calcitonina/polipéptido relacionado con calcitonina, alfa; lipoxigenasa (no específica); factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); trombina; receptor de andrógenos; Map cinasa (no específica); globulina de unión a hormona sexual; quimiocina CCL2 (MCP1/MCAF); fosfolipasa A2; eritropoyetina (EPO); plasminógeno; bomba de protones gástrica (H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa); caspasa (no específica); receptor de FGF (no específico); receptor alfa activado del proliferador de peroxisomas (PPAR-alfa); receptor de MIP1a (no específico); proteína de unión al calcio S100 (no específica); receptor de PGE (no específica); peptidil-arginina-deiminasa, tipo IV; complejo de PDGF (a/b); beta-lactamasa y PBP (biosíntesis de la pared celular); receptor de opioides (no específico); enzima 1 convertidora de angiotensina (ACE1); activador de plasminógeno de tipo urocina (UPA); fosfodiesterasa (PDE no específica); receptor de progesterona (PR); receptor de 5HT (serotonina) (no específico); superfamilia (de ligandos) del factor de necrosis tumoral, miembro 5 (ligando de CD40); timidilato sintasa; interacción de integrina alfa-4 - paxilina; integrina alfa-4 (VLA-4 / CD49D); ERK1; glucosa-fosfato-

isomerasa (factor de motilidad autocrina); receptor dopaminérgico (no específico); quimiocina CXCL12 (SDF-1); proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos; integrina alfa-5/beta-1; transductor de señales y activador de la transcripción 3 (factor de respuesta de fase aguda); inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1); receptor de la vitamina D3 (VDR / receptor de 1,25-dihidroxitiamina 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 del receptor beta de fibronectina); integrina beta-1/alfa-11; selectina P (GMP140/proteína 140 de la membrana granular); proteína activadora de cinco-lipoxigenasa (FLAP); H+/K+ ATPasa (no específica); canal de Na<sup>+</sup> (sodio) (no específico); peroxidasa tiroidea; canal alfa 1 de sodio dependiente del voltaje del cerebro; receptor adrenérgico beta-2; BCL1 (ciclina D1); receptor de la hormona tiroidea (no específico); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 / FLK1); integrina alfa-V/beta-6; integrina alfa-V (subunidad del receptor alta de vitronectina / CD51); SRC cinasa; pleiotrofina (factor de crecimiento 8 de unión a heparina, factor 1 protomor del crecimiento de neuritas); osteopontina (fosfoproteína 1 secretada); receptor 4 similar a Toll (TLR4); receptor vanilloide (no específico); Pi3 cinasa (no específica); polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP); receptor de PPAR (no específico); receptor beta adrenérgico (no específico); canal de cationes de potencial receptor transitorio, subfamilia V, miembro 1 (TRPV1); topoisomerasa I; receptor de la histamina H1; quinínogeno; IKK cinasa (no específica); proteína TAT del VIH; receptor 2 similar a Toll; familia 22 de transportadores de soluto (transportador de cationes orgánicos), miembro 4 (SLC22A4); receptor de RXR (no específico); renina (angiotensinogenasa); receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH-R); proteínas de unión a penicilina (peptidasas de la pared celular); calmodulina; proteína cinasa 1 activada por mitógeno (MAPK1 / ERK2); canal de calcio (no específico); agrecanasa (no específica); JNK cinasa (no específica); transtiretina (TTR); receptor de CX3CR1; factor III de coagulación (tromboplastina, factor tisular); transportador de serotonina dependiente de sodio (5HTT); factor 1 estimulante de colonias (macrófago); transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2/TGM2); receptor específico de los productos finales de la glicosilación avanzada; monoamina oxidasa (A y B; no específica); receptor de histaminas (no específico); transportador de dopamina dependiente de sodio (DAT); trombopoyetina (ligando del oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa, crecimiento de megacariocitos y factor de desarrollo); molécula de activación linfocítica de la señalización; endopeptidasa neutra (NEP / neprilisina); receptor de endotelina 1 (ETA); tirosinasa; proteína cinasa 8 activada por mitógeno (MAPK8 / JNK1); IAP (inhibidor de apoptosis) no específica; fosfoinositida 3-cinasa; receptor de la prostaglandina F2-alfa (receptor de FP prostanoides); hormona de crecimiento humana; receptor de vasopresina (no específico); receptor del factor de crecimiento de mastocitos/citoblastos (C-KIT); CDK (no específico); D4/5HT1a (receptor de la dopamina D4, receptor de la serotonina 1a); receptor de la angiopoyetina 1 (TIE-2) (TEK); receptor alfa de estrógenos (ER-alfa); receptor del factor de crecimiento epidérmico; cinasa de adhesión focal (no específica); receptor de benzodiazepinas periféricas (HPBS); oxitocinasa; fosfolipasa A2 citosólica; endopeptidasa (no específica); receptor 1 de FGF FGFR1; receptor de la neuroquinina NK1/NK2; complejo de prolil-4-hidroxilasa; integrina alfa-5 (subunidad del receptor alfa de fibronectina / VLA-5 / CD49E); receptor muscarínico de la acetilcolina (no específico); tirosina-proteína cinasa JAK3 (CINASA 3 JANUS); odc1 – ornitina-descarboxilasa; receptor de 5HT3; adrenomodulina; homólogo de la fosfatidilinositol 3-cinasa (gen mutado por ataxia-telangiectasia / ATM); receptor de eritropoyetina; factor de crecimiento de tejido conjuntivo; RAC-alfa serina/treonina cinasa (proteína cinasa B); receptor 9 similar a Toll; óxido nítrico-sintasa neuronal (NOS1); receptor de opioides de tipo kappa (KOR-1); complejo de canales de Na<sup>+</sup> cardíacos; proteína tirosina cinasa del receptor de ERBB-2 (receptor de la superficie celular de tipo tirosina cinasa HER2); receptor de trombina (PAR-1); PDE4B (fosfodiesterasa 4B específica de cAMP / HSPDE4B); polipéptido beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas; proteína asociada a FKBP-rapamicina (FRAP, mTOR); trombomodulina; proteasa del VIH (retropepsina); PDE4D (fosfodiesterasa 4D específica de cAMP / HSPDE4D); adenosina cinasa; histona desacetilasa (no específica); subtipo del receptor de EP4 de la prostaglandina E2 (receptor de EP4 prostanoides); proteína cinasa cinasa 3 activada por mitógeno (MAP2K3); MMP-12 (metaloelastasa); receptor de OX40; ubiquitina ligasa humana no específica; receptor de sulfonilurea (SUR1 (pancreático) y SUR2 (músculo cardíaco/liso)); factor X de coagulación (factor de Stuart); proteína cinasa 2 activada por MAP cinasa (MAPKAPK-2); región constante de las cadenas pesadas de IgE; receptores de la dopamina D2 + 5HT2A; receptor 4 de la 5-hidroxitriptamina (5HT4); receptor II de la angiotensina de tipo 1 (AT1); citocromo P450 3A4; ciclofilina de linfocitos T (ciclofilina A); receptor de neuromedina K (NKR / receptor de NK-3); receptor de leucotrieno B4; tirosina cinasa de Bruton (BTK); proteína cinasa cinasa 6 activada por mitógeno (MAP2K6); endoglina; M1/D2/5HT2; transportador de noradrenalina dependiente de sodio + receptor de la dopamina D4; proteína cinasa cinasa 4 activada por mitógeno (MAP2K4); proteína Hsp90 A/B de choque térmico; histidina descarboxilasa; familia 22 de transportadores de soluto (transportador de cationes orgánicos), miembro 5 (SLC22A5); tirosina cinasa CSK; prolil-endopeptidasa; receptor de cisteinil-leucotrieno (CYSLT1); receptor nuclear NURR1 (proteína NOT de respuesta inmediata-temprana); receptor 3 similar a Toll; receptor 2 activado por proteinasa (PAR-2); receptor de prostaciclina (receptor de IP prostanoides); inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, subtipo F (antiplasmina alfa-2, factor derivado del pigmento epitelial), miembro 1; receptor de tipo 1 del polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP-R-1); superfamilia (de ligandos) del factor de necrosis tumoral, miembro 10; C-MAF (forma abreviada); acetilcolinesterasa (ACHE); receptor adrenérgico alfa 1 (no específico); unión del receptor de Bz a GABA A; receptor de lisoefingolipidos EDG-1; molécula 1 de adhesión a células de adreína mucosa (MAdCam); receptor adrenérgico alfa-1L; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (tirosina cinasa del proto-oncogén MET); receptor M3 muscarínico de la acetilcolina; MEK1; receptor de insulina; receptor de GABA (A + B; no específico); subunidad gamma catalítica de fosfatidilinositol 3-cinasa (cinasa PI3 gamma); proteína 2 morfogenética ósea (BMP2); receptor de la proteína cinasa de tirosina SKY (TYRO3) (RSE); familia de receptores del dominio de discoidina, miembro 2 (DDR2); canal de potasio dependiente de voltaje KV (no específico); esfingosina cinasa (no específica); receptor del factor de

crecimiento nervioso de alta afinidad (TRK-A); anhidrasas carbónicas (all); receptor de trombopoyetina; factor de crecimiento C endotelial vascular; angiotensinógeno; casete de unión a ATP, subfamilia B (MDR/TAP), miembro 1 (ABCB1) (P-glicoproteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR1); proteína cinasa cinasa 7 activada por mitógeno (MAP2K7); receptor M1 muscarínico de la acetilcolina; transcriptasa inversa del VIH; PDE5A (unión a cGMP, fosfodiesterasa 5A específica de cGMP / HSPDE5A); receptor alfa adrenérgico (no específico); inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína; carboxipeptidasa B2 (TAFI); colinesterasa (no específica); receptor de bradiquinina B2 (BK2); aldosa-reductasa; factor XI de coagulación (antecedente de la tromboplastina del plasma); proteína cinasa P78 de serina/treonina; metionina aminopeptidasa 2; guanilato-ciclasa soluble (no específica); proteína cinasa S6 ribosómica; receptor 1 de glutamato metabotrópico; proteína cinasa TYK2 de tirosina no receptora; receptor de glutamato metabotrópico (no específico); receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-3 / FLT4); proteína cinasa 13 activada por mitógeno (MAPK13 / P38 delta); proteína de activación de fibroblastos (seprasa); receptor 1 del factor de liberación de corticotropina (CRF1); proteína cinasa 11 activada por mitógeno (MAPK11 / P38 beta); componente 5 del complemento; receptor de la citocina FL (FLT3); receptor de AMPA (receptores 1-4 de glutamato); receptor del factor de crecimiento nervioso; Acil-CoA A: colesterol aciltransferasa 1 (ACAT1); homólogo suavizado del receptor similar a Frizzled (SMO); receptor BONZO acoplado a la proteína G (STRL33, CXCR6); proteínas IKCa; tipo II del receptor de TGF-beta (TGFR-2); proteína vsi del VIH; receptor 2B de 5-hidroxitriptamina (5HT2B); proteína de unión a ácidos grasos (no específica); receptor 7 similar a Toll (TLR7); grelina; antígeno de CD36 (receptor de tipo I de colágeno, receptor de trombospondina); proteína cinasa cinasa 3 activada por mitógeno (MAP3K3 / MEKK3); receptor I relacionado con FMLP (FMLP-RI); esfingosina cinasa SPHK1; histidil-ARNt sintetasa; proteína cinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9 / JNK2); receptor de P2X (no específico); caseína-cinasa I (no específica); sulfotransferasas (no específicas); receptor ROR-alfa-1 nuclear; catecol-O-metiltransferasa (COMT); monoamina-oxidasa A (MAOA); gamma-glutamyl-hidrolasa; tipo alfa de proteína cinasa C (PKC-alfa); proteína cinasa 12 activada por mitógeno (MAPK12 / ERK6 / P38 gamma); canal de calcio alfa-2-delta; complejo de factor tisular/factor VIIa; factor inhibidor de neutrófilos de anquilostomosis; canal de potasio de IKr; receptor de la histamina H4 (JAR3) (PFI-13); receptor 2A de 5-hidroxitriptamina (5HT2A); receptor de tipo A de colecistoquinina (CCKA); 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1; hormona liberadora de hormona de crecimiento; proteína alfa-7 de receptores nicotínicos de la acetilcolina; receptor de 5HT2 (no específico); isoforma 1 de intercambio de sodio/hidrógeno (NHE1); receptor de la sustancia K (SKR / receptor de NK-2); receptor 1D de 5-hidroxitriptamina (5HT1 D); receptores de 5HT1B/1D; sucrasa-isomaltasa; receptor beta-3 adrenérgico; receptor de tipo 1 del péptido relacionado con el gen de calcitonina (GGRP); cinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4); receptor alfa-1A adrenérgico; receptor P2Y12 de ADP plaquetario; proteína cinasa cinasa cinasa 5 activada por mitógeno (MAP3K5) (MEKK5); regulador de la señalización 2 de proteína G; cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK); pirofosfatasa inorgánica (ppasa); ITK/TSK tirosina cinasa; RAR gamma; proteína cinasa de la tirosina AXL (UFO, receptor de GAS6); cinasa 1 similar al receptor de activina (ALK-1); factor de transcripción 2 relacionado con Runt; AMP desaminasa (no específica); receptor de la quimiocina CCR8; receptor de la quimiocina CCR11; receptor de nociceptina; receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I; receptor de P2Y (no específico); tipo theta de la proteína cinasa C (NPKC-theta); ADN-metiltransferasa no específica; fosforilasa cinasa (no específica); receptor quimiotáctico de la anafilatoxina C3A (C3AR); esfingosina cinasa 2 (SPHK2); caseína cinasa II no específica; fosfoglicerato cinasa 1; UDP-Gal:beatGlcNAc beta 1,4-galactosiltransferasa 2 (B4 gALT2); familia 7 de transportadores de soluto de sapiens (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y+), miembro 5 (SLC7A5); MMP-17 (MT-MMP 4); cadena alfa de la caseína cinasa II (CK II); específico 6 de la detención del crecimiento (GAS6); proteína cinasa 3 activada por MAP cinasa (MAPKAPK-3); proteína cinasa 1 activada por mitógeno y por estrés (MSK1); prostaglandina D2 sintasa (21 kD, cerebro); canal de K+ pancreático (no específico); tipo I de receptor de TGF-beta (TGFR-1 / cinasa 5 similar al receptor de activina / ALK-5); cinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2); ACAT (enzimas ACAT 1 y 2; no específicas); receptor de opioides de tipo delta (DOR-1); receptor 6 de 5-hidroxitriptamina (5HT6); receptor 1A de 5-hidroxitriptamina (5HT1A); receptor de 5HT1 (no específico); receptor de la hormona de crecimiento; PDE7 (fosfodiesterasa 7; no específica); receptor de IgE (R1 y R2; no específico); cinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1); complejo de farnesil-proteína transferasa; receptor de la prostaglandina D2 (receptor de DP prostanoides); componente S del complemento C1; histona-desacetilasa 5; precursor 1 del homólogo de Dickkopf; purinoceptor 4 de P2X (P2X4); receptor de LDL oxidado similar a lectina (LOX-1); epóxido-hidrolasa 2 (trans-estireno-óxido hidrolasa) (epóxido-hidrolasa soluble) (sEH); dihidrodipicolinato-sintasa (dhdps) (DapA); complejo CaM-cinasa II; LXR alfa/beta (LXR no específico); segundo activador derivado de mitocondrias de caspasa; cinasa ligada a integrina (ILK); cinasa 2 de adhesión focal (FADK 2); receptor de adenosina A2B; proteína cinasa similar a WEE1; cinasa de punto de control (CHK2); proteína SecA bacteriana; proteína beta-2 de los receptores nicotínicos de la acetilcolina; proteína cinasa cinasa cinasa 1 activada por mitógeno (MAP3K1 / MEKK1); tipo zeta de la proteína cinasa C (NPKC-zeta); PDK1 (proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositida); receptor 5A de 5-hidroxitriptamina (5HT5A); esteroide 5-alfa-reductasa; proteína cinasa cinasa cinasa 8 activada por mitógeno (MAP3K8 / COT); proteína tirosina fosfatasa 1B; purinoceptor 1 de P2Y (P2Y1); receptor alfa-1D adrenérgico; caseína cinasa I epsilon (CKI-epsilon); receptor 7 de 5-hidroxitriptamina (5HT7); factor VII de coagulación (Eptacog alfa); piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK; no específica); PDE7A (fosfodiesterasa 7A específica de cAMP / HSPDE7A); receptor 1 de péptido similar a glucagón (GLP-1R); subunidad p3 de ARN polimerasa de la gripe (endonucleasa pb2); proteasa vírica (no específica); topoisomerasa IV; receptor de la hormona paratiroidea (receptor de PTH2); tipo beta-1 de la proteína cinasa C (PKC-beta-1); dopamina beta-hidroxilasa; proteína cinasa asociada a galactosiltransferasa P58/GTA; proteína cinasa SAP97 presináptica; inhibidor 1 de la apoptosis sinovial, sinoviolina (SYVN1) (HRD1) (HRD-1); escualeno-epoxidasa (ERG1); tipo epsilon de la proteína cinasa C (NPKC-epsilon); receptor 2 del factor de liberación de corticotropina (CRF2); canal de potasio activado por

calcio de conductancia intermedia (IK1); nucleósido-difosfato cinasa A (NDKA) (NM23-H1); cinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK-4); glucógeno-sintasa cinasa-3 alfa (GSK-3 alfa); familia 22 de transportadores de soluto (transportador de cationes orgánicos), miembro 2 (SLC22A2); piruvato deshidrogenasa cinasa 1 (PDK1); PAK-alfa cinasa (PAK-1); proteínas 14-3-3 humanas; isoleucil-ARNt sintetasa; prenilcisteína carboxil metiltransferasa (PCCMT); CKLF1; y NAALADasa II.

Los compuestos o las sales de la invención pueden administrarse adicionalmente en combinación con uno o más agentes tales como SSRI, inhibidores de la metaloproteínasa de matriz (MMP), inhibidores de agreganasa, inhibidores de óxido nítrico inducible (iNOS), inhibidores de la expresión o actividad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), inhibidores de la 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-alfa), inhibidores de la expresión o actividad de la proteína 6 inducible por factor de necrosis tumoral (TSG-6), inhibición de la expresión o actividad de bicunina, 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 1 acoplado a la proteína G de esfingolípidos de diferenciación endotelial (EDG-1), inhibición de la expresión o actividad del receptor activado por proteína PAR, inhibición de la expresión o actividad de la proteína sensible al ácido retinoico derivado de cartílago (CD-RAP), inhibidores de la proteína cinasa C zeta (PKCz), inhibición de la expresión o actividad de resistina, inhibición de una disintegrina y metaloproteínasa 8 (ADAM8), inhibición de la expresión o actividad del subcomponente s del componente 1 del complemento (s de C1), inhibición de la expresión o actividad del receptor similar a 1 de formil-péptido (FPRL1).

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

Otros ejemplos de agentes útiles en combinación con compuestos o sales de la invención incluyen anticuerpos de IGF -1 o -2; antagonistas de los receptores -2 o -3 de FGF, anticuerpos de CD 44, anticuerpos de IL -1, -4 o -6, anticuerpos de TNF-alfa; anticuerpos de TSG-6; anticuerpos de bicunina; antagonistas de NR1D1; antagonistas de EDG-1; antagonistas de PAR, anticuerpos de CD-RAP, anticuerpos de resistina, anticuerpos de C1 s y anticuerpos de FPRL1.

Ejemplos adicionales de compuestos que pueden administrarse con los compuestos o sales de la presente invención incluyen: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib; analgésicos opioides tales como morfina, hidromorfona, oximorfona, fentanilo, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, buprenorfina, tramadol y nalbufina; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, diclofenac, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, nepafenac y acetaminofeno; inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDEV) 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.

Ejemplos de otros tipos de compuestos y clases de compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos o sales de la presente invención incluyen: analgésicos, sedantes barbitúricos; benzodiazepinas; antagonistas de la histamina H<sub>1</sub> que tienen una acción sedante; sedantes; miorelajantes; antagonistas de los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA); alfa-adrenérgicos; antidepresores tricíclicos; anticonvulsivos tales como carbamazepina; antagonistas de la taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 o NK-1; antagonistas muscarínicos; neurolépticos; agonistas o antagonistas de los receptores vanilloides; beta-adrenérgicos; corticosteroides; agonistas o antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT) tales como antagonistas de los receptores de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>; analgésicos colinérgicos (nicotínicos); cannabinoides; antagonistas del 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 de la recaptación dual 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-piridinacarbonitrilo; 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-clorobencilamino)etil]fenil]tio]fenil]tiofen-2-carboxamida y guanidinoetildisulfuro; inhibidores de la acetilcolinesterasa; antagonistas de la prostaglandina E<sub>2</sub> 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 B<sub>4</sub> tales como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico; inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y bloqueadores de los canales de sodio.

Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención también incluyen analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno sódico, 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; somníferos tales como zolpidem.

- 5 Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención también incluyen analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno sódico, ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib, indometacina y otros AINE; fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como sulfasalazina o metotrexato; corticosteroides; y bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) tales como etanercept y infliximab.

- 10 Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen corticosteroides tópicos; análogos de la vitamina D tales como calcipotrieno; antralina; retinoides tópicos (es decir, derivados de la vitamina A) tales como acitretina y tazaroteno; propionato de clobetasol; metotrexato; azatioprina; ciclosporina; hidroxiurea; y fármacos inmunomoduladores tales como alefacept, efalizumab y etanercept. El tratamiento con fototerapia, que incluye terapia con psoraleno-ultravioleta A (psoraleno-UVA o PUVA), terapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB) y fototerapia de combinación, podría usarse con compuestos o sales de la presente invención y las combinaciones anteriormente mencionadas.

- 15 Las combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen AINE tales como acetaminofeno, naproxeno sódico, ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib e indometacina; y corticosteroides tales como prednisona.

- 20 La combinaciones con compuestos o sales de la presente invención incluyen analgésicos tales como acetaminofeno, naproxeno sódico, ibuprofeno, tramadol, aspirina, celecoxib, valdecoxib, indometacina y otros AINE; fármacos antiinflamatorios; sulfasalazina, mesalamina, balsalazida y olsalazina; corticosteroides; prednisona; budesonida; fármacos inmunodepresores tales como azatioprina, mercaptoporina, bloqueadores de TNF tales como infliximab y adalimumab, metotrexato y ciclosporina; antibióticos tales como metronidazol y ciprofloxacina; antiidiarréicos tales como loperamida; laxantes; fármacos 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; alosetron; y tegaserod.

- 25 Los compuestos o sales de la presente invención también podrían administrarse con un agonista beta de acción prolongada.

- 30 Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los compuestos o sales de la invención incluyen inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), antagonistas de leucotrieno (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H1 y H3, agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores de agonistas de  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ -adrenorreceptores para uso descongestivo, antagonistas de los receptores M3 muscarínicos o agentes anticolinérgicos, inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5, teofilina, cromoglicato de sodio, inhibidores de la COX tanto inhibidores de la COX-1 o COX-2 no selectivos como selectivos (AINE), glucocorticosteroides orales e inhalados, anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas, agonistas de  $\beta_2$ , que incluyen agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada, inhibidores de moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4, antagonistas de los receptores de quinina B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, agentes inmunosupresores, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), antagonistas de los receptores de taquiquinina NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub>, inhibidores de elastasa, agonistas de los receptores de adenosina A2a, inhibidores de urocinasa, compuestos que actúan sobre los receptores dopaminérgicos, por ejemplo, agonistas de D2, moduladores de la ruta de NF $\kappa$ B, por ejemplo, inhibidores de IKK, moduladores de la rutas de señalización de citocinas tales como la cinasa syk, o inhibidores de cinasas JAK, agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos, y antibióticos.

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

- 45 antagonistas de H3, antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, inhibidores de PDE4, glucocorticosteroides, agonistas de los receptores de adenosina A2a, agonistas de  $\beta_2$ , moduladores de la ruta de señalización de citocinas tales como la cinasa syk, o antagonistas de leucotrieno (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>.

- 50 Según la presente invención, los compuestos o sales de la invención también pueden combinarse con: glucocorticosteroides tales como glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos que incluyen prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona y furoato de mometasona monohidratada; antagonistas de los receptores M3 muscarínicos o agentes anticolinérgicos que incluyen en particular sales de ipratropio tales como bromuro de ipratropio, sales de tiotropio tales como bromuro de tiotropio, sales de oxitropio tales como bromuro de oxitropio, perenzepina y telenzepina, o agonistas de  $\beta_2$  tales como agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada que incluyen salmeterol, formoterol, QAB-149 y CHF-4226.

## 55 F. Uso en la preparación de una composición o medicamento

En una realización, la presente invención comprende procedimientos para la preparación de una composición o medicamento que comprende los compuestos o sales de la presente invención para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por actividad de los receptores de glucocorticoides.

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

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

## 10 **G. Esquemas**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los procedimientos ilustrados en los esquemas de síntesis generales y procedimientos experimentales detallados más adelante. Las reacciones de los procedimientos de síntesis en este documento se llevan a cabo en disolventes adecuados que puede ser fácilmente seleccionados por un experto en la materia de la síntesis orgánica, siendo generalmente dichos disolventes adecuados cualquier disolvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las 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 disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

20 La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

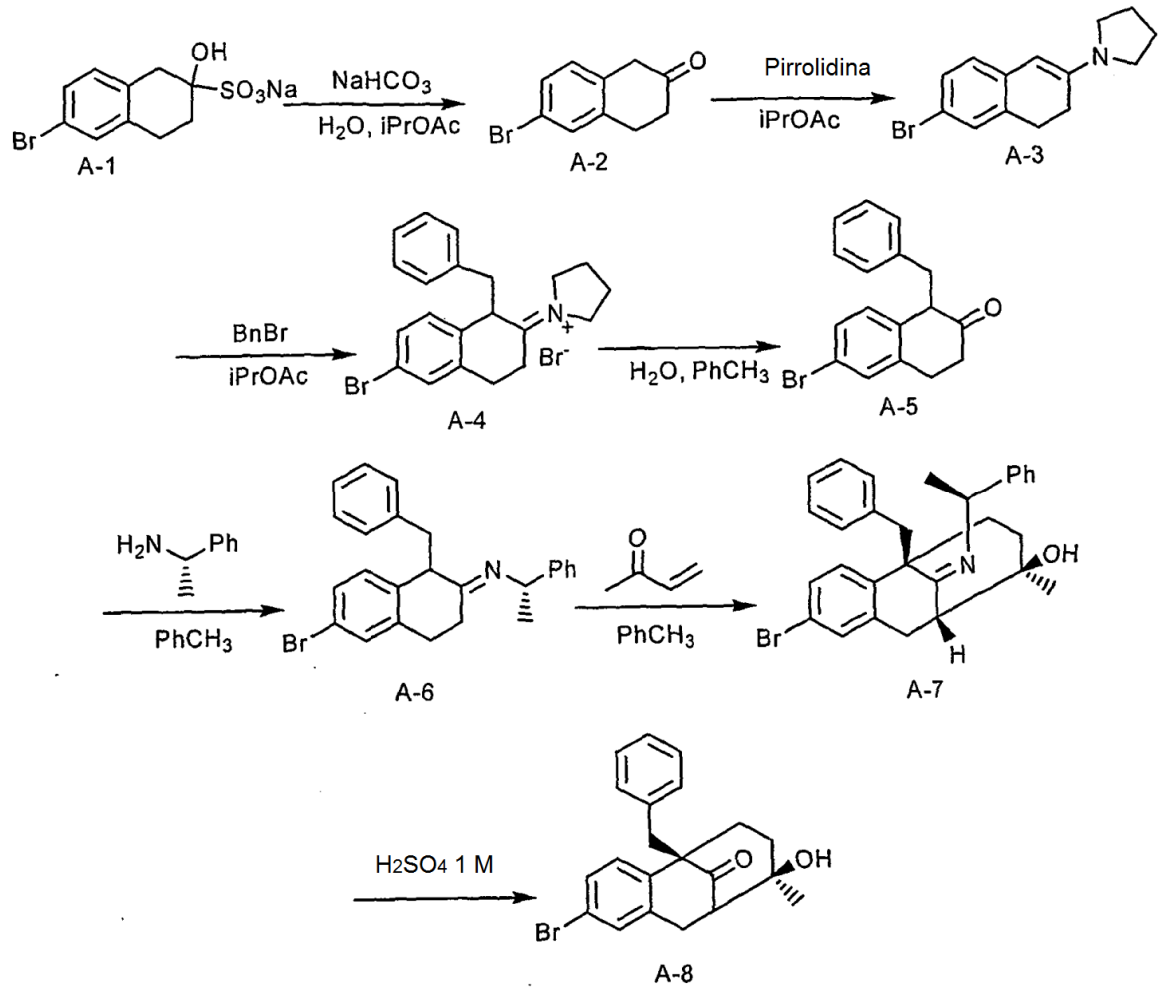
25 Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía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

30 Los materiales de partida usados en este documento están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por procedimientos de síntesis rutinaria.

Los esquemas de síntesis generales se presentan para fines de ilustración.



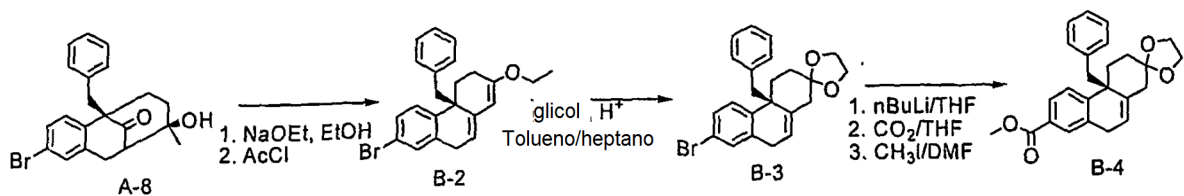
## ESQUEMA A

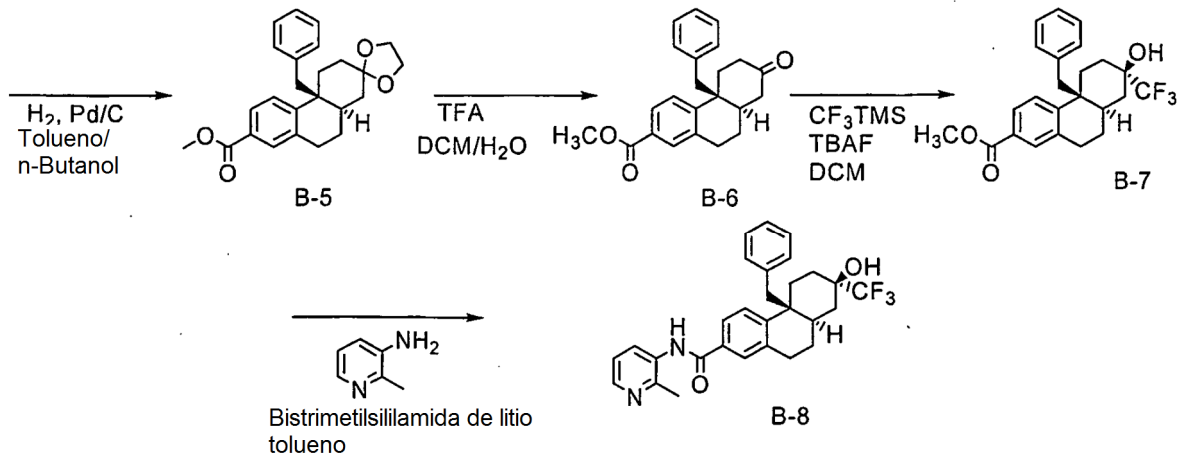


La 1(*R*)-bencil-5-bromo-9(*S*)-hidro-10(*R*)-hidroxi-10(*R*)-metil-triciclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trien-13-ona de fórmula A-8 se preparó usando el protocolo descrito en el Esquema A, que generalmente se desvela en el documento WO 00/66522. Ph representa fenilo. Bn representa bencilo. El compuesto A-1 puede comprarse (por ejemplo, VOUS y Riverside; n° CAS 4133-35-1). El compuesto A-2 puede prepararse como se describe en Org. Syn. 1971, 51, 109-112.

5

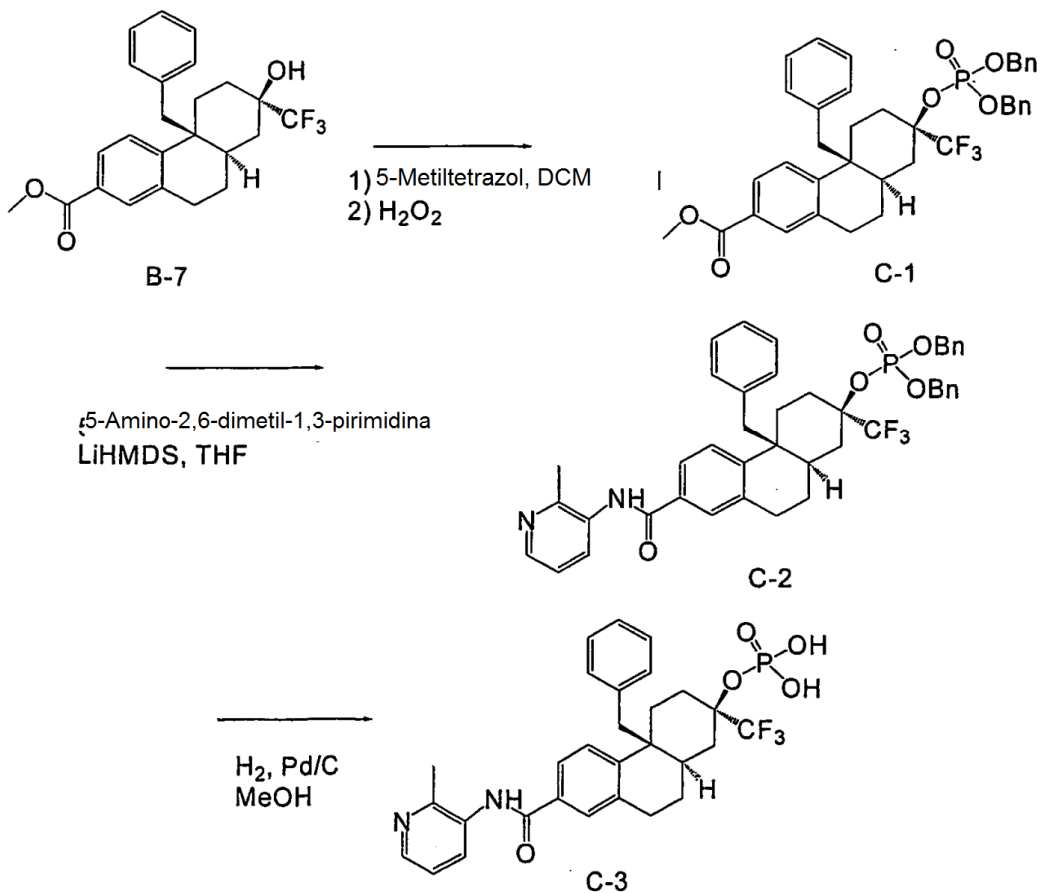
## ESQUEMA B





La (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida se preparó como se describe en el Esquema B.

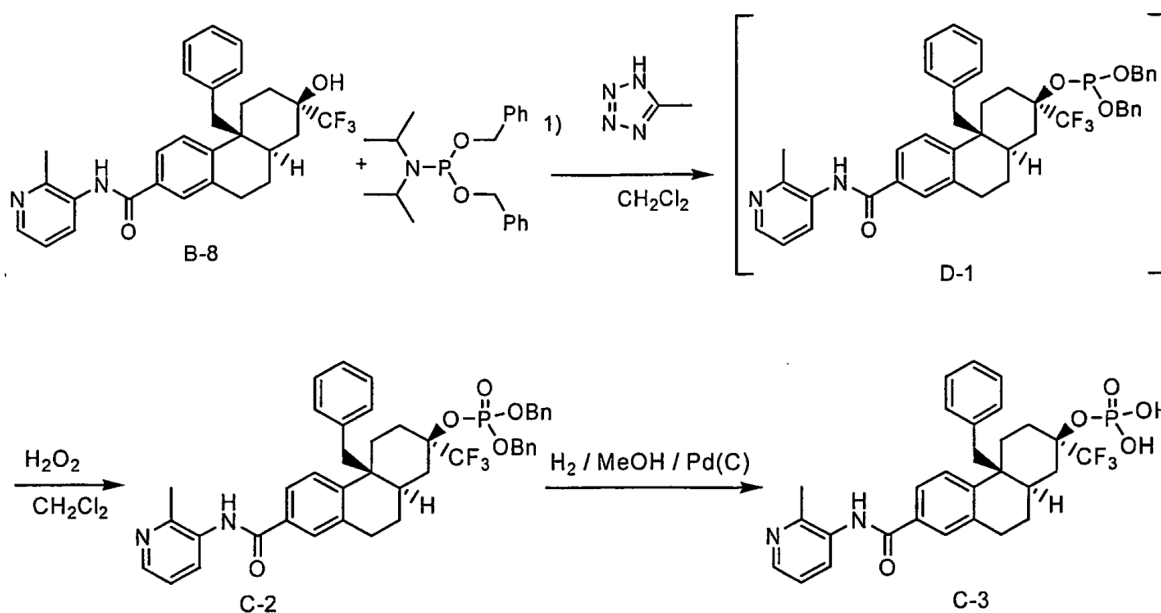
**ESQUEMA C**



5

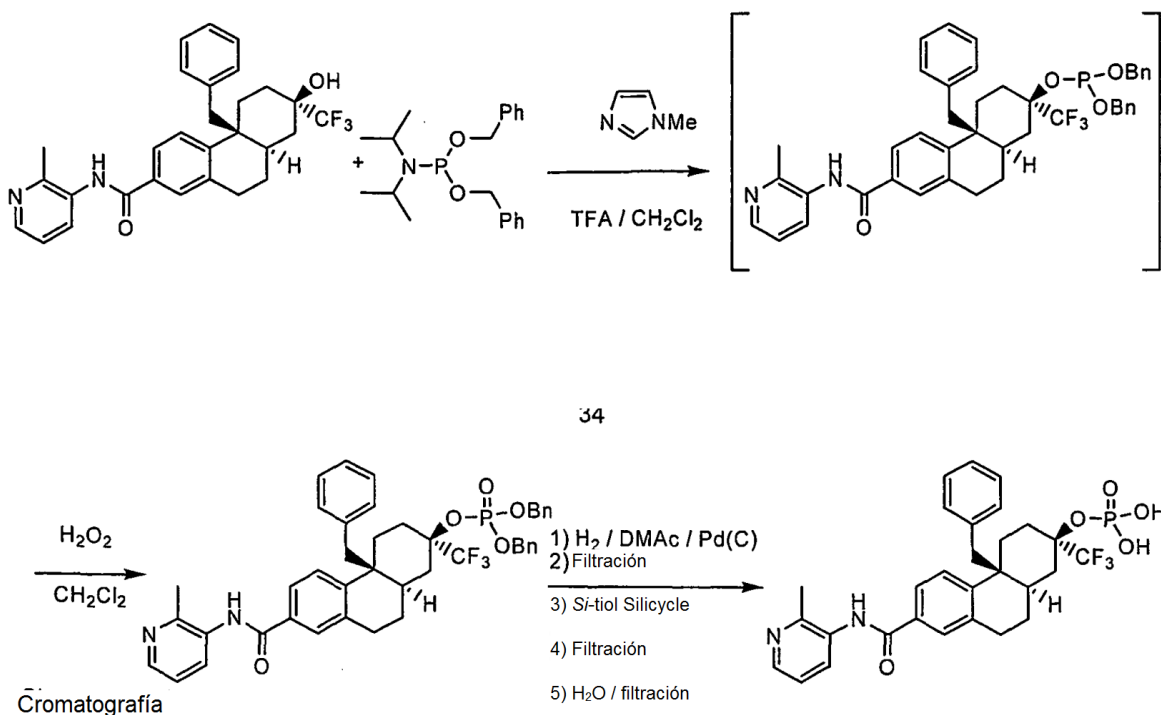
El dihidrogenofosfato de (2R,4 $\alpha$ S,10 $\alpha$ R)-4 $\alpha$ -bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ -octahidrofenantren-2-ilo de C-3 se preparó como se describe en el Esquema C. Bn representa bencilo.

## ESQUEMA D



5 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*-octahidrofenantren-2-ilo de C-3 se preparó como se describe en el Esquema D. Bn representa bencilo. Ph representa fenilo.

## ESQUEMA E



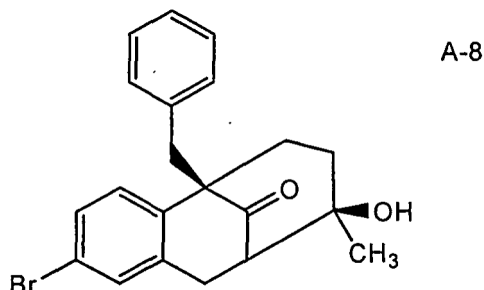
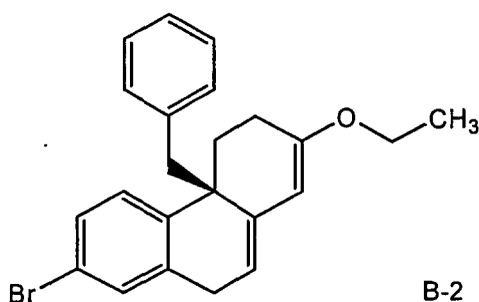
34

Cromatografía

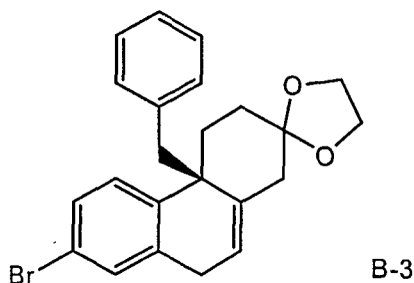
10 El dihidrogenofosfato de (2*R*,4*α**S*,10*α**R*)-4*α*-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*α*,9,10,10*α*-octahidrofenantren-2-ilo de C-3 se preparó como se describe en el Esquema E. Bn representa bencilo. Ph representa fenilo.

## H. PREPARACIONES Y EJEMPLOS

El material de partida A-8 es 1(*R*)-bencil-5-bromo-9(*S*)-hidro-10(*R*)-hidroxi-10(*R*)-metil-triciclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trien-13-ona como se representa por la siguiente fórmula:

5 Preparación 1: (*S*)-4 $\alpha$ -bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4 $\alpha$ ,9-tetrahidrofenantreno

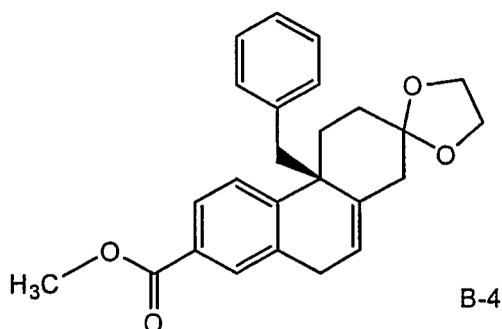
El material de partida A-8 (450 g; 1,17 moles) se disolvió en etanol (4,5 l) a temperatura ambiente. Se añadió 21% de etóxido de sodio en etanol (44 ml; 0,12 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. Una vez se consumió el material de partida A-8, la mezcla de reacción se enfrió a -25°C. Se añadió cloruro de acetilo (250 ml; 3,51 moles) lentamente a la mezcla mientras que la temperatura se mantuvo próxima a -25°C. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó hasta 0°C y allí se mantuvo hasta que se consumió la enona intermedia. En este momento se suspendió la mezcla. Se añadió 21% de etóxido de sodio en etanol (1,31 l; 3,51 moles) a la mezcla mientras que la temperatura se mantuvo entre -5°C y 5°C. Si la mezcla no era básica, se añadió más etóxido de sodio. La temperatura de la mezcla se aumentó a 25°C y luego se diluyó con agua (5,9 l). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (3 X). El compuesto del título (440 g; 85% de área) se obtuvo como un sólido beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  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).

Preparación 2: (*S*)-4 $\alpha$ -bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9-hexahidrofenantreno

El (*S*)-4 $\alpha$ -bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4 $\alpha$ ,9-tetrahidrofenantreno (1270 g; 3,2 moles; 85% de área, que puede prepararse como se describe en la Preparación 1) se disolvió en tolueno (6,45 l). Se añadieron etilenglicol (898 ml; 16,1 moles) y ácido p-toluenosulfónico (6,1 g; 0,03 moles) y la reacción se calentó a reflujo. El disolvente (1 l) se destiló de la mezcla y se sustituyó con tolueno fresco (1 l). Este procedimiento de destilación se repitió dos veces más. Se añadió más ácido p-toluenosulfónico (6,1 g) cada vez que se añadió tolueno fresco. Durante la reacción se formaron dos productos intermedios (detectados por CL) a medida que el sustrato se convertía en producto. El punto

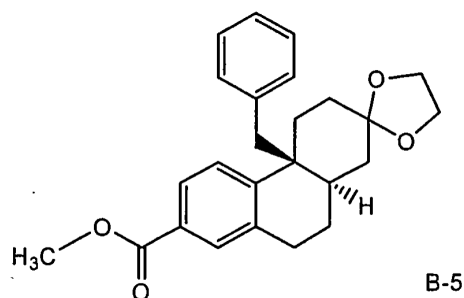
5 final de la reacción fue un punto de equilibrio entre los dos productos intermedios y el producto. Una vez se alcanzó el punto final, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH 0,5 M (2 l). Las fases se separaron rápidamente y ambas eran oscuras con una pequeña capa de desperdicio. La mezcla se lavó con agua (2 l). Las fases se separaron muy lentamente. La mezcla se secó por destilación azeotrópica. Se añadió metanol (4 l) a la mezcla y el disolvente (4 l) se destiló de la mezcla. La adición de metanol y la destilación del disolvente se repitieron dos veces más. Se añadió metanol a la mezcla y la precipitación se produjo unos minutos después. Se añadió más metanol (4 l) a la mezcla y luego se llevó a reflujo. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol frío (2 X 2 l). El sólido se secó en una estufa a vacío a 65°C. El compuesto del título (882 g; 98% de área) se obtuvo como un sólido beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ ppm: 1,71 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H).

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



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

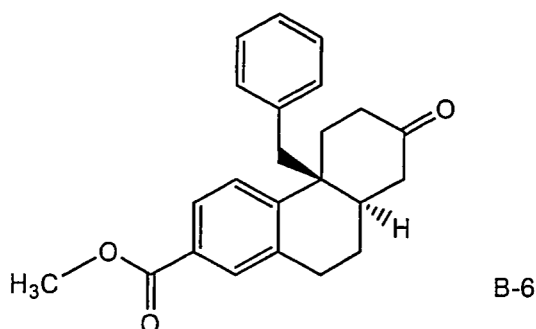
**Preparación 4: 4β-Bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,8αR)-metilo**



35 Se disolvieron el 4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato de (S)-metilo (201 g; 0,515 moles, que puede prepararse como se describe en la Preparación 3) y 50 ml de etilenglicol en tolueno (2,0 l) en un autoclave. A éste se añadieron 10 gramos de 5% de Pd/C (catalizador seco). Entonces, el autoclave se cerró

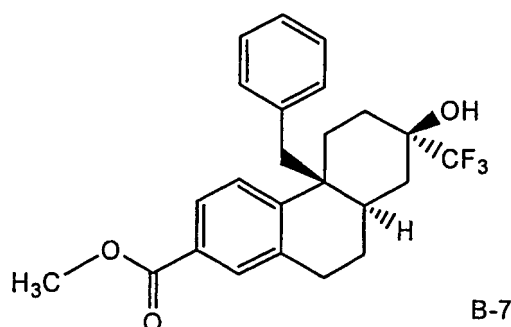
y se purgó con nitrógeno (tres ciclos) seguido de hidrógeno (tres ciclos). La reacción se realizó durante 18 horas a una presión de 80 psig y temperatura de 50°C. Análisis por HPLC para completitud y selectividad (las selectividades típicas son: 95 con respecto a 5, trans con respecto a cis). La suspensión se filtró a través de Celite® para eliminar el catalizador y la disolución de tolueno se concentró a 50°C, a vacío, a aproximadamente 200 ml. Mientras que todavía estaba a 50°C se añadió 1 l de 1-butanol y la disolución se calentó a 60°C, hasta que se volvió clara. Tras el enfriamiento, el compuesto sólido resultante del título se aisló por filtración a vacío (196 gramos; 97%; trans con respecto a cis, 95,75 con respecto a 4,24). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,79 (sa, 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-CH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,03 (cm, 3H, CH<sub>2</sub>, CH-H), 2,63 (d, J= 15 Hz, CH-H), 2,22-1,72 (cm, 8H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,57 (cm, 1H, CH-H); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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.

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



Se disolvió el 4β-bencil-7,7-(1,2-etilendioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,8αR)-metilo (150 g, 382 mmoles, que puede prepararse como se describe en la Preparación 4) en diclorometano (630 ml). Se añadió agua (270 ml) con agitación seguida de ácido trifluoroacético (73 ml, 1150 mmoles) mediante un embudo de goteo durante 30 minutos, manteniéndose la temperatura interna por debajo de 30°C. Después de completarse la adición, la reacción se calentó a 40°C durante 2 horas. En la comprobación del procedimiento se indicó reacción incompleta con aproximadamente el 9% (porcentaje en área) de material de partida. Las fases se separaron y se añadió agua fresca (270 ml) y ácido trifluoroacético (31 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. Este procedimiento continuó hasta que se consumió el material de partida. La fase orgánica se lavó con 5% de bicarbonato sódico acuoso (300 ml), agua (300 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad dando 126,4 g del compuesto del título (representando un rendimiento del 95%). RMN <sup>1</sup>H (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).

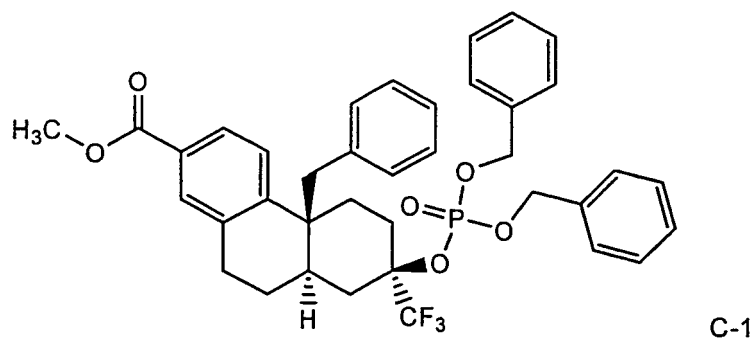
**Preparación 6: 4β-Bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,7R,8αR)-metilo**



El 4β-bencil-7-oxo-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,8αR)-metilo (118 g, 0,339 moles, que puede prepararse como se describe en la Preparación 5) disuelto en diclorometano se enfrió a -50°C. La disolución se volvió turbia. Una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (3,4 ml, 0,003 moles) se añadió sin cambio apreciable de temperatura. Se añadió trifluorotrimetilsilano (79 ml, 0,51 moles) durante 20 minutos con un cambio de color de color naranja brillante a rojo oscuro. La mezcla de reacción se mantuvo a -50°C durante aproximadamente 2 horas y luego se dejó calentar a 0°C. Se añadió muy lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (340 ml, 0,34 moles) a 0°C a la mezcla de reacción durante 45 minutos. Se observó una exotermia con desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó 10 minutos y el análisis por HPLC indicó la desililación

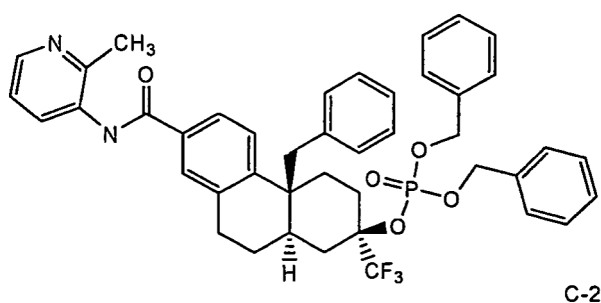
completa. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y con agitación vigorosa y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con agua (1 l). La fase orgánica se concentró y se sometió a cromatografía para producir 72 g, 51% del compuesto del título, con 32 g adicionales de producto impuro. RMN <sup>1</sup>H (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: 4β-Bencil-7-(bis(benciloxi)fosforiloxi)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,7R,8αR)-metilo**



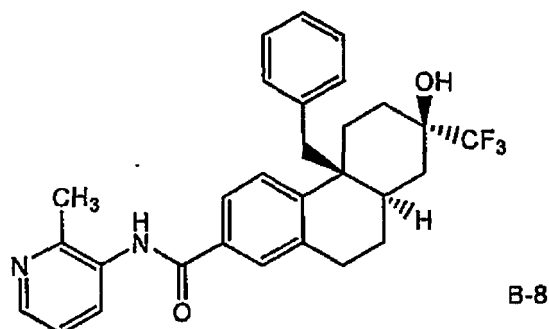
Se mezclaron juntos el 4β-bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,7R,8αR)-metilo (5,0 g; 11,9 mmoles, que puede prepararse como en la Preparación 6) y 5-metiltetrazol (3,6 g; 43,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió dibencilfosforamido (8,3 ml; 25,1 mmoles) y la mezcla se agitó hasta que la reacción se completó (1 hora). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 30% de peróxido de hidrógeno (10 ml). La reacción se agitó hasta que se completó la oxidación (30 minutos). La fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con 10% de meta-bisulfito de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con 15% de acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título purificado (8,41 g; rendimiento del 94%) se obtuvo como un aceite incoloro que contenía 6% de acetato de etilo en peso. RMN <sup>1</sup>H (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: (2R,4αS,10αR)-4α-Bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4α,9,10,10α-octahidrofenantren-2-il-fosfato de dibencilo**



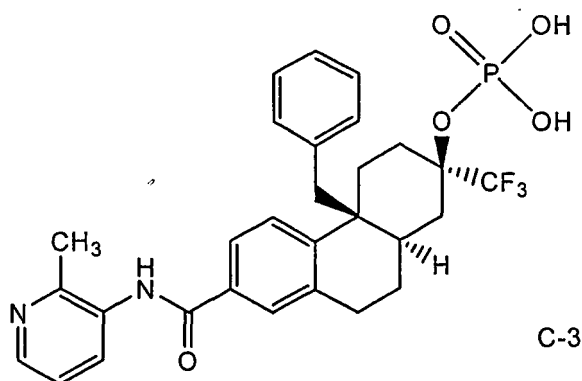
Se mezclaron juntos el 4β-bencil-7-(bis(benciloxi)fosforiloxi)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,7R,8αR)-metilo (7,9 g; 11,6 mmoles, que puede prepararse como en la Preparación 7) y 3-amino-2-picolina (1,3 g; 12,2 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) y se enfriaron a 0°C. La disolución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (24 ml; 24,4 mmoles) se añadió mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con 70% de acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título purificado (6,79 g; rendimiento del 68%) se obtuvo como una goma amarilla que contenía 6% de acetato de etilo en peso. RMN <sup>1</sup>H (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 (comparativo): (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 el 4β-bencil-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato de (4βS,7R,8αR)-metilo (10 g; 23,9 mmoles, que puede prepararse como se describe en la Preparación 6) y 3-amino-2-picolina (2,71 g; 25,1 mmoles) en tolueno (200 ml). La bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (74,1 ml; 74,1 mmoles) se añadió a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 35°C. Hubo una ligera exotermia y durante la adición precipitó un sólido. La mezcla se mantuvo 30 minutos adicionales después de la adición. Se añadió agua (250 ml) a la mezcla. Hubo una ligera exotermia y el sólido se disolvió. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla para garantizar que el producto no precipitara. La agitación se detuvo para permitir las que las fases se separan. La fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó con agua (250 ml). El disolvente (230 ml) se destiló a presión atmosférica de la fase orgánica. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno (2 veces) seguido de heptano (2 veces). El sólido se secó en una estufa a vacío a 70°C. El compuesto del título del presente ejemplo (10 g) se obtuvo como un sólido beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ ppm: 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).

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



El (2R,4αS,10αR)-4α-bencil-7-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4α,9,10,10α-octahidrofenantren-2-il-fosfato de dibencilo (6 g; 7,9 mmoles, que puede prepararse como se describe en la Preparación 8) se disolvió en metanol (120 ml). A la mezcla se añadió 5% de paladio sobre carbono (63% de agua) (1,3 g; 0,4 mmoles). La mezcla se trató con hidrógeno (50 psi, (345 KPa)) a temperatura ambiente. La reacción se paró quedando 12% del producto intermedio monobencílico. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se añadió catalizador fresco (1,3 g) a la disolución y se volvió a someter a las condiciones de hidrogenación. Una vez se completó la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La disolución se concentró a aproximadamente 60 ml mediante destilación y no usando un evaporador rotatorio. Durante la destilación precipitó un sólido blanco. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol. El sólido se secó en una estufa a vacío a 70°C. El compuesto del presente ejemplo (3,36 g; rendimiento del 75%) se obtuvo como un sólido blanco y tuvo una pureza por CL del 98% de área. RMN <sup>1</sup>H (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, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,75 (dd, 2H), 8,33 (dd, 1H), 9,96 (s, 1H).

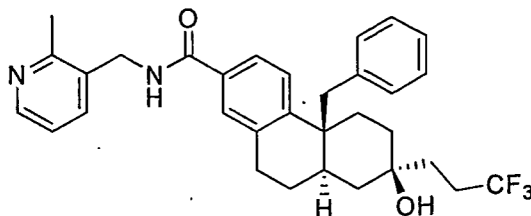
## I. DATOS BIOLÓGICOS

Para las siguientes descripciones, los comparadores son compuestos tricíclicos (véase, por ejemplo, el documento WO 2000/66522). Los compuestos de ejemplo y comparadores se prepararon en Pfizer. Se usó prednisolona como

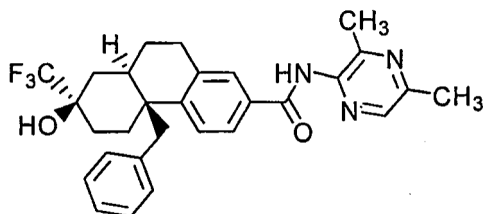


comprador clínicamente relevante (P-6004; Sigma-Aldrich, St. Louis).

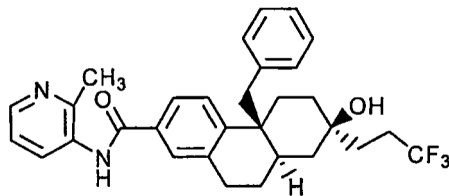
El comparador A es (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -bencil-7-hidroxi-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



- 5 El comparador B es (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -bencil-N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:

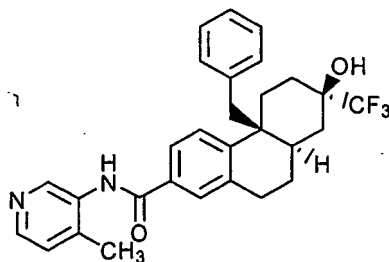


El comparador C es (4 $\beta$ S,7S,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:

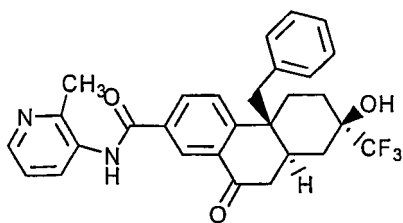


10

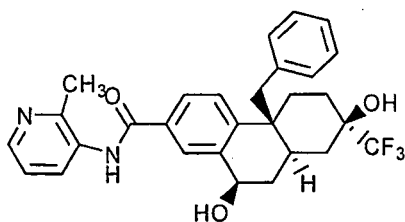
El comparador D es (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ R)-4 $\beta$ -bencil-7-hidroxi-N-(4-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



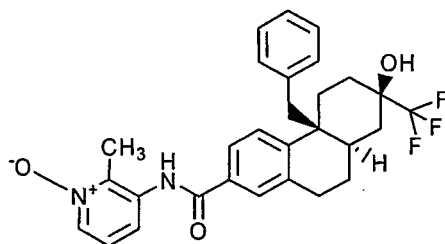
- 15 El comparador E es (4 $\beta$ S,7R,8 $\alpha$ S)-4 $\beta$ -bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-(trifluorometil)-4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



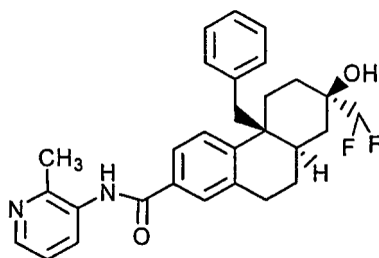
El comparador F es (4βS,7R,8αR,10R)-4β-bencil-7,10-dihidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



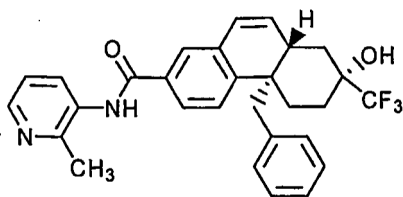
5 El comparador G es:



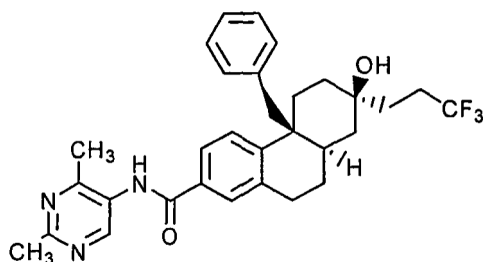
El comparador H es (4βS,7R,8αR)-4β-bencil-7-(difluorometil)-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



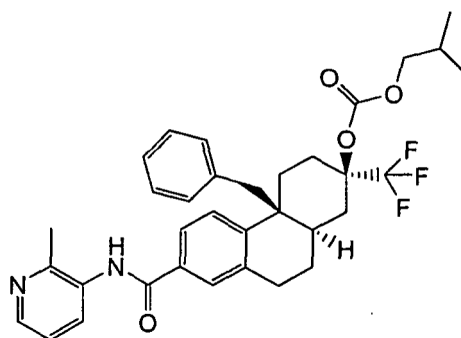
10 El comparador I es (4βS,7R,8αS)-4β-bencil-7-hidroxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4β,5,6,7,8,8α-hexahidrofenantreno-2-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



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



El comparador K es carbonato 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*-octahidrofenantren-2-il-isobutilo que tiene la siguiente estructura:



##### 5 **Conversión del Ejemplo 2 en el Ejemplo 1**

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 convierten en enterocitos polarizados completamente diferenciados en 2-3 semanas. Una vez diferenciadas, estas células tienen uniones fuertes y expresan diversos procesos bioquímicos tales como transportadores de flujo activo que incluyen P-glicoproteína (P-gp). Con este modelo es posible determinar la permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) de un compuesto a través de la 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 del compuesto luminal (intestino) a serosal (sangre) a través del epitelio intestinal que puede observarse durante la absorción intestinal.

El Ejemplo 2 no atravesó significativamente una monocapa de células Caco-2 (A→B,  $P_{ap} = 1,15e^{-6}$  cm/s), mientras que la aplicación del Ejemplo 2 en el compartimento apical produjo una elevación significativa del Ejemplo 1 en tanto los compartimentos apical como basolateral.

Los datos indican un mecanismo que implica desfosforilación del Ejemplo 2 con respecto al Ejemplo 1 mediante fosfatasas alcalinas unidas a la membrana localizadas en los epitelios intestinales, seguido de absorción del Ejemplo 1 a través de la monocapa de células Caco-2 (A→B,  $P_{ap} = 37,5e^{-6}$  cm/s).

La dosificación por vía oral del Ejemplo 2 (30 y 200 mg/kg) en ratas canuladas en la vena porta produjo la detección del Ejemplo 1, pero no del Ejemplo 2, en muestra de plasma de la vena porta durante un periodo de tiempo de cuatro horas. Estos resultados indicaron la aparición de hidrólisis de primer paso intestinal del Ejemplo 2 con respecto al Ejemplo 1 y absorción intestinal selectiva del Ejemplo 1.

El Ejemplo 2 demuestra la potenciación de la solubilidad y la disolución intrínseca que produce un perfil de absorción oral mejorado en ratas mediante el aumento de la 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]), además de la disminución del tiempo para  $C_{m\acute{a}x}$  (0,8 h [frente a 1,5 h para el Ejemplo 1]) en perros. La biodisponibilidad del Ejemplo 2 mejoró en comparación con el Ejemplo 1 en ratas ( $F = 59\%$  para el Ejemplo 2;  $F = 17\%$  para el Ejemplo 1).

**DATOS IN VITRO**

Nombre	CI <sub>50</sub> de GRFP (nM)	CI <sub>50</sub> de IL-6 (nM)	% de inhibición de IL-6	CI <sub>50</sub> de TNFα (nM)	% de inhibición de TNFα
Ejemplo 1 Sal de HCL	1,31	0,400	76,9	92,1 (28,8) <sup>a</sup>	77,1 (62) <sup>a</sup>
Ejemplo 1 Base libre		0,360	86,1		
Ejemplo 2	79,0 (42) <sup>a</sup>	60 (17) <sup>a</sup>	60,2 (80) <sup>a</sup>		
Comparador A	7,10	>36,4	59,9	>1000	35
Comparador B	0,35	4	75,8		
Comparador C	1,22	1,1	82,6		
Comparador D	2,06	1,3	79,8		
Comparador E	1,18	1,1	79,7		
Comparador F	1,9	7	83,3		
Comparador G	2,13	2,1	80,1		
Comparador H	8,03	4,3	64,9		
Comparador I	9,12	2,8	67,5		
Comparador J	4,58	291	55		
Comparador K	895				
Prednisolona	0,526	4,2 (4,6) <sup>a</sup>	102 (100) <sup>a</sup>	14,9 (15,6) <sup>a</sup>	100

<sup>a</sup> indica que se encontraron resultados adicionales.

**GRFP: Unión al receptor de glucocorticoides**

Se usa el ensayo de unión del ligando de polarización de la fluorescencia al receptor de glucocorticoides (GRFP) para evaluar la unión directa de compuestos de prueba a la proteína de glucocorticoides de longitud completa (GR). Los reactivos para este ensayo se compran de Invitrogen en un kit de prueba. Como trazador fluorescente se usa un ligando de GR marcado fluorescente y los compuestos de prueba compiten con el trazador fluorescente por la unión a GR. El cambio en el valor de la polarización en presencia de los compuestos de prueba es debido a la unión de los compuestos de prueba a GR y se usa para determinar la CI<sub>50</sub> y la afinidad de unión relativa de compuestos de prueba para GR.

**CI<sub>50</sub> e inhibición en % de IL-6**

Se cultivaron células epiteliales de pulmón A549 humanas (Colección americana de cultivos tipo, Rockville, MD) en medio F-12K de Kaighn con penicilina-estreptomycin (10 U/ml) y 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (todos de Invitrogen, Grand Island, NY). Las células A549 se sembraron a una densidad de 30.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se privaron de suero cambiando el medio de crecimiento por medio F-12K de Kaighn sin suero con penicilina-estreptomycin (10 U/ml) y, de nuevo, incubando durante la noche a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. En el tercer día, el medio se cambió por medio sin suero fresco y las células se incubaron con o sin compuesto (el vehículo era DMSO al 0,1% de concentración máxima) durante aproximadamente 1 hora y luego se estimularon con 1 ng/ml de IL-1β humana recombinante (R&D Systems, Mineápolis, MN) durante 20 horas a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. Los sobrenadantes de células se recogieron para la determinación de los niveles de IL-6 usando placas Single Spot de 96 pocillos de MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) según las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron con un MSD Sector Imager 6000. Se usó prednisolona (1 μM) como un inhibidor máximo y definió el 100% del control de inhibición. Se usó vehículo para definir el 0% del control de inhibición. La inhibición en porcentaje para cada concentración de compuesto, con respecto a estos controles, se calculó usando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los valores de CI<sub>50</sub> se generaron usando el software de análisis de datos GraFit 5.0 (Erithacus Software Ltd., Surrey, RU).

**CI<sub>50</sub> e inhibición en % de TNF $\alpha$** 

Se cultivaron células pre-monocíticas U937 humanas (Colección americana de cultivos tipo, Rockville, MD) en RPMI 1640 con glutamina (2 mM), penicilina-estreptomina (10 U/ml) y 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (todos de Invitrogen, Grand Island, NY). Las células se diferenciaron a un fenotipo de monocito/macrófago con forbol-12-miristato-13-acetato (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 20 ng/ml, durante la noche. Entonces, las células se centrifugaron, el medio se aspiró y las células se resuspendieron en un volumen igual de medio RPMI 1640 fresco con glutamina y penicilina-estreptomina y suero bovino fetal como se ha enumerado anteriormente, y se incubaron durante 48 horas a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. Tras la recuperación, las células se rasparon, se contaron y se sembraron según el diseño experimental antes de la estimulación con LPS, como se describe a continuación.

- 5 Las células U937 se diferenciaron y se sembraron a una densidad de 200.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Las células se incubaron con o sin compuesto (el vehículo fue DMSO al 1% de concentración máxima) durante aproximadamente una hora y luego se estimularon con 100 ng/ml de lipopolisacárido (LPS), serotipo de *E. coli* 0111:B4 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), durante cuatro horas a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. Los sobrenadantes de las células se recogieron para la determinación de los niveles de TNF $\alpha$  usando un ELISA de tipo sándwich interno.
- 10 Se usaron anticuerpo monoclonal de ratón anti-TNF $\alpha$  humano (clon 28401.111) y anticuerpo de cabra biotinilado anti-TNF $\alpha$  humano (R&D Systems, Mineápolis, MN) como anticuerpos de captura y de detección, respectivamente. Como sistema de detección se usaron estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) (R&D Systems, Mineápolis, MN) y K-Blue Substrate/Red Stop (Neogen, Lexington, KY). La absorbancia se midió a 650 nm. Las concentraciones de TNF $\alpha$  se interpolaron a partir de una curva patrón de proteína recombinante de TNF $\alpha$  humano (R&D Systems, Mineápolis, MN) usando un modelo logístico de cuatro parámetros por el software de análisis de datos Magellan 4.11 (Tecan, Durham, NC). Se usó prednisolona (1  $\mu$ M) como inhibidor máximo y definió el 100% del control de inhibición. Se usó vehículo para definir el 0% del control de inhibición. La inhibición en porcentaje para cada concentración de compuesto, con respecto a estos controles, se calculó usando Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los valores de CI<sub>50</sub> se generaron usando el software de análisis de datos LabStats Fit Curve V4.R7.MO (Pfizer Sandwich Laboratories, RU y Tessella Support Services plc, Abingdon RU).

**SANGRE COMPLETA HUMANA EX VIVO**

Este estudio compara la inhibición de IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 y la producción de TNF $\alpha$  en sangre completa humana estimulada por LPS *ex vivo* por el comparador A de ligandos del receptor de glucocorticoides (GR), Ejemplo 1, y prednisolona.

- 30 Se recogió sangre venosa de donantes humanos como alícuotas de 10 ml en tubos que contenían heparina sódica (BD Vacutainer de Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NY). La sangre se añadió a placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo redondo de poliestireno estériles (Corning Costar) a 100  $\mu$ l/pocillo omitiendo los pocillos de fuera. Se añadió medio (medio RPMI 1640 con L-glutamina, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) a la sangre en alícuotas de 90  $\mu$ l para un volumen total de 190  $\mu$ l. Los pocillos de fuera se llenaron con 200  $\mu$ l de medio.
- 35 La sangre se colocó en una estufa de incubación a 37°C humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> mientras que se preparaban los compuestos (casi 60 minutos).

- Los compuestos se prepararon a partir de disoluciones madre 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich). La disolución madre de compuesto se diluyó seriadamente 1/3 en DMSO (es decir, 5  $\mu$ l de compuesto + 10  $\mu$ l de DMSO), seguido de dilución de cada dilución seriada 1/167 en disolución de vehículo (2% de DMSO, 30% de etanol (AAPER Alcohol and Chemical Company) y 68% de solución salina tamponada con fosfato (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco sin cloruro de calcio sin cloruro de magnesio, Invitrogen Corporation, Carlsbad CA). El compuesto o vehículo se añadió a la sangre en alícuotas de 10  $\mu$ l por triplicado. La concentración final de cada prednisolona y el Ejemplo 1 en el ensayo osciló de 1000 nM a 0,457 nM. Las concentraciones del comparador A oscilaron de 3000 nM a 1,4 nM. Las concentraciones de DMSO y etanol finales en el ensayo fueron 0,1% y 1,5%.
- 45 Las muestras se trituraron cuidadosamente dos veces para mezclarse y se volvieron a colocar en la estufa de incubación. La disolución madre de LPS (serotipo de *E. coli* 0111:B4, Sigma-Aldrich), guardada en alícuotas de 100  $\mu$ g/ml en RPMI a -20°C, se diluyó 1/50 en RPMI para preparar una disolución madre de trabajo. Después de 60 minutos de incubación, 10  $\mu$ l de la disolución madre de trabajo de LPS preparada se añadió a la sangre a una concentración final de 100 ng/ml, omitiéndose los pocillos que iban a usarse como control negativo. Las muestras se trituraron de nuevo cuidadosamente y las placas se incubaron durante la noche durante 22 horas. Tras la incubación, la sangre se centrifugó a 1500 x g durante 5 minutos y el plasma se eliminó tanto para congelarlo a -20°C como para el ensayo para la liberación de citocinas.

- Lo niveles de proteína de IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 y TNF $\alpha$  se midieron usando kits de ensayo de Meso Scale (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Se dejó que los reactivos alcanzaran la temperatura ambiente. Las placas Meso Scale se bloquearon con 30  $\mu$ l de diluyente de ensayo de plasma / suero humano con agitación cuidadosa durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3x con tampón de lavado (PBS, Invitrogen Corporation, con 0,05% de Tween-20, Sigma-Aldrich). Los calibradores para las curvas patrón se prepararon en diluyente de ensayo de plasma / suero humano como una dilución seriada 1/5 para lograr concentraciones finales que oscilaban de 50000 pg/ml a 3,2 pg/ml. Las muestras y los calibradores se añadieron a 20  $\mu$ l/pocillo, luego se incubaron a temperatura ambiente con agitación cuidadosa durante 90 minutos. Las placas se lavaron de nuevo 3 veces con

tampón de lavado. El anticuerpo de detección se diluyó en diluyente de anticuerpo de plasma / suero humano a 1 µg/ml y se añadió a la placa a 20 µl/pocillo. Las placas se incubaron como antes durante 60 minutos y se lavaron de nuevo. El tampón T de lectura (4x) se diluyó 1:1 con mqH<sub>2</sub>O con respecto a 2 veces de concentración y a cada pocillo se añadieron 150 µl. Las placas se analizaron en SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery) para generar valores de señales brutos.

Se verificó que los valores de muestra de IL-1β, IFNγ, IL-6 y TNFα estaban dentro de las curvas patrón del calibrador. Los valores individuales se compararon con controles positivos y negativos (sangre tratada con vehículo con LPS y sangre tratada con vehículo sin LPS, respectivamente) para generar la inhibición en %. Los valores por triplicado se promediaron para cada donante. Se promediaron los valores para dos donantes (sólo se usó un donante para IL-1β) y se representaron gráficamente usando curvas de ajuste de 4 parámetros en la aplicación GraFit 5.0.11.

Valores medios de la inhibición de prednisolona

<b>Concentración (nM)</b>	<b>IFNγ</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>TNFα</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-1β</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-6</b> <i>(inhibición en %)</i>
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 la inhibición del Ejemplo 1

<b>Concentración (nM)</b>	<b>IFNγ</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>TNFα</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-1β</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-6</b> <i>(inhibición en %)</i>
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 la inhibición del comparador A

<b>Concentración (nM)</b>	<b>IFNγ</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>TNFα</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-1β</b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-6</b> <i>(inhibición en %)</i>
3000	28,02163	-3,03631	16,37219	-1,97032
1000	16,52981	-5,43701	14,96801	-0,88954

ES 2 368 286 T3

<b>Concentración (nM)</b>	<b>IFN<math>\gamma</math></b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>TNF<math>\alpha</math></b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-1<math>\beta</math></b> <i>(inhibición en %)</i>	<b>IL-6</b> <i>(inhibición en %)</i>
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 terapéutica (dosis de DE <sub>50</sub> )	mCIA terapéutica (dosis de DE <sub>80</sub> )	Supresión de TNF $\alpha$ (dosis de DE <sub>50</sub> )	Supresión de TNF $\alpha$ (dosis de DE <sub>80</sub> )	Supresión de osteocalcina (dosis de DE <sub>50</sub> )	Supresión de osteocalcina (dosis de DE <sub>80</sub> )
Ejemplo 1 Base libre	0,4	1,5	0,46	1,82	2,91	>10
Comparador A			60		37	
Comparador B	2,9	>10	1,64	2,91	2,39	>10
Comparador C	2,0	>10	0,27	1,33	1,01	2,84
Comparador D			1,47	>20	1,18	3,06
Comparador E	0,5	2,6	0,14	1,18	0,17	1,71
Comparador F	>10	>10	2,11	5,67	1,19	>10
Comparador G	0,6	3,0	2,90	3,33	1,12	7,27
Comparador H			0,23	0,72	0,51	1,46
Comparador I	17,0	>20	0,73	5,45	5,20	>20
Comparador 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)**

5 La artritis inducida por colágeno en ratón es un modelo preclínico crónico comúnmente usado de artritis reumatoide en el que la hinchazón de las articulaciones y la destrucción ósea se producen tras la inmunización con colágeno de tipo II. Se ha mostrado previamente que la reducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad es predictiva de modificación de enfermedad y mitigación de signos y síntomas, respectivamente, en un contexto clínico.

10 En el modelo de mCIA tradicional, ratones DBA/J macho se inmunizaron con 50 µg de colágeno de tipo II de pollito (cCII) en adyuvante completo de Freund y luego se reforzaron 21 días después con 50 µg de cCII en adyuvante incompleto de Freund. El tratamiento con compuestos se inició en la mañana del refuerzo y continuó durante 56 días. La eficacia del tratamiento se midió por la incidencia de la enfermedad (es decir, número de ratones que mostraron cualquier signo de enfermedad) y la gravedad de la enfermedad, ambas de las cuales se midieron dos veces a la semana.

15 En el modelo de mCIA terapéutica, la inducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad se sincronizaron mediante una estimulación por LPS. Ratones DBA/J macho se inmunizaron con 100 µg de colágeno de tipo II bovino (bCII) en el día 0. Todos los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de 20 µg de LPS en el día 28 y se dejó que la enfermedad se desarrollara hasta el día 34. En el día 34, todos los ratones tenían la enfermedad (incidencia = 100%) con una puntuación de gravedad promedio de siete. La dosificación de compuestos se inició en el modo terapéutico en el día 34 y se continuó hasta el día 49. Se compararon diferentes tratamientos midiendo la disminución en la incidencia (es decir, resolución de la enfermedad) y la disminución en la gravedad de la hinchazón de las patas con el tiempo.

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

Puntuación de gravedad	Definición
1	Cualquier rojez o hinchazón de los dedos o la pata
2	Hinchazón macroscópica de la pata completa o deformidad
3	Anquilosis de las articulaciones

El Ejemplo 1 tuvo puntuaciones inferiores a 2 para mCIA (DE<sub>80</sub>) e inferiores a 1 para mCIA (DE<sub>50</sub>).

**Supresión de TNFα y osteocalcina (OC)**

25 Los compuestos se pesaron y se suspendieron en un vehículo de 0,5% de metilcelulosa/0,025% de Tween 20 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Las suspensiones del compuesto se homogeneizaron usando un homogeneizador de tejidos Polytron PT-3100 para crear una suspensión muy fina y luego se sonicaron durante 10 minutos usando un sonicador de baño de agua. Se prepararon alícuotas de cada suspensión para la dosificación diaria a 0,2 ml/dosis. Se usaron ratones hembra Swiss Webster, 10-12 semanas de edad, 28-29 gramos, (Taconic, Germantown, NY) según las pautas del Comité institucional para el cuidado y uso de animales y las pautas de la NIH sobre el bienestar de animales de laboratorio. Los ratones se aclimataron en el laboratorio de animales de Pfizer durante tres a siete días antes de ser utilizados en un estudio. La prednisolona y los compuestos se administraron por sonda nasogástrica oral durante un total de 28 días. Cada grupo de tratamiento contuvo 5-10 ratones. Para establecer una pauta de dosificación para los estudios se realizó un experimento de transcurso de tiempo farmacodinámico piloto para cuantificar la represión de TNFα después de una única dosis de DE<sub>80</sub>. Los compuestos que suprimieron el TNFα se dosificaron QD, mientras que los compuestos que no suprimieron el TNFα >50% en 24 h se dosificaron BID.

40 Los pesos corporales se midieron en el primer y el último día de cada experimento. Las muestras de sangre se obtuvieron después de tres semanas de dosificación para un análisis farmacocinético (PK) en estado estacionario. Para evaluar los efectos del compuesto sobre el TNFα 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 en el día 28. Los ratones se sacrificaron 90 minutos después de la administración de LPS. Las muestras de suero se cuantificaron para osteocalcina y TNFα usando los ensayos de múltiple (Linco Research, Inc, St. Charles, MO; Luminex 100, Austin, TX). Las muestras se diluyeron 1:20 y el ensayo se ejecutó según las instrucciones del fabricante. El patrón de osteocalcina se compró por separado (Biomedical Technologies Inc., Stoughton, MA). Los ratones ayunaron durante 4 horas antes de recogerse el suero para los niveles de TNFα y osteocalcina. Para cada experimento, los valores atípicos se detectaron calculando el número de desviaciones estándar de la media del grupo. Si el valor que se examinaba era más de 2,5 desviaciones estándar de la media, se excluyó del resto de los cálculos.

50 Entonces, los valores de inhibición en porcentaje se calcularon para cada ratón usando las medias del vehículo y grupos de control de 10 mg/kg de prednisolona. Los valores de inhibición en porcentaje de ratones individuales se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros usando la media de la dosis para cada grupo. Como se estimaron los cuatro parámetros y la meseta inferior no se fijó al 0% y la meseta superior no se fijó al 100%, los

valores de DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub> se calcularon usando una fórmula de calibración inversa para una respuesta igual al 50% o al 80% de inhibición o activación.

- 5 Los valores de DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub> son las dosis (en mg/kg) requeridas para producir un efecto del 50% o el 80%, respectivamente, en un punto final particular. Los valores de DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub> se obtuvieron para los diversos puntos finales usando un ajuste logístico de cuatro parámetros. Para los compuestos que se probaron múltiples veces, los valores de DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub> se obtuvieron usando ajustes logísticos de cuatro parámetros de los datos combinados de múltiples experimentos. Para compuestos que no alcanzaron un efecto del 80%, el valor de DE<sub>80</sub> se designa como >10 mg/kg o >20 mg/kg, dependiendo de la mayor dosis probada.

**Modelo de ácaros del polvo doméstico de asma**

- 10 Se trataron ratones con tres dosis del Ejemplo 1 (0,1, 1 y 10 mg/kg, p.o., b.i.d.) o prednisolona (0,1, 1 y 10 mg/kg, p.o., b.i.d.). Grupos de animales separados se trataron con los vehículos respectivos, y no se demostró efecto de la afluencia de células inflamatorias en la afluencia de células inflamatorias de BAL inducidas por ácaros del polvo doméstico.

- 15 El Ejemplo 1 mitigó la infiltración de células en fluido de BAL dependientemente de la dosis. La evaluación de los tipos de células de fluido de BAL usando citometría de flujo mostró reducciones significativas en eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y linfocitos T. En comparación, la prednisolona confirió reducciones similares en la infiltración de células en fluido de BAL a dosis similares (datos no mostrados).

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

**ÍNDICE DE DISOCIACIÓN**

- 20 Se eligió un índice de disociación (ID) como medición para cuantificar la disociación de compuestos con respecto a la de la prednisolona en términos de biomarcadores de eficacia antiinflamatoria y efectos secundarios. Los índices de disociación se calcularon usando biomarcadores clínicamente relevantes que podrían utilizarse en el desarrollo clínico temprano. La osteocalcina en suero y el TNF $\alpha$  en suero inducido por LPS están clínicamente aceptados como predictivos de la formación ósea y la eficacia antiinflamatoria, respectivamente.

- 25 El índice de disociación se basó en los siguientes principios:

1) Disociación que requirió un margen de dosis entre biomarcadores de inflamación y efectos secundarios y se definió por la fórmula:

$$ID = \frac{\text{Punto final del efecto secundario}}{\text{Punto final antiinflamatorio}}$$

Por ejemplo:

30 
$$ID = \frac{DE_{50} \text{ de supresión de osteocalcina (OC) (o } ABCE_{50} \text{)}}{DE_{50} \text{ de supresión de TNF}_{\alpha} \text{ (TNF}_{\alpha} \text{) (o } ABCE_{50} \text{)}}$$

2) El ID de un compuesto puede considerarse con respecto al observado con prednisolona, su comparador clínico. El ID corregido o normalizado se definió como el ID del compuesto dividido entre el ID de prednisolona.

**ÍNDICE DE DISOCIACIÓN (DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub>)**

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

El Ejemplo 1, el Comparador I, el Comparador J tuvieron un ID superior a 5 para OC/TNFα (DE<sub>50</sub>). El Ejemplo 1 y el Comparador J tuvieron un ID superior a 4 para OC/TNFα (DE<sub>80</sub>).

5 **ÍNDICE DE DISOCIACIÓN CORREGIDO (DE<sub>50</sub> y DE<sub>80</sub>) BASADO EN PREDNISOLONA**

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

El Ejemplo 1, el Comparador I, el Comparador J tuvieron un ID corregido superior a 5 para OC/TNFα (DE<sub>50</sub>). El Ejemplo 1 tuvo un ID corregido superior a 1,50 para OC/TNFα (DE<sub>80</sub>).

**ABCE<sub>50</sub> Y ABCE<sub>80</sub>**

10 La exposición al fármaco, definida como las concentraciones de fármaco en plasma integradas con el tiempo (ABC), se usó para hacer comparaciones farmacodinámicas entre prednisolona y el Ejemplo 1. Debido a las cortas semividas de la prednisolona y el Ejemplo 1 en el ratón, los valores de ABC(0-4 h) representaron más del 95% de los valores de ABC(0-24 h). Debido a las limitaciones del muestreo del volumen de sangre en ratones, los valores del ABC(0-4 h) se usaron para hacer comparaciones farmacodinámicas.

	Prednisolona (ABC 0-4 h) (µg*h/ml)		Ejemplo 1 (ABC 0-4 h) (µg*h/ml)	
	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>
TNFα en suero	0,81	0,95	0,22	0,33
Osteocalcina en suero	0,56	1,60	1,30	4,20
Tasa 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
<b>Índice de disociación</b>				
OC/TNFα <sup>a</sup>	0,7	1,7	5,9	12,7

(cont.)

	Prednisolona (ABC 0-4 h) ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ )		Ejemplo 1 (ABC 0-4 h) ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ )	
	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>
BFR/TNF $\alpha$ <sup>a</sup>	0,1	0,6	1,2	4,7
BFR/incidencia de la enfermedad <sup>b</sup>	0,4	1,0	6,8	15,5
BFR/gravedad de la enfermedad <sup>b</sup>	0,2	0,5	3,0	8,2
<b>Índice de disociación corregido</b>				
OC/TNF $\alpha$ <sup>a</sup>			8,4	7,5
BFR/TNF $\alpha$ <sup>a</sup>			12,0	7,8
BFR/incidencia de la enfermedad <sup>b</sup>			17,0	15,5
BFR/gravedad de la enfermedad <sup>b</sup>			15,0	16,4

<sup>a</sup> Datos comparados en ratones en el mismo modelo.

<sup>b</sup> Datos comparados en ratones en diferentes modelos usando exposición al plasma para normalizar. BFR, tasa de formación de hueso.

**CONJUNTO 2 DE DATOS DE ABCE<sub>50</sub> Y ABCE<sub>80</sub>**

Parámetro	Ejemplo 1		Prednisolona	
	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>
Modelo de dosis repetida de 28 días				
TNF $\alpha$ en suero	0,22	0,33	0,82	0,95
Osteocalcina en suero (OC)	1,31	4,15	0,56	1,64
Tasa 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
Índices de disociación corregidos (ID)	ABCE <sub>50</sub>	ABCE <sub>80</sub>		
OC / TNF $\alpha$	8,6	7,4		
BFR / TNF $\alpha$	16,0	7,6		
BFR / incidencia de la enfermedad	14,5	10,6		
BFR / gravedad de la enfermedad	13,0	15,5		

5

El Ejemplo 1 es un compuesto disociado. El Ejemplo 1 tuvo un ID y un ID corregido para ABCE<sub>50</sub> y ABCE<sub>80</sub> superior a 7 para OC/TNF $\alpha$ , BFR/TNF $\alpha$ , BFR/incidencia de la enfermedad y BFR/gravedad de la enfermedad.

**Histomorfometría del hueso cortical para determinar BFR**

10 Durante la porción en vida de cada estudio, los ratones recibieron dos inyecciones intraperitoneales (i.p.) (20 mg/kg, 100 ml/ratón) de calceína (C-0875; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en los días 1 y 26 para las mediciones de histomorfometría del hueso. La calceína se incorpora en el mineral óseo y permite la medición de la tasa de formación de hueso. La calceína se disolvió en 2% de bicarbonato sódico. Durante la recogida de tejido, las tibias izquierdas se extirparon y se limpiaron para las mediciones de histomorfometría cortical. Después de eliminarse toda la piel y el músculo, las tibias se colocaron en 70% de etanol (4°C) en la oscuridad durante un mínimo de 24 horas.

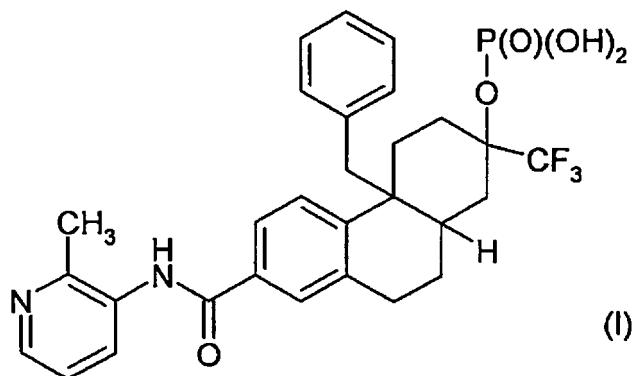
15 Se usaron secciones transversales trituradas para el análisis histomorfométrico del hueso cortical. Los huesos se seccionaron usando una sierra de baja velocidad (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) equipada con una cuchilla de oblea de diamante. El extremo de cada tibia se extirpó proximal a la sinostosis tibiofibular y se cortó una sección transversal de 75 mm. Usando una placa de vidrio áspera y un corcho, las secciones se trituraron a -25 mm hasta que fueron transparentes y todas las marcas pudieron distinguirse bajo un microscopio fluorescente. Las secciones se deshidrataron usando las siguientes disoluciones durante un mínimo de dos minutos cada una: 1) 70% de etanol, 2) 95% de etanol, 3) 100% de etanol, 4) 50/50 de etanol/xileno, y 5) xileno (dos veces) (n° 534056; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Las secciones se montaron usando el medio de montaje Eukitt Quick (n° 03989, Sigma-Aldrich, St.

20

Louis, MO) después de que se aplicara el cubreobjetos. Usando el programa Osteomeasure Bone Analysis (Osteometrics, Inc., Decatur, Georgia), la tasa de formación de hueso se calculó trazando la 1ª y 3ª marcas fluorescentes y el perímetro interno y externo del hueso. La tasa de formación de hueso se calculó por la siguiente ecuación: (ancho entre marcas/intervalo de marcas) \* (perímetro marcado/perímetro del hueso). Se midieron al menos cinco muestras de cada grupo de tratamiento en cada estudio.

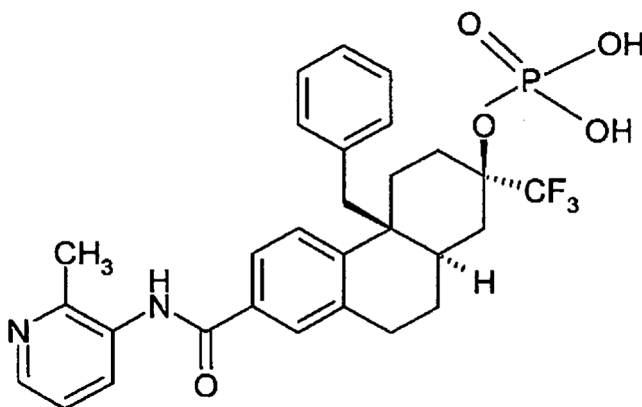
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



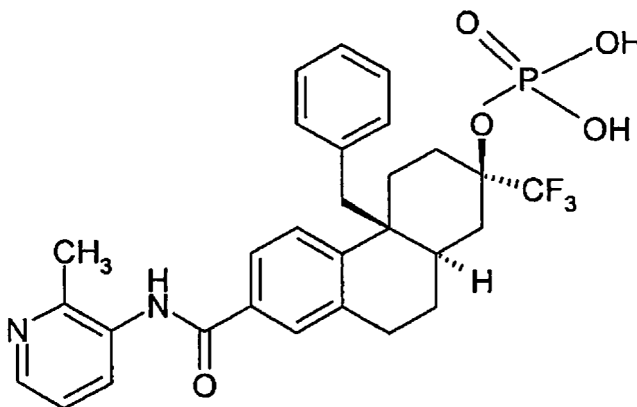
o sal del mismo.

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



o sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es:

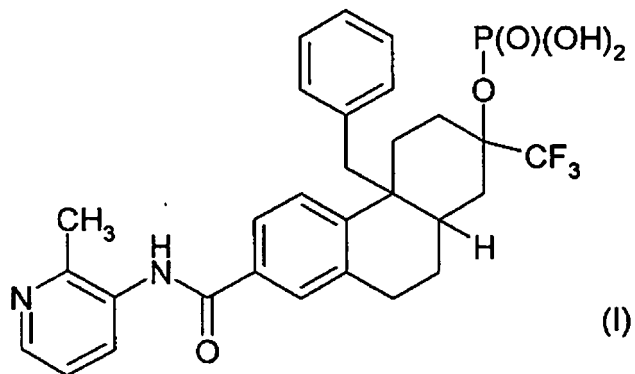


10 4. La sal de calcio del compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

5. La sal de sodio del compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

6. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo, y opcionalmente otra sustancia farmacológicamente activa, y un vehículo.

7. Un compuesto de fórmula (I)



5 o sal del mismo para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con inflamación.

8. Un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo para su uso en el tratamiento de asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, depresión mayor psicótica, neuropatía, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, uveítis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o artritis reumatoide.