



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 915**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 267/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05824103 .5**

96 Fecha de presentación : **27.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1805202**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Conjugados con actividad antiinflamatoria.**

30 Prioridad: **27.10.2004 US 623154 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2010

73 Titular/es:
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovica 29
10000 Zagreb, HR

72 Inventor/es: **Mercep, Mladen;**
Mesic, Milan;
Tomaskovic, Linda;
Markovic, Stribor;
Poljak, Visnja;
Sijan, Gordana y
Selmani, Selvira

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 337 915 T3

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

DESCRIPCIÓN

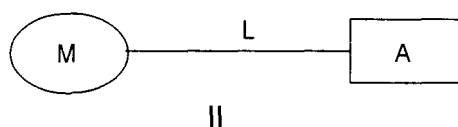
Conjugados con actividad antiinflamatoria.

5 Antecedentes de la invención

Los medicamentos antiinflamatorios se pueden clasificar en esteroideos y no esteroideos. Los compuestos antiinflamatorios esteroideos siguen siendo los más eficaces en el tratamiento de las enfermedades y los estados inflamatorios, tales como: asma, enfermedades nasales inflamatorias tales como rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedades intestinales tales como enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerativa, inflamaciones dermatológicas tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis, conjuntivitis y artritis reumatoide. Además de su excelente potencia y eficacia, los medicamentos de este tipo también poseen numerosos efectos secundarios desfavorables, (por ejemplo, alteración del metabolismo de los carbohidratos, disminución de la resorción de calcio, disminución de la excreción de corticosteroides endógenos y alteración de las funciones fisiológicas de la glándula pituitaria, corteza suprarrenal y timo. Los esteroideos presentes en el mercado son muy efectivos contra afecciones y procesos inflamatorios mientras que sus efectos secundarios sistémicos están aminorados. Las solicitudes de patentes WO 94/13690; 94/14834; 92/13872 y 92/13873 describen los denominados esteroideos "blandos" o corticosteroides hidrolizables indicados para aplicaciones tópicas en el sitio de inflamación, mientras que sus efectos secundarios sistémicos disminuyen debido a la hidrólisis en el suero, en el que el esteroide activo se hidroliza muy rápidamente en la forma inactiva. Sin embargo, todavía no se ha descubierto un esteroide ideal, sin efectos desfavorables en un tratamiento continuo y a largo plazo como el requerido para el control de enfermedades tales como asma o enfermedad de Crohn, por lo que se está poniendo gran empeño en el descubrimiento y desarrollo de esteroideos con perfil terapéutico mejorado.

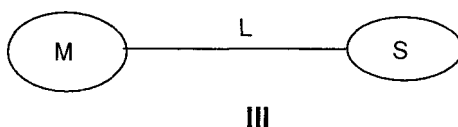
Los antibióticos macrólidos se acumulan preferiblemente dentro de células diferentes de los sujetos, especialmente dentro de las células fagocíticas tales como las células mononucleares de la sangre periférica y los macrófagos peritoneales y alveolares. (Gladue, R. P. *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 277-282; Olsen, K. M. *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2582-2585). Los efectos antiinflamatorios de algunos macrólidos están descritos en la bibliografía, aunque sus efectos son relativamente débiles. Por ejemplo, el efecto antiinflamatorio de derivados de eritromicina (*J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41*, 37-46; documento WO 00/42055) y de derivados de azitromicina ha sido descrito recientemente (documento EP 0283055). También son conocidos los efectos anti-inflamatorios de algunos macrólidos por estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos de animales experimentales tales como en la peritonitis inducida por zimosano en ratones (*J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *30*, 339-348) y la acumulación de neutrófilos inducida por endotoxinas en la tráquea de rata (*J. Immunol.* **1997**, *159*, 3395-4005). También es conocido el efecto modulador de los macrólidos sobre citocinas tales como la interleucina 8 (IL-8) (*Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **1997**, *156*, 266-271) e interleucina 5 (IL-5) (documentos EP 0775489 y EP771564).

La publicación internacional N°. WO 02/055531 A1 describe compuestos conjugados representados por la Fórmula II:



en la que M representa una subunidad de macrólido que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, A representa una subunidad anti-inflamatoria que puede ser esteroidea o no esteroidea, y L representa una molécula enlazante que une M y A, (b) sales, profármacos y solvatos farmacológicamente aceptables, (c) procedimientos e intermedios para su preparación, y (d) su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y afecciones en seres humanos y animales. En el documento WO 02/05531, los compuestos conjugados esteroide-macrólido tienen muy probablemente la subunidad esteroidea en la posición N/9a del anillo macrólido.

La solicitud publicada de EE.UU. 2004 0014685 y la publicación internacional N°. WO 04/005310 A2 se refiere a los compuestos representados por la Fórmula III.

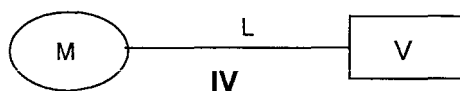


en la que M representa una subunidad de macrólido (resto macrólido) derivada del macrólido que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, S representa una subunidad esteroidea derivada de un fármaco esteroideo con actividad anti-inflamatoria y L representa una molécula enlazante que une M y S a sus sales y solvatos farmacológicamente aceptables, procedimientos e intermedios para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y afecciones en seres humanos y animales.

ES 2 337 915 T3

La solicitud publicada de EE.UU. 20040077612 se refiere a nuevos compuestos representados por la Fórmula IV.

5



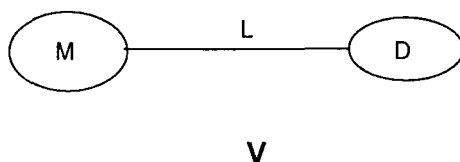
10

en la que M representa una subunidad de macrólido (resto macrólido) derivada del macrólido que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, V representa una subunidad esteroidea anti-inflamatoria o no esteroidea o un anti-neoplásico o subunidad antiviral y L representa a un grupo enlazante que une covalentemente M y V a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, procedimientos e intermedios para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y afecciones en seres humanos y animales.

15

La solicitud publicada de EE.UU. 2004 0097434 y la publicación internacional N°. WO 04/005309 se refiere a nuevos compuestos representados por la Fórmula V.

20



25

en la que M representa una subunidad de macrólido (resto macrólido) derivada del macrólido que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, D representa una subunidad no esteroidea (resto no esteroideo) derivada de un fármaco no esteroideo con actividad anti-inflamatoria, analgésica y/o antipirética (AINES) y L representa a un grupo enlazante covalente que une M y D a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, procedimientos e intermedios para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y afecciones en seres humanos y animales.

30

35

La solicitud publicada de EE.UU. 20050080003 describe además todavía compuestos conjugados que tienen una subunidad anti-inflamatoria esteroidea o no esteroidea D unida vía la cadena L a la posición N/9a de una subunidad macrólida tipo aglicona.

40

La solicitud publicada de EE.UU. 20040087517 y la publicación internacional WO2003/070174 describen un conjugado de (i) un "transportofo" y (ii) un "agente terapéutico no antibiótico" covalentemente unido por un enlace o un enlazante que incorporan el transportofo. El transportofo y el conjugado deben tener una relación de selectividad inmune de al menos 2. El "transportofo" se define de forma amplia como un compuesto, una parte del cual imita y se reconoce como un sustrato para la(s) proteína(s) de transporte.

45

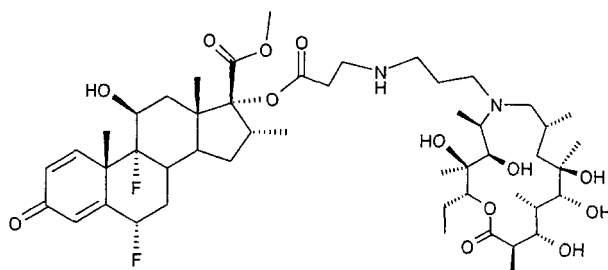
Sin embargo, queda la necesidad de nuevos conjugados anti-inflamatorios de macrólidos y esteroides que posean acción terapéutica.

50

Compendio de la invención

La presente invención se refiere al compuesto representado por la Fórmula Ia:

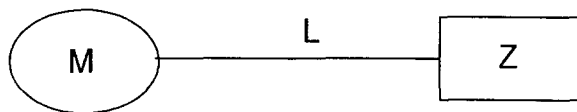
55



65

Ia

La presente descripción se refiere a: a) nuevos compuestos representados por la estructura I:



10

I

15 en la que M representa una subunidad de macrólido derivada de macrólidos, que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, Z representa o bien una subunidad esteroidea o una subunidad no esteroidea derivada de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), y L representa una cadena que une M y Z; b) sus sales y solvatos farmacológicamente aceptables; c) los procedimientos e intermedios para su preparación, y d) su actividad y uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias en seres humanos y animales. Específicamente, la subunidad de macrólido es un 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A o una subunidad aglicona de azitromicina y el enlace a Z se efectúa vía el enlazante L a través del grupo hidroxilo en la posición C/11 o a través del nitrógeno en la posición 9a del anillo de aglicona. Además, específicamente, la subunidad de macrólido es una 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A o una subunidad aglicona de azitromicina y Z es una subunidad esteroidea y el enlace a M se efectúa vía el enlazante L a través del grupo hidroxilo 17 α .

20

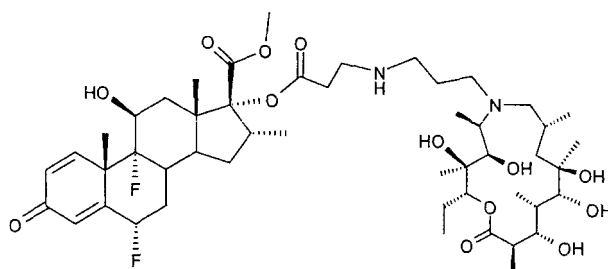
25

Descripción detallada de la invención

30 Una característica de los compuestos representados por la fórmula (I) es su acumulación selectiva en órganos y en células diana en las enfermedades y afecciones inflamatorias anteriormente mencionadas. Estas propiedades farmacocinéticas permiten a los compuestos representados por la fórmula (I) actuar en el sitio de la inflamación en células con inflamación inhibiendo la producción de los agentes mediadores de la inflamación. De esta manera, se evitan los efectos secundarios sistémicos desfavorables de los corticosteroides o de las moléculas antiinflamatorias no esteroideas, y la acción terapéutica ya sea del resto de esteroide o AINE se dirige a la zona en la que más se necesita. Tras su aplicación local o sistémica, las moléculas se acumulan rápidamente en las células con inflamación en las que actúan inhibiendo la producción de citocinas y de quimiocinas y/o de otros agentes mediadores inflamatorios, suprimiendo así la inflamación.

35

40 De acuerdo con el estado de la técnica conocido y establecido, el compuesto representado por la Fórmula Ia,

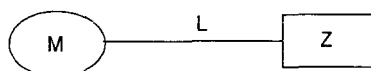


Ia

55 que es el objeto de la presente invención, sus sales farmacológicamente aceptables, composiciones farmacéuticas que las comprenden, no ha sido descrito hasta ahora. El compuesto que es el objeto de la presente invención no ha sido descrito como sustancia anti-inflamatoria o como un inhibidor de acumulación eosinófila en tejidos de inflamación.

60 En un aspecto, la presente descripción se refiere a:

a) compuestos representados por la Fórmula I:



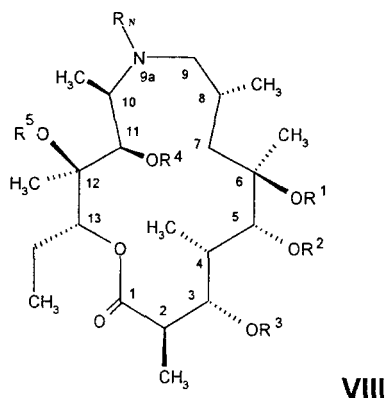
ES 2 337 915 T3

en la que M representa una subunidad de macrólido con la subestructura VIII:

5

10

15



20

donde

25

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos tales como alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente metilo), alcanilo (preferiblemente acetilo), alcocarbonilo (preferiblemente metoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo), arilmetoxicarbonilo (preferiblemente benciloxicarbonilo), aroilo (preferiblemente benzoilo), arilalquilo (preferiblemente bencilo), alquilsililo (preferiblemente trimetilsililo), alquilsililalcoxialquilo (preferiblemente trimetilsililetoximetilo) o un enlace covalente con X^1 de cadena L de fórmula IX o XIII; o R^4 es un grupo que puede combinarse con R^5 para formar un carbonato cíclico o carbamato, o con $>NR_N$ forma un carbamato cíclico.

30

En otro aspecto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se eligen independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_4 e hidrógeno.

En otro aspecto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se eligen independientemente del grupo que consiste en metilo e hidrógeno.

35

En otro aspecto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otro aspecto R^4 es un grupo que puede combinarse con R^5 para formar un carbonato o carbamato cíclico o R^4 es un grupo que puede combinarse con $>NR_N$ para formar un carbamato cíclico.

40

En otro aspecto R^4 representa un enlace covalente con X^1 de cadena L de fórmula IX.

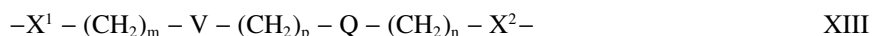
R_N representa hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 o el enlace covalente con X^1 de cadena L de fórmula IX o XIII.

45

L representa una cadena enlazante con subestructura IX o XIII:



50



55

donde

X^1 se selecciona entre: $-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $=N-O-$, $-C(O)NH-$ o $-OC(O)NH-$;

60

X^2 se selecciona entre: $-NH-$, $-CH_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(=O)-$, $-OC(O)-$, $-C(=O)O-$, o $-C(O)NH-$;

Q es $-NH-$ o $-CH_2-$;

en el que cada grupo $-CH_2-$ o $-NH-$ se sustituyen opcionalmente por alquilo C_1 - C_7 ,

65

alqueno C_2 - C_7 , alquino C_2 - C_7 , $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NHR^x$, $CH_2C(O)OR^x$, en el que R^x puede ser alquilo C_1 - C_7 , arilo o heteroarilo;

V es $-NH-$ o $-NH-C(O)-$;

ES 2 337 915 T3

los símbolos m, n y p son independientemente cero o un número entero entre 1 y 12

con la condición de que si Q=NH; n no puede ser cero.

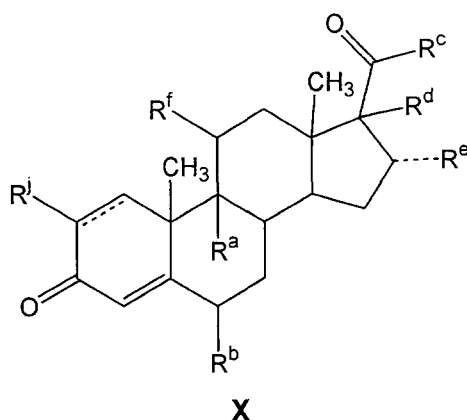
5

Se prefiere esta definición del grupo enlazante no sólo para conjugados de no esteroides y macrólidos de Fórmula VIII sino para cualquier conjugado que esté representado por la Fórmula I. Se pueden usar otros grupos enlazantes con tal de que proporcionen el espaciador necesario y puedan servir para unir una subunidad de la Fórmula I con la otra, como es bien sabido en la técnica. Por ejemplo en el documento de patente de EE.UU. 6.297.260, en la reivindicación 1 y la lista específica de AINES contenida en ella.

10

Z representa una subunidad no esteroidea derivada de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) o una subunidad esteroidea preferiblemente un esteroide de subestructura X:

15



35 donde

R^a , R^b , independientemente, son hidrógeno, metilo o halógeno;

R^f es hidrógeno, grupo hidroxilo o halógeno (preferiblemente cloro) o forma un grupo C=O (carbonilo) con el átomo de carbono al que está unido;

R^c es hidroxilo; alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente metilo); alcoxi C_1 - C_4 (preferiblemente metoxi);

alquil C_1 - C_4 -hidroxilo (preferiblemente CH_2OH); NH-alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente $NHCH_3$); $CH_2OC(O)$ alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente $CH_2OC(O)CH_3$); $XC(O)N(R^1R^2)$ en el que X es S o O, R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_1 - C_6 o R^1 y R^2 juntos son alquilenos C_1 - C_6 ; o R^c es SCH_2Y o CH_2Y en el que Y es halógeno (preferiblemente cloro o flúor) o R^c es el enlace covalente con X^2 de cadena L, a condición de que la cadena L esté unida a R^d de la subunidad de macrólido de fórmula VIII;

R^d es el enlace covalente con X^2 de cadena L, hidrógeno, hidroxilo, metilo o alcoxi C_1 - C_4 (preferiblemente metoxi o n-propoxi) o junto con R^e y átomos de C pertinentes representan un anillo 1,3-dioxolano que adicionalmente puede estar mono o disustituido con alquilo o alquilenilo (preferiblemente 2,2-dimetilo o 2-monopropilo o anillo trans-propenilo);

R^e es hidrógeno, hidroxilo, metilo o alcoxi C_1 - C_4 (preferiblemente metoxi o n-propoxi) o junto con el R^d y los átomos de C pertinentes representan un anillo de 1,3-dioxolano que adicionalmente puede estar mono o disustituido con alquilo o alquilenilo (preferiblemente 2,2-dimetilo o 2-monopropilo o anillo trans-propenilo).

En otro aspecto R^d es preferiblemente el enlace covalente con X^2 de cadena L;

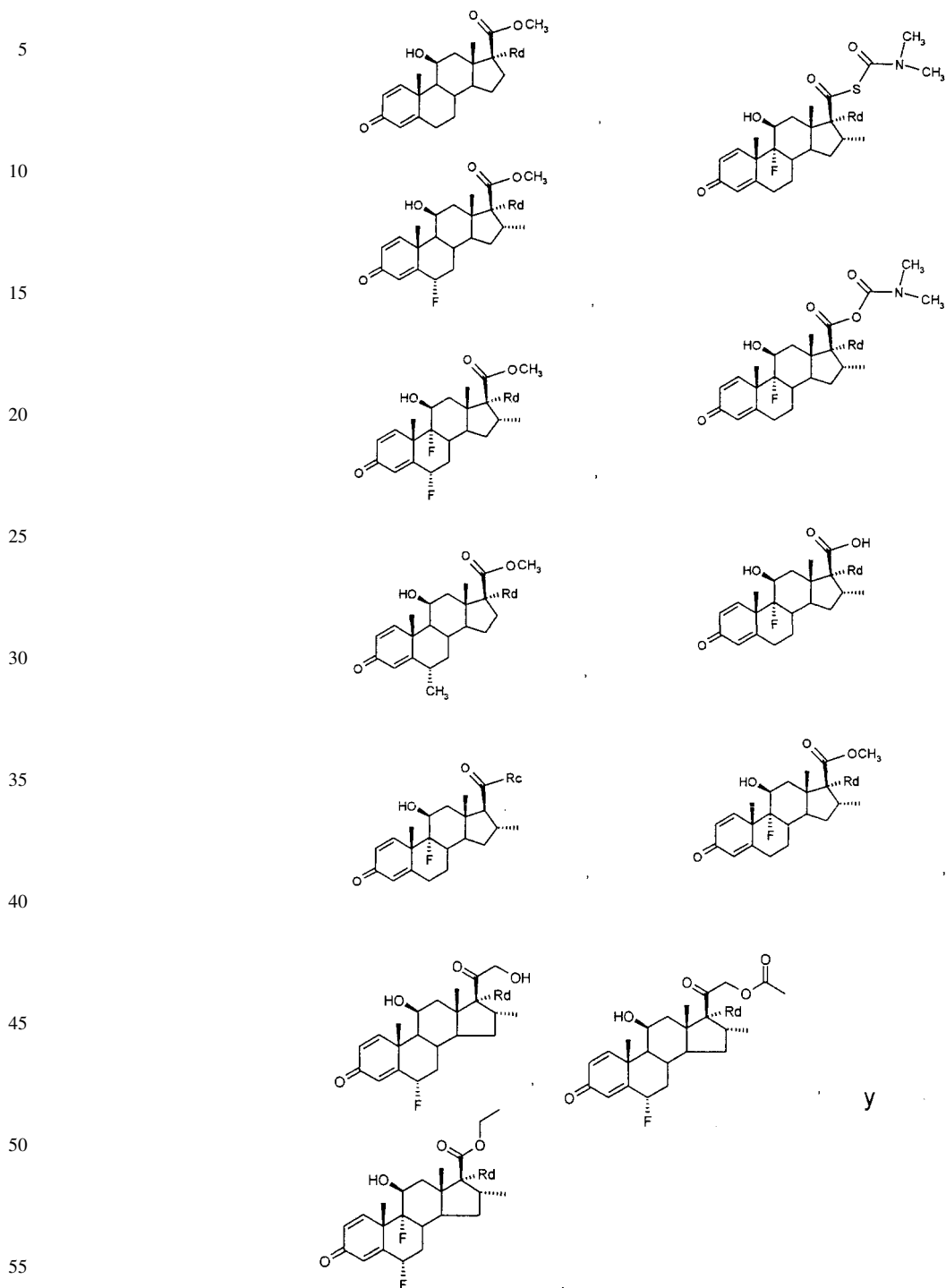
60

R^j es hidrógeno o halógeno (preferiblemente cloro).

65

ES 2 337 915 T3

En otro aspecto la presente descripción se refiere a compuestos de Formula X elegidos del grupo que consiste en



En otro aspecto, la presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos anteriores y a intermedios que se pueden usar en dicha preparación.

En un tercer aspecto, la presente descripción se refiere a combinaciones de uno o más de los compuestos anteriores en cantidades suficientes para la supresión de procesos inflamatorios; (por ej. dos o más conjugados de AINE de la descripción, dos o más conjugados esteroideos de la invención y de la descripción, dos o más compuestos de la invención y de la descripción siendo uno al menos un conjugado de AINE de la descripción y siendo otro al menos un conjugado esteroideo de la invención y de la descripción.) Estas combinaciones ofrecen actividad antiinflamatoria más pronunciada si se necesita tratar enfermedades y afecciones inflamatorias.

ES 2 337 915 T3

Todavía en otro aspecto de la invención y de la descripción se contempla una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y de la descripción y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo que incluyen un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, carboximetilcelulosa y sus sales, ácido poliacrílico y sus sales, polímeros carboxivinílicos y sus sales, ácido algínico y sus sales, alginato de propilenglicol, quitosano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinil pirrolidona, polímero de N-vinilacetamida, poli(metacrilato de vinilo), polietilenglicol, pluronic, gelatina, copolímero de metil vinil éter-anhídrido maleico, almidón, almidón soluble, croscarmelosa, pululano y un copolímero de acrilato de metilo y acrilato de 2-etilhexilo, lecitina, derivado de lecitina, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con glicerina, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno-sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, aceite de ricino polioxietilénico hidrogenado, ésteres alquílicos polioxietilénicos y pluronic. Un sistema tampón apropiado si se utiliza diluyente está en el intervalo de pH 4 a 8, junto con alcoholes de bajo peso molecular como etanol e isopropanol. Es adecuado el uso de conservantes y agentes enmascarantes.

Otro aspecto de la invención y de la descripción es el uso del compuesto de la invención y de la descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones caracterizadas por o asociadas con una respuesta inmunitaria inflamatoria indeseable y todas las enfermedades y afecciones inducidas por o asociadas con una secreción excesiva de TNF- α e IL-1.

Otro aspecto más de la invención y de la descripción comporta el uso del compuesto de la invención y de la descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias, trastornos inmunes o anafilácticos asociados a la infiltración de leucocitos en el tejido inflamado.

En otro aspecto más de la invención y de la descripción, las afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios adecuados para ser tratados por los compuestos de la invención y de la descripción se eligen del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, bronquitis, fibrosis quística, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis distal, psoriasis, eczema, dermatitis, daño por infarto coronario, inflamación crónica, choque endotóxico y trastornos proliferativos de los músculos lisos.

En otro aspecto más de la invención y de la descripción, las afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios adecuados para ser tratados por los compuestos de la invención y de la descripción se eligen del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, bronquitis, y fibrosis quística.

Otro aspecto más de la invención y de la descripción comporta el uso de un compuesto de la invención y de la descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones caracterizados por o asociados con la producción desregulada excesiva de citocinas o mediadores inflamatorios.

Los símbolos M, L y Z representan tres subunidades diferentes de compuestos de Fórmula I. El símbolo M representa la subunidad de macrólido, y el símbolo Z representa la subunidad esteroidea o no esteroidea unida a través de la cadena L con la subunidad de macrólido M.

En la Fórmula I, Z puede representar una subunidad anti-inflamatoria no esteroidea, es decir, un resto de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINES). Los AINES adecuados incluyen, aunque no están limitados a, los que inhiben ciclooxigenasa, la enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y ciertos inhibidores autocoides, incluyendo inhibidores de las diversas isozimas de ciclooxigenasa (incluyendo, pero sin limitarse a ellas, ciclooxigenasa 1 y 2), y como inhibidores tanto de ciclooxigenasa como de lipoxigenasa se refiere a un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), tal como los AINES disponibles en el mercado aceclofenaco, acetaminofeno, acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, ácido acetyl-salicílico-2-amino-4-picolina, ácido 5-aminoacetilsalicílico, alclofenaco, aminoprofeno, amfenaco, ampirona, ampiroxicam, anileridina, bendazaco, benoxaprofeno, bermoprofeno, α -bisabolol, bromfenaco, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, celecoxib, cromoglicato, cinmetacina, clidanaco, clopiraco, diclofenaco sódico, diflunisal, ditazol, droxicam, ácido enfenámico, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentiazaco, fepadinol, flufenaco, ácido flufenámico, flunixin, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glucametacina, salicilato de glicol, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoxepaco, isoxicam, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, ácido metiazínico, mofezolaco, montelukast, ácido micofenólico, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, olsalazina, oxaceprol, oxaprozina, oxifenbutazona, paracetamol, parsalmida, perisoxal, salicilato de fenilacetilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, pirazolaco, piroxicam, pranoprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, reserveratol, salacetamida, salicilamida, ácido salicilamida-O-acético, ácido salicilsulfúrico, salicina, salicilamida, salsalato, sulindaco, suprofeno, suxibuzona, tamoxifeno, tenoxicam, teofilina, ácido tiaprofénico, tiaramida, ticlopidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tropesina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, tomoxiprol, zafirlukast y ciclosporina. Se describen más géneros de AINES y más compuestos AINES particulares en la patente de EE.UU. N.º 6.297.260 (especialmente en las fórmulas genéricas de su reivindicación 1 y la enumeración de la lista específica de los AINES contenidos en ella y en la reivindicación 3), y los AINES tiazolidínicos descritos en la Solicitud Internacional de Patente WO 01/87890. Se prefieren ácido flufenámico, flunixin y celecoxib. En ciertas realizaciones, la subunidad AINE no es ácido acetilsalicílico ni tampoco ácido micofenólico.

ES 2 337 915 T3

En la Fórmula I, Z también puede representar una subunidad esteroidea incluyendo, pero sin limitación, corticosteroides (tales como glucocorticoides y mineralocorticoides) y andrógenos. Ejemplos no limitantes de corticosteroides incluyen cortisol, cortisona, clobetasol, hidrocortisona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, flucortolona, fluorometolona, prednisona, prednisolona, 6-alfa-metilprednisolona, triamcinolona, alclometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, amcinonida, cortivazol, desonida, desoximetasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona y diclorisona, fluperinideno, fluticasona, halcinonida, metprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednazolina, prednilideno, tixocortol, triamcinolona, y derivados de los mismos con ácidos, p.ej., acetato, propionato, dipropionato, valerato, fosfato, isonicotinato, metasulfobenzoato, tebutato y hemisuccinato.

Salvo indicación en contrario, los siguientes términos tienen los significados adscritos a continuación.

“Halógeno” significa un átomo de halógeno que puede ser preferiblemente: flúor, cloro o bromo (lo más preferiblemente flúor o cloro).

“Alquilo” representa un radical hidrocarbonado monovalente saturado, lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal o ramificada preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. Se prefiere alquilo C₁-C₄. El metilo es el más preferido. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno a cinco sustituyentes incluyendo halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo, alcoxi (preferiblemente metoxi o etoxi), acilo, acilamino, ciano, amino, N-alquil(C₁-C₄)amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino), N,N-di(alquil C₁-C₄)amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino), arilo (preferiblemente fenilo) o heteroarilo, tiocarbonilamino, aciloxi, amino, amidino, alquilamidino, tioamidino, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariloxiarilo, nitro, carboxilo, carboxilalquilo, alquilo sustituido con carboxilo, carboxil-cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con carboxilo, carboxilarilo, arilo sustituido con carboxilo, carboxilheteroarilo, heteroarilo sustituido con carboxilo, carboxilheterociclilo, heterociclilo sustituido con carboxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicliloxi y oxicarbonilamino. Tales grupos alquilo sustituidos están dentro de la presente definición de “alquilo”. La presente definición de alquilo se traslada a otros grupos que tienen un resto alquilo, tales como alcoxi o alcanofilo.

“Alqueniolo” representa un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a diez y preferiblemente dos a seis átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueniolo pueden sustituirse con los mismos grupos que alquilo y tales grupos alqueniolo opcionalmente sustituidos están comprendidos dentro del término “alqueniolo”. Se prefieren etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

“Alquinilo” representa un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que tiene una cadena lineal o una cadena ramificada de dos a diez, y preferiblemente dos a seis átomos de carbono y que contiene al menos uno y preferiblemente no más de tres triple enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con los mismos grupos que alquilo, y los grupos sustituidos están dentro de la presente definición de alquinilo. Se prefieren los grupos etinilo, propinilo y butinilo.

“Cicloalquilo” representa un grupo cíclico con 3-8 átomos de carbono que tienen un solo anillo opcionalmente condensado con un grupo arilo o heteroarilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos como se especifica para “arilo” más abajo y los grupos cicloalquilo sustituidos están dentro de la presente definición de “cicloalquilo”. Son cicloalquilos preferidos ciclopentilo y ciclohexilo.

“Arilo” significa un grupo carbocíclico aromático insaturado que tiene 6-14 átomos de carbono que tiene un solo anillo tal como fenilo o múltiples anillos condensados tal como naftilo. Además, arilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo alifático o arilo o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como halógeno (flúor, cloro y/o bromo), hidroxilo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o ariloxi, alquiltio C₁-C₇ o ariltio, alquilsulfonilo, ciano o amino primario o no primario.

“Heteroarilo” representa un anillo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, tal como O, S o N. El anillo de heteroarilo puede estar opcionalmente condensado con otro heteroarilo, arilo o grupo cíclico alifático. Ejemplos de este tipo son furano, tiofeno, imidazol, indol, piridina, oxazol, tiazol, pirrol, pirazol, tetrazol, pirimidina, pirazina y triazina, siendo preferidos furano, pirrol, piridina e indol. El término incluye grupos que están sustituidos con los mismos sustituyentes especificados más arriba para arilo.

“Heterocíclico” representa un grupo saturado o insaturado que tiene uno o múltiples anillos de 1 a 10 átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde en un sistema de anillos condensados el otro o los otros anillos pueden ser arilo o heteroarilo. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos como se especifica para los grupos alquilo, y los grupos heterocíclicos así sustituidos están dentro de la presente definición.

Cuando R^c representa un enlace covalente, la subunidad no esteroidea o esteroidea Z se une vía R^c con la cadena L al R⁴ de la subunidad del macrólido M.

Cuando R^d representa un enlace covalente, la subunidad no esteroidea o esteroidea Z se une vía R^d con la cadena L a la subunidad del macrólido M.

ES 2 337 915 T3

Cuando R_N representa un enlace covalente, la subunidad del macrólido M se une vía R_N con la cadena L a la subunidad no esteroidea o esteroidea Z.

5 Cuando R_4 representa un enlace covalente, la subunidad del macrólido M se une vía R_4 con la cadena L a la subunidad no esteroidea o esteroidea Z.

En la preparación de los compuestos representados por la fórmula I de la actividad farmacológica especificada, en la presente descripción se prepararon ciertos nuevos compuestos como intermedios en la preparación de compuestos farmacológicamente activos. La presente descripción también se refiere a esos intermedios.

10 El término “sales” puede incluir sales de adición de ácidos o sales por adición de bases libres. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como los ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxilalcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen sales napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge S. M. *et al.* “Pharmaceutical Salts”, *J. of Pharma. Sci.*, **1977**, 66, 1).

25 Las sales de adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de una manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre se diferencian de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero en lo demás son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención y de la descripción.

35 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Son ejemplos de aminas adecuadas N,N' -dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

40 Las sales de adición de bases de dichos compuestos de carácter ácido se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar por contacto de la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional.

45 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en relación con las composiciones de la invención y de la descripción, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, tal como se usa en la presente memoria, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en mamíferos, y más en concreto en seres humanos.

50 El término “vehículo” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención y de la descripción se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Sin embargo, se prefieren las soluciones acuosas. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18ª edición. Se prefieren particularmente para la presente invención y de la descripción los vehículos adecuados para la liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o de todo el principio activo durante un breve periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que hacen posible la absorción rápida del fármaco.

60 La presente invención y la descripción también abarca solvatos (preferiblemente hidratos) formados por los compuestos representados por la Fórmula I o sus sales.

La presente descripción también se refiere a todas las posibles formas tautoméricas que pueden formarse por los compuestos de Fórmula I.

65 La presente descripción también abarca profármacos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos que liberan un fármaco parenteral activo de acuerdo con la Fórmula (I) *in vivo* cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de Fórmula I de tal modo que las modificaciones pueden dividirse *in vivo* para liberar el compuesto parenteral. Los pro-

ES 2 337 915 T3

fármacos incluyen los compuestos de Fórmula I en los que se une un grupo hidroxilo, amino o carboxi de un compuesto de Fórmula I a cualquier grupo que puede dividirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o carboxi libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ej., derivados de acetato, formiato y benzoato) de compuestos de Fórmula I.

5 Los compuestos de fórmula I tienen uno o más centros quirales, y, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes individuales, también pueden tener isómeros geométricos. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantió-
10 meros”. Cuando un compuesto tiene un centro quiral, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta de su centro de asimetría y se describe por las normas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula hace girar el plano de luz polarizada designándose como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómero (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene proporciones iguales
15 de los enantiómeros se denomina “mezcla racémica”. La presente descripción abarca todos los isómeros individuales de los compuestos de fórmula I. La descripción o denominación de un compuesto particular en la parte descriptiva y las reivindicaciones tiene el propósito de incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas u otras, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

20 Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos
25 excipientes.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o afección incluye:

(1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se está desarrollando
30 en un mamífero que puede sufrir, o está predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección,

(2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o al menos
35 uno de sus síntomas clínicos o subclínicos, o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección, o al menos uno de sus
síntomas clínicos o subclínicos.

El efecto beneficioso en un sujeto que se va a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el
40 paciente o el médico.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La
45 “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero que se va a tratar.

Los cuatro síntomas clásicos de la inflamación aguda son rojez, temperatura elevada, hinchazón y dolor en el área afectada, y pérdida de la función del órgano afectado.

50 Los síntomas y signos de inflamación asociados con afecciones específicas incluyen:

- artritis reumatoide- dolor, hinchazón, calor y palpación dolorosa de las articulaciones implicadas; rigidez
matutina y generalizada;
- 55 ● diabetes mellitus dependiente de la insulina- insulinitis; esta afección puede conducir a una variedad de complicaciones con un componente inflamatorio, incluyendo: retinopatía, neuropatía, nefropatía; enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, y enfermedad cerebrovascular;
- 60 ● tiroiditis autoinmunitaria- debilidad, estreñimiento, respiración entrecortada, abotargamiento de cara, manos y pies, edema periférico, bradicardia;
- esclerosis múltiple- espasticidad, visión borrosa, vértigo, debilidad de las extremidades, parestesias;
- uveorretinitis- visión nocturna disminuida, pérdida de visión periférica;
- 65 ● lupus eritematoso- dolor en las articulaciones, sarpullidos, fotosensibilidad, fiebre, dolor muscular, abotargamiento de las manos y pies, urinalisis anormal (hematuria, cilinduria, proteinuria), glomerulonefritis, disfunción cognitiva, trombosis de los vasos sanguíneos, pericarditis;

ES 2 337 915 T3

- esclerodermia- enfermedad de Raynaud; hinchazón de manos, brazos, piernas y cara; engrosamiento de la piel; dolor, hinchazón y rigidez de dedos y rodillas, disfunción gastrointestinal, enfermedad pulmonar restrictiva; pericarditis; insuficiencia renal;
- 5 • otras afecciones artríticas que tienen un componente inflamatorio tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartritis- fiebre, dolor, hinchazón, palpación dolorosa;
- otros trastornos inflamatorios del cerebro, tales como meningitis, enfermedad de Alzheimer, complejo demencia-SIDA encefalitis- fotofobia, disfunción cognitiva, pérdida de memoria;
- 10 • otras inflamaciones inflamatorias de los ojos, tales como retinitis- agudeza visual disminuida;
- trastornos inflamatorios de la piel, tales como eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por la radiación UV (rayos solares y fuentes similares de radiación UV)- eritema, dolor, descamación, hinchazón, palpación dolorosa;
- 15 • enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa- dolor, diarrea, estreñimiento, sangrado rectal, fiebre, artritis;
- 20 • asma- respiración entrecortada, respiración sibilante;
- otros trastornos alérgicos, tales como la rinitis alérgica- estornudos, picazón, goteo nasal;
- 25 • afecciones asociadas con trauma agudo tales como lesión cerebral después de un ataque cerebral- pérdida sensorial, pérdida de la función motora, pérdida cognitiva;
- lesión del tejido cardíaco debida a isquemia miocárdial- dolor, respiración entrecortada;
- 30 • lesión pulmonar tal como la que ocurre en el síndrome disneico del adulto- respiración entrecortada, hiperventilación, oxigenación disminuida, infiltraciones pulmonares;
- infecciones acompañadas de inflamación, tales como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico- fiebre, insuficiencia respiratoria, taquicardia, hipotensión, leucocitosis;
- 35 • otras afecciones inflamatorias asociadas con órganos o tejidos particulares, tales como nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis)-oliguria, análisis de orina anómalo;
- apéndice inflamado- fiebre, dolor, palpación dolorosa, leucocitosis;
- 40 gota- dolor, palpación dolorosa, hinchazón y eritema de la articulación implicada, concentración elevada de ácido úrico en el suero y/o en la orina;
- 45 vesícula biliar inflamada- dolor y palpación dolorosa abdominal, fiebre, náuseas, leucocitosis;
- trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), brusquedad en la respiración, resuello;
- insuficiencia cardíaca congestiva- respiración entrecortada, estertores, edema periférico;
- 50 Diabetes tipo II - complicaciones de órgano final incluyendo enfermedad cardiovascular, ocular, renal y vascular periférica, fibrosis pulmonar- hiperventilación, brusquedad en la respiración, deficiencia de oxigenación;
- 55 enfermedad vascular, tal como aterosclerosis y restenosis- dolor, pérdida de sensación, disminución del pulso, pérdida de función y aloinmunidad que conduce al rechazo de trasplantes- dolor, palpación dolorosa, fiebre.

60 Los síntomas subclínicos incluyen sin limitación marcadores de diagnóstico para la inflamación, cuya aparición puede preceder a la manifestación de síntomas clínicos. Una clase de síntomas subclínicos es la de los síntomas inmunológicos, tales como la invasión o acumulación en un órgano o tejido de células linfoides proinflamatorias o la presencia local o periférica de células linfoides proinflamatorias activadas que reconocen a un patógeno o un antígeno específico para ese órgano o tejido. La activación de células linfoides puede medirse por métodos conocidos en la técnica.

65 “Entregar” una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo a una localización particular dentro de un huésped significa provocar una concentración terapéuticamente eficaz del ingrediente activo en la sangre en la localización particular. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante administración local o sistémica del ingrediente activo al huésped.

ES 2 337 915 T3

El término huésped o sujeto que lo necesita, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

- 5 La expresión grupo saliente se refiere a un grupo químico que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Ejemplos de tales grupos incluyen pero no se limitan a un átomo de halógeno, un grupo mesilato, un grupo tosilato y grupos éster.

Métodos de preparación

10

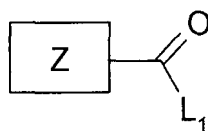
La presente descripción se refiere a un método para la preparación de compuestos dentro de la Fórmula I que comprende:

15

a) para los compuestos de Fórmula I, en la que X² es -NH-

una reacción de la subunidad esteroidea o no esteroidea de la subestructura V:

20



25

XI

30

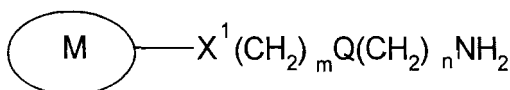
(en donde L₁ representa un grupo saliente tal como hidroxilo)

y el grupo amino de la subunidad macrolídica de la subestructura VIa:

35

XII

40



45

Las subunidades esteroideas o no esteroideas de la subestructura XI son productos disponibles en el mercado o se han obtenido, como las subunidades macrolídicas de partida de la subestructura XII, por métodos para la preparación de compuestos análogos descritos en las solicitudes de patentes HR 20010018; WO 02/055531; WO 04/005309; y WO 04/005310.

50

Generalmente, la reacción se efectúa con derivados de ácido que tienen la capacidad de activar el grupo ácido carboxílico de la subunidad antiinflamatoria esteroidea, tal como halogenuros, anhídridos mixtos y especialmente carbodiimidas (tales como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC)) y benzotriazoles. La reacción transcurre en presencia de una base, tal como una base orgánica (p.ej., trietilamina), a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción puede necesitar varias horas o días para llegar al final.

55

b) Compuestos representados por la Fórmula I, en la que X¹ es -C(O)NH-, Q es -CH₂- o -NH- y X² es -NH- o -NHC(O)-, pueden prepararse haciendo reaccionar una subunidad de macrolídica y una subunidad esteroidea o no esteroidea derivatizada que tiene un grupo amino libre como se muestra más abajo.

60

65

ES 2 337 915 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

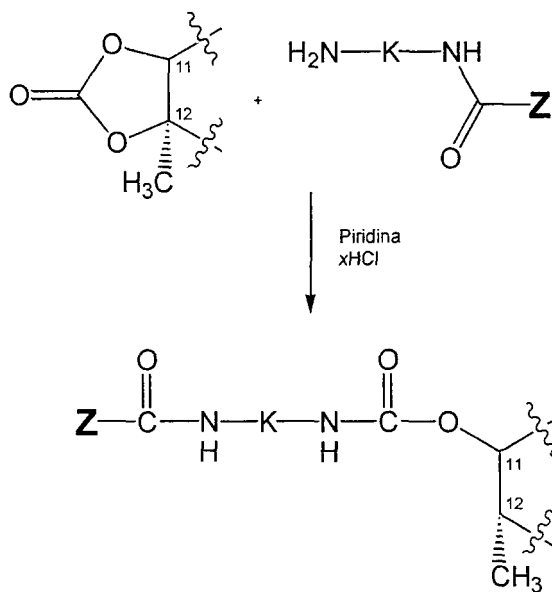
45

50

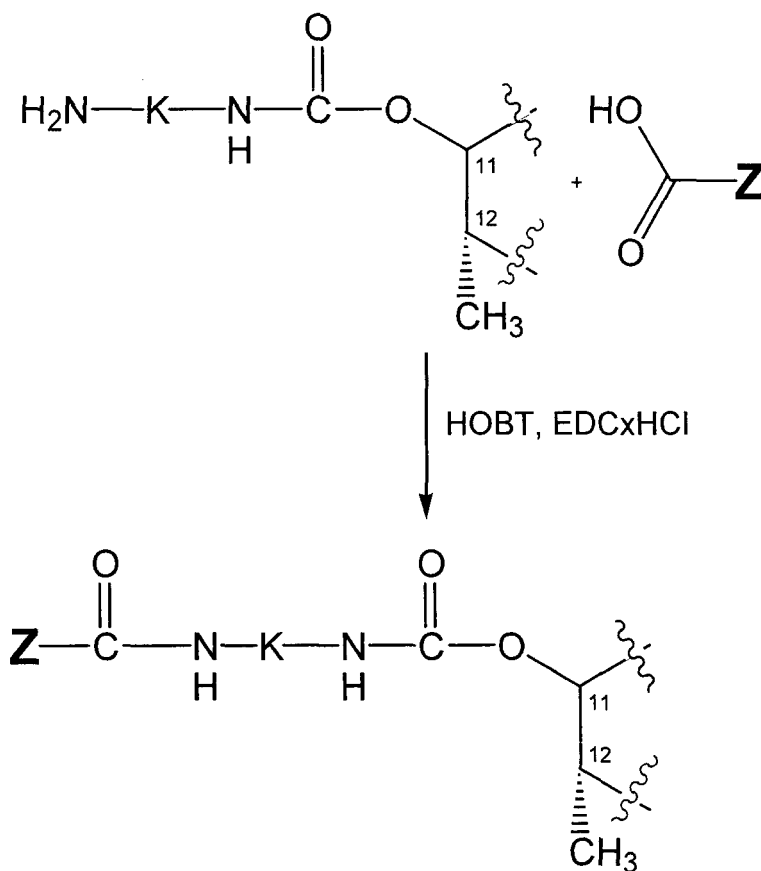
55

60

65

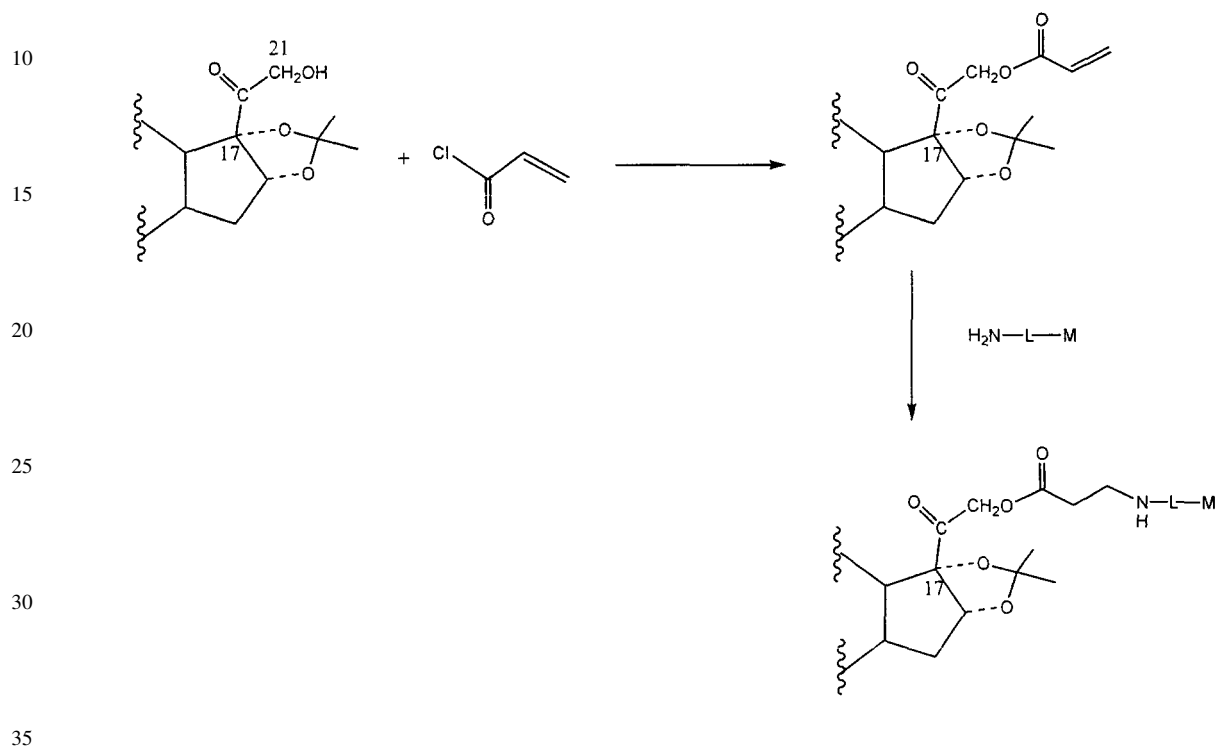


c) Compuestos representados por la Fórmula I, en la que X¹ es -C(O)NH-, Q es -CH₂- o -NH- y X² es -NH- o -NHC(O)-, pueden prepararse haciendo reaccionar una subunidad de macrólido y una subunidad esteroidea o no esteroidea que tiene un grupo ácido carboxílico libre como se muestra más abajo.



ES 2 337 915 T3

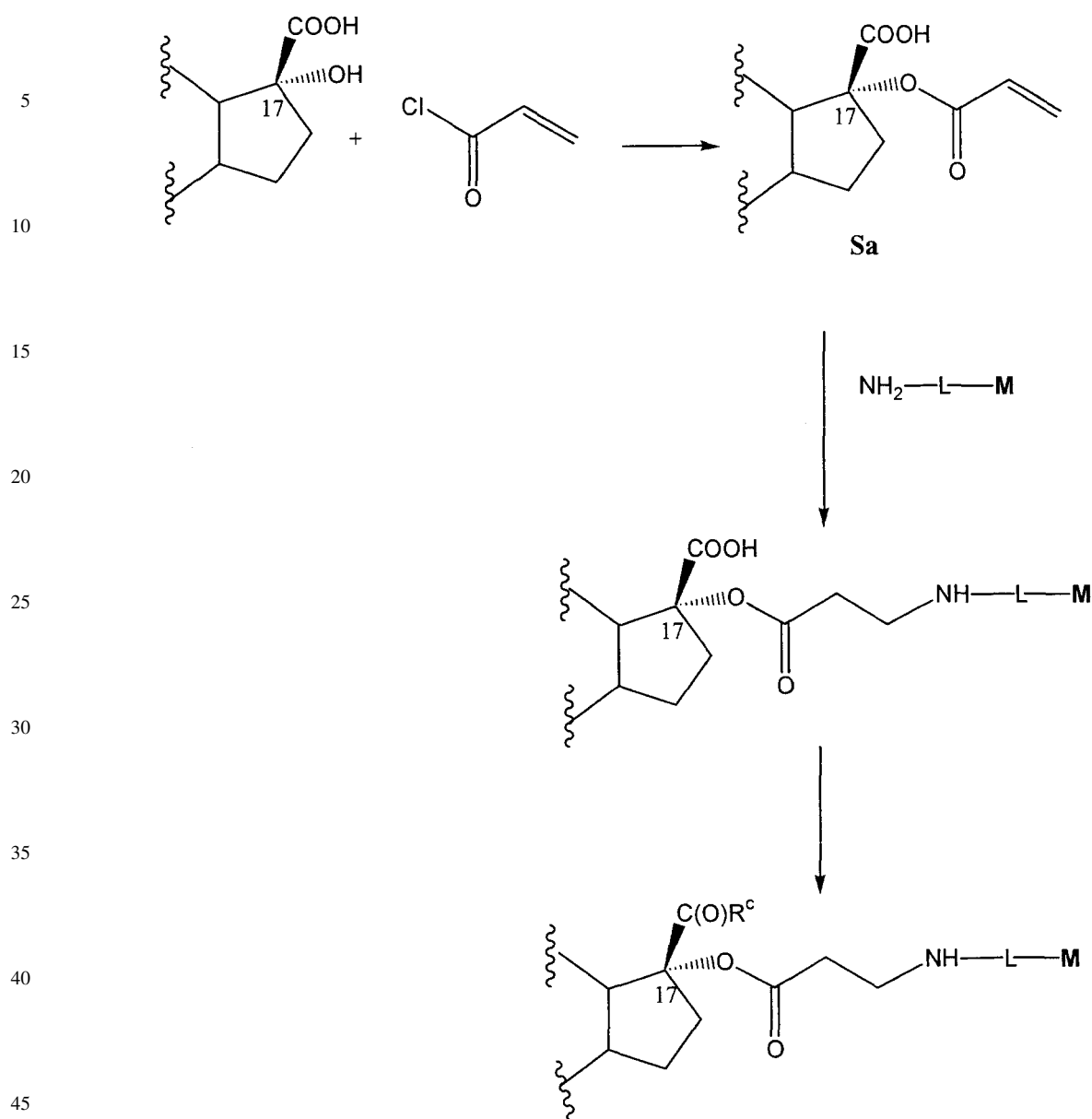
La subunidad esteroidea puede unirse al macrólido a través del grupo hidroxilo 21 en esteroides que tienen dicho grupo. Comenzando con un esteroide hidroxilo 21 el cetal cíclico se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico apropiado o un anhídrido, preferiblemente en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de una base de amina terciaria o piridina a una temperatura reducida (-50°C-100°C). El intermedio así producido se hace reaccionar con H_2N-L-M para formar compuestos de Fórmula I.



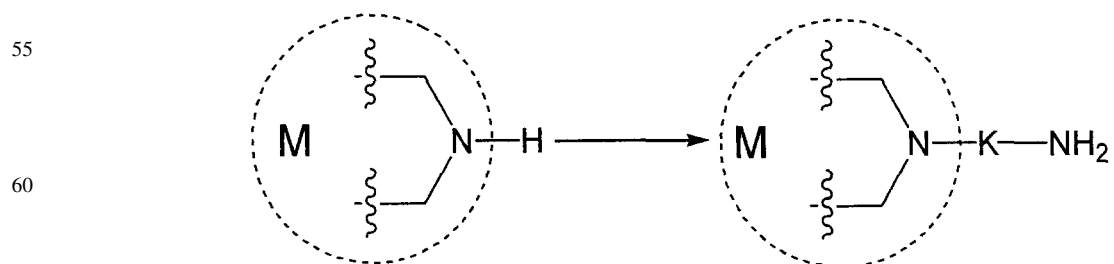
La subunidad esteroidea también puede unirse al macrólido a través de la posición 17 sobre la subunidad esteroidea. Un método para preparar dicho compuesto es como sigue:

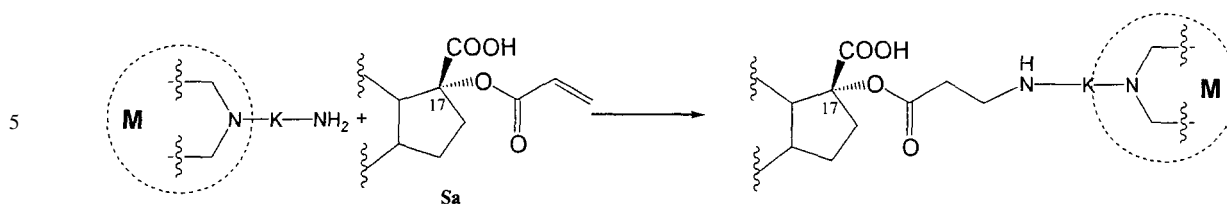
Como se representa con los esquemas sintéticos anteriores y posteriores hay dos alternativas de ruta sintética: una deriva el grupo ácido carboxílico en C_{17} para formar $C(O)-R^c$ antes de acoplarse con la parte enlazante-macrólido, y la otra deriva el mismo grupo carboxílico sólo posterior a dicho acoplamiento.

(Esquema pasa a página siguiente)

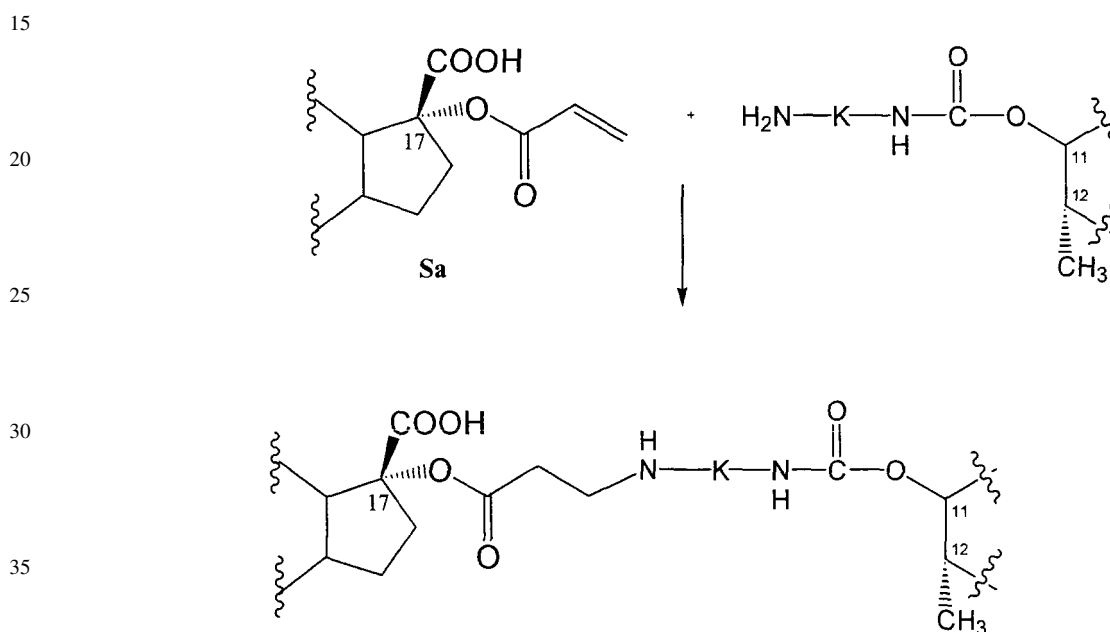


50 Por ejemplo, cuando L es -K-NH- (en donde K es la porción de la molécula L unida al macrólido) el compuesto de Fórmula I se puede formar transformando un grupo NH del anillo de macrólido en un grupo -N-K-NH₂ terminal y haciendo reaccionar el macrólido transformado con una subunidad antiinflamatoria esteroidea representada por la Fórmula 5a:





Los compuestos representados por la Fórmula I, en la que X² es -NH-, pueden prepararse haciendo reaccionar una subunidad de macrólido y una subunidad esteroidea que tiene un enlace -C=C- como se muestra más abajo.



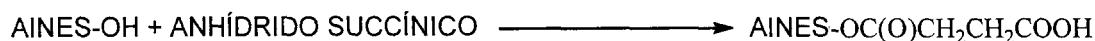
40 El grupo ácido carboxílico en la posición 17 de la subunidad esteroidea de partida puede modificarse ante de la reacción con NH₂-L-M.

45 El grupo ácido carboxílico en la posición 17 de la subunidad esteroidea de partida también puede protegerse antes de la reacción con NH₂-L-M y desprotegerse después de la reacción con NH₂-L-M o la etapa de esterificación.

La subunidad antiinflamatoria no esteroidea D puede contener un grupo -C(O)L¹ (tal como un grupo ácido carboxílico libre) o se puede modificar por métodos conocidos en la técnica.

Esquema I

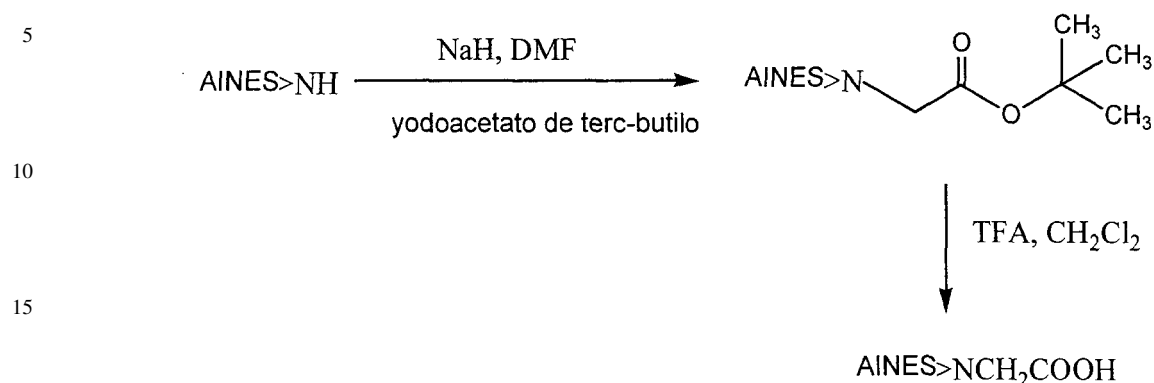
- 55
1. Pyr
 2. NEt₃, 4-PP, CH₂Cl₂



60 De acuerdo con el Esquema I, los compuestos AINES que tienen un grupo hidroxilo se pueden transformar alternativamente por acción de anhídrido succínico en presencia de piridina seguida de reacción del intermedio así producido con trietilamina, 4-pirrolopiridina en cloruro de metileno para producir AINES que tienen un grupo ácido carboxílico libre (Huang C.M. *et al. Chem.&Biol.* **2000**, 7, 453-461, Hess S. *et al. Bioorg.&Med. Chem.* **2001**, 9, 1279-1291).
 65 Los derivados de AINES así producidos se pueden acoplar a un compuesto macrólido enlazante tal como uno de fórmula VIa.

ES 2 337 915 T3

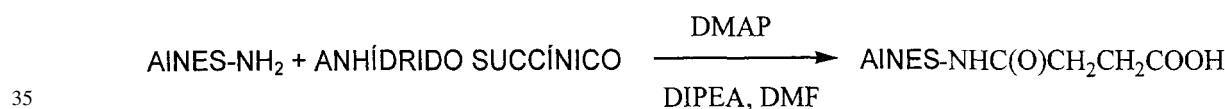
Esquema II



25

De acuerdo con el Esquema II, los compuestos AINES que tienen un grupo amino se pueden transformar alternativamente por acción de hidruro de sodio yodoacetato de t-butilo en N,N-dimetilformamida para producir un derivado de butoxicarbonilo del AINE que después se hace reaccionar con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno para producir AINES que tienen el grupo ácido carboxílico libre (Hess S. *et al. Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, 9, 1279-1291). Los derivados de AINES así producidos se pueden acoplar a un compuesto macrólido enlazante tal como uno de fórmula VIa.

Esquema III



40

Alternativamente, los compuestos AINES que tienen un grupo amino se pueden modificar de acuerdo con el esquema III por acción de anhídrido succínico en presencia de dimetilaminopiridina, N,N'-diisopropiletilamina en dimetilformamida para producir AINES que tienen el grupo ácido carboxílico libre (Pandori M. W. *et al. Chem. & Biol.* **2002**, 9, 567-573). Los derivados de AINES así producidos se pueden acoplar a un compuesto macrólido enlazante tal como uno de fórmula VIa.

45

Los compuestos de Fórmula I se pueden obtener generalmente de modo que: un extremo de la cadena L se une primero a la subunidad macrólido M, y después el otro extremo de la cadena se une a la subunidad esteroidea o no esteroidea D; o un extremo de la cadena L se une primero a la subunidad esteroidea o no esteroidea D y después el otro extremo de la cadena se une a la subunidad macrólido M, y, finalmente, un extremo de la cadena todavía sin formar se une a la subunidad macrólido M, y el otro extremo de la cadena también sin formar se une a la subunidad esteroidea o no esteroidea D, y subsiguientemente los extremos se unen químicamente para formar la cadena L.

50

55

60

65

Para evitar reacciones secundarias no deseadas, frecuentemente es necesario proteger ciertos grupos tales como, p. ej. un grupo hidroxilo o amino. Una discusión comprehensiva de los modos en los que se pueden proteger dichos grupos y de los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se da, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis* 2^a ed., John Wiley & Son, Inc 1991 y en P.J. Kocienski: *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag 1994. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados, incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo y clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos -alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos, tales como tetrahidropiraniolo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato. Los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, por reacción de anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente aprótico. Son ejemplos de disolventes apróticos diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

Por ejemplo, una posibilidad para la protección del grupo amino es t-butiloxicarbonilo (Boc). La desprotección usando ácido trifluoroacético (TFA) se describe en los ejemplos.

ES 2 337 915 T3

La protección correspondiente para grupos amino y alquilamino la proporcionan grupos tales como alcanofilo (acetilo), alcoxicarbonilo (metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo), arilmetoxicarbonilo (benciloxicarbonilo), arofilo (benzofilo) y alquilsililo (trimetilsililo o trimetilsililetoximetilo). Las condiciones para la eliminación del grupo protector dependen de la selección y características de ese grupo. Así, por ejemplo, los grupos acilo tales como alcanofilo, alcoxicarbonilo y arofilo pueden retirarse por hidrólisis en presencia de una base (hidróxido de sodio o potasio), un grupo *terc*-butoxicarbonilo o alquilsililo (trimetilsililo) puede retirarse con un ácido correspondiente (por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético), en tanto que un grupo arilmetoxicarbonilo (benciloxicarbonilo) se puede retirar por hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal.

Además, la presente invención y descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención o descripción así como a excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos o diluyentes.

La preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención y de la descripción puede incluir mezclar, granular, comprimir y disolver los ingredientes. Los vehículos químicos pueden estar en forma sólida o líquida. Los vehículos sólidos pueden ser lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, estearato de magnesio, ácidos grasos sin limitación. Los vehículos líquidos pueden ser jarabes, aceites tales como aceites de oliva, semilla de girasol o soja, agua o solución salina fisiológica sin limitación. De modo similar, los vehículos también pueden contener un componente para una liberación controlada del componente activo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Se pueden preparar varias formas de composiciones farmacéuticas. Si se usa un vehículo sólido, estas formas pueden incluir comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina dura, polvos o granulados, sin limitación, que pueden administrarse por vía oral. La cantidad de vehículo sólido puede variar pero principalmente está en el intervalo de 25 mg a 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la formulación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, cápsulas de gelatina blanda, o líquidos inyectables estériles, o suspensiones líquidas no acuosas adecuadas para vías tópicas o sistémicas, por ej., oral, parenteral, percutánea, mucosal, por ej., bucal, intranasal, intrarectal e intravaginal. "Parenteralmente" significa por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Las correspondientes preparaciones del compuesto de la presente invención y de la descripción pueden usarse en la profilaxis así como en el tratamiento terapéutico (prevención, retraso, inhibición o alivio) de varios trastornos (enfermedades y otros estados inflamatorios patológicos) que están causados o asociados con una respuesta inmunitaria inflamatoria anómala o indeseable (excesiva, no regulada, o disregulada) que implica la producción de citocinas inflamatorias u otros mediadores de la inflamación, incluidos sin limitación TNF- α e IL-1 β . Estos trastornos incluyen enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de la insulina, tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, uveorretinitis, lupus eritematoso, esclerodermia; otras condiciones artríticas que tienen un componente inflamatorio tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartritis; otros trastornos cerebrales inflamatorios, tales como la meningitis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis asociada con la demencia del SIDA, otras inflamaciones inflamatorias de los ojos, tales como la retinitis; trastornos inflamatorios de la piel, tales como eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por la radiación UV (rayos solares y fuentes similares de radiación UV); enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; asma; otros trastornos alérgicos, tales como la rinitis alérgica; afecciones asociadas con el trauma agudo tales como lesión cerebral tras la apoplejía, lesión del tejido cardíaco debido a isquemia miocárdial, lesión pulmonar tal como la que se produce en el síndrome disneico del adulto; infecciones acompañadas de inflamación, tal como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, otras condiciones inflamatorias asociadas con órganos o tejidos particulares, tales como nefritis (p.ej., glomerulonefritis), apéndice inflamado, gota, vesícula biliar inflamada, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes de tipo II, fibrosis pulmonar, enfermedad vascular, tal como aterosclerosis y restenosis; y aloinmunidad que conduce al rechazo de trasplantes. Los compuestos también pueden administrarse por inhalación cuando se pretende la aplicación dentro del tracto respiratorio. Otro objeto de la presente invención y de la descripción se refiere a la preparación de varias formas farmacéuticas de los compuestos para conseguir la biodisponibilidad óptima de los compuestos activos de Fórmula I.

Para la administración percutánea o mucosal externa, el compuesto de Fórmula I puede prepararse en forma de un ungüento o crema, gel o loción. Los ungüentos, las cremas y los geles se pueden formular usando una base acuosa u oleosa con adición de un agente emulsionante o gelificante adecuado. La formulación de los presentes compuestos es especialmente significativa para inhalación por las vías respiratorias, en donde el compuesto de Fórmula I va a ser administrado en forma de un aerosol presurizado. Se prefiere micronizar el compuesto de Fórmula I después de que haya sido homogeneizado en, por ejemplo, lactosa, glucosa, ácidos grasos superiores, sal de sodio del ácido dioctil-sulfosuccínico o, más preferiblemente, en carboximetilcelulosa, con el fin de conseguir un tamaño de micropartícula de 5 μ m o menos para la mayoría de las partículas. Para la formulación para inhalación, el aerosol puede mezclarse con un propulsante gaseoso o líquido para dispensar la sustancia activa. Puede usarse un inhalador o un atomizador o un nebulizador. Tales dispositivos son conocidos. Véase, por ej., Newman *et al.*, *Thorax*, **1985**, 40, 61-676; Berenberg M., *J. Asthma USA*, **1985**, 22:87-92. También puede usarse un nebulizador de Bird. Véanse también las patentes de EE.UU. 6.402.733; 6.273.086; y 6.228.346.

Preferiblemente, el compuesto de fórmulas I y Ia para inhalación se formula en forma de un polvo seco con partículas micronizadas, como se describe en este documento.

ES 2 337 915 T3

El compuesto también puede incorporarse a una formulación para tratar la inflamación localizada en un órgano o tejido, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, en el que puede administrarse oral o rectalmente. Las formulaciones para la administración oral pueden incorporar excipientes que permiten la biodisponibilidad del compuesto en el sitio de la inflamación. Esto puede conseguirse mediante diferentes combinaciones de formulaciones de liberación entérica o retardada. El compuesto de fórmulas I y Ia también puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la enfermedad de inflamación intestinal si el compuesto se aplica en forma de un clistel para el que puede usarse una formulación adecuada, como es bien conocido en el campo.

Puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y de la descripción por métodos conocidos en la técnica. Ya que el compuesto de la presente invención y de la descripción se libera más eficazmente al sitio deseado que el correspondiente fármaco AINE o esteroideo antiinflamatorio en solitario, puede administrarse una cantidad más pequeña del compuesto, en una base molar, que de fármaco antiinflamatorio esteroideo o AINE, obteniéndose, sin embargo, el mismo efecto terapéutico. Además, como la administración del compuesto da como resultado menos efectos secundarios que la administración del correspondiente fármaco AINE o esteroideo antiinflamatorio, se puede aumentar la cantidad de esteroideo o de AINE. Así, la tabla siguiente sirve sólo como una guía. Una cantidad umbral terapéuticamente eficaz del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo generalmente es igual o menor que una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco antiinflamatorio no esteroideo en moles. Las cantidades eficaces amplias y preferidas del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo se indican en la tabla siguiente.

	Cantidad de compuesto, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato o su profármaco	
	mg/kg de peso corporal/día del esteroideo o AINE (si se ha administrado en solitario)	$\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal/día del híbrido o del esteroideo o del AINE
Amplo	de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000	de aproximadamente 0,004 a aproximadamente 4000
Preferido	de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100	de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 400
Lo más preferido	de aproximadamente 1 a aproximadamente 100	de aproximadamente 4 a aproximadamente 400
El más preferido	de aproximadamente 3 a aproximadamente 30	de aproximadamente 12 a aproximadamente 120

Por ejemplo, si el intervalo de cantidades preferidas para la prednisona es 1-50 mg/día, éste corresponde a un intervalo de 2,79 μmol a 139,5 μmol al día. El intervalo de cantidades iniciales para un conjugado híbrido de esteroideo-macrólido según la invención y de la descripción también será de 2,79 μmol a 139,5 μmol de conjugado al día. Esta dosis puede afinarse a la vista de la presente descripción usando el conocimiento del experto medio en la materia.

La eficacia de los presentes compuestos puede evaluarse por cualquier método para evaluar la inflamación o el efecto anti-inflamatorio. Hay muchos métodos conocidos para este propósito, incluyendo sin limitación el uso de ultrasonidos con contraste junto con la inyección de microburbujas, la medición de citocinas inflamatorias (tales como TNF- α , IL-1, IFN- γ), la medición de células del sistema inmunitario activadas (células T activadas, células T citotóxicas que reconocen específicamente el tejido inflamado o trasplantado) así como por observación (reducción de edema, reducción de eritema, reducción de prurito o sensación de ardor, reducción de la temperatura corporal, mejora en la función del órgano afectado) así como cualquier otro método de los proporcionados más abajo.

El efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención y de la descripción se determinó en experimentos *in vitro* e *in vivo* tales como los siguientes.

ES 2 337 915 T3

El efecto antiinflamatorio beneficioso de los compuestos de la presente invención y de la descripción se determinó en los siguientes experimentos *in vitro* e *in vivo*:

5 Las formulaciones para la administración oral pueden diseñarse para permitir la biodisponibilidad del compuesto en el sitio de la inflamación en los intestinos. Esto puede conseguirse mediante diferentes combinaciones de formulaciones de liberación retardada. El compuesto de fórmulas I y Ia también puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la enfermedad de inflamación intestinal si el compuesto se aplica en forma de un enema, para lo cual puede usarse una formulación adecuada.

10 Las preparaciones correspondientes de los compuestos de la presente invención y de la descripción pueden usarse en la profilaxis (incluyendo sin limitación la prevención, el retraso o la inhibición de la recurrencia de uno o más de los síntomas clínicos o subclínicos discutidos y definidos anteriormente en conexión con las definiciones de "tratamiento" anteriores, así como en el tratamiento terapéutico de varias enfermedades y afecciones inflamatorias patológicas que incluyen: trastorno obstructivo pulmonar crónico (COPD), asma, enfermedades inflamatorias nasales tales como rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedades intestinales tales como la enfermedad de Crohn, la colitis, la inflamación intestinal, la colitis ulcerosa, las inflamaciones dermatológicas tales como el eczema, la psoriasis, la dermatitis alérgica, la neurodermatitis, el prurito, la conjuntivitis y la artritis reumatoide.

20 El efecto biológico de los compuestos de la presente invención y de la descripción se determinó en los siguientes experimentos *in vitro* e *in vivo*:

Ensayo de unión al receptor humano de glucocorticoides

25 El gen para la isoforma alfa del receptor humano de glucocorticoides se clonó por reacción en cadena de polimerasa inversa. El ARN total se aisló de linfocitos de sangre periférica humana de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Qiagen, Milán, Italia), se transcribió en ADNc con transcriptasa inversa AMV (Roche, Basilea, Suiza) y el gen se multiplicó usando cebadores específicos 1) 5' ATATGGATCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTAACCTCC3' y 2) 5' ATATCTCGAGGGCAGTCACTTTTGATGAAACAGAAG3'. El producto de reacción obtenido se clonó en el sitio XhoI/BamHI del plásmido Bluescript KS (Stratagene, La Jolla, CA, EE.UU.), se sometió a secuenciación por el método fluorescente didexosi con los cebadores M13 y M13rev (Microsynth, Balgach, Suiza) y después se clonó en el sitio XhoI/BamHI del plásmido pcDNA3.1 hygro(+) (Invitrogen). Se sembraron 1×10^5 células COS-1 en una placa de 12 pocillos (Falcon) en medio DMEM (Life Technologies, Carlsbad, CA EE.UU.) con 10% de FBS (Biowhitaker) y se cultivaron hasta 70% de confluencia a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂. Se separó el medio y se añadieron 1 35 μg de ADN, 7 μl de reactivo PLUS y 2 μl de Lipofectamina (Life Technologies) en 500 μl de DMEM a cada pocillo. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂ y después de 5 horas se añadió el mismo volumen de FBS al 20%/DMEM. Después de 24 horas, se cambió el medio completamente. 48 horas después de la transfección, se añadieron los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones y [³H]dexametasona (Pharmacia, Piscataway, NJ EE.UU.) 24 nM en medio DMEM. Las células se incubaron durante 90 minutos a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂, se lavaron tres veces con tampón PBS (Sigma, St. Louis, MO EE.UU.) se enfriaron a 4°C (pH=7,4), y 40 luego se rompieron en tampón Tris (pH=8,0) (Sigma, St. Louis, MO EE.UU.) con 0,2% de SDS (Sigma, St. Louis, MO EE.UU.). Después de la adición de líquido de centelleo UltimaGold XR (Packard BioScience, Groningen, Países Bajos) se lee la radiactividad residual en un contador de centelleo- β Tricarb (Packard).

45 El compuesto de referencia 7 y el compuesto Ia tienen afinidad por el receptor de glucocorticoides ya que, en el ensayo, desplazan la dexametasona radiactiva del receptor de glucocorticoides. Otros compuestos de la descripción mostrarán resultados similares cuando se analicen en este ensayo.

Ensayo de inhibición de la proliferación de hibridoma 13 de células T de ratón como resultado de la inducción de apoptosis

55 Se añadieron triplicados de dilución de esteroide de ensayo en medio RPMI (Institute of Immunology, Zagreb) con 10% de FBS a una placa de 96 pocillos. A soluciones que contenían compuestos a diversas concentraciones, se añadieron 20000 células por pocillo y se incubaron toda la noche a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂. Después, se añadió 1 μCi de [³H]timidina (Pharmacia, Piscataway, NJ EE.UU.) y la mezcla se incubó durante 3 horas más. Las células se recogieron aplicando vacío sobre un filtro GF/C (Packard). A cada pocillo, se añadieron 30 μl de líquido de centelleo Microscynt O (Packard) y la radiactividad incorporada se midió en un contador de centello β (Packard). La especificidad de la inducción de la apoptosis por los glucocorticoides se demostró antagonizando la inhibición de la 60 proliferación con mifepristona (Sigma, St. Louis, MO EE.UU.) un potente antagonista del receptor glucocorticoide.

Los compuestos de referencia 7 y 9, y el compuesto Ia exhiben una inhibición de la proliferación del hibridoma 13 de las células T en concentraciones de 1 μM a 1 nM. Otros compuestos de la descripción mostrarán actividad antiproliferativa cuando se analicen en este ensayo.

65

ES 2 337 915 T3

TABLA 1a

Valores IC₅₀ en ensayo de hibridoma 13 de células T

Compuesto	IC ₅₀ M
7	$4,64 \times 10^{-7}$
9	$3,03 \times 10^{-7}$
10	$4,17 \times 10^{-8}$
13	$2,87 \times 10^{-7}$
14	$4,55 \times 10^{-7}$
16	$1,12 \times 10^{-7}$
17	$4,16 \times 10^{-8}$
18	$4,74 \times 10^{-7}$

Los valores de IC₅₀ se calcularon usando el software GraphPad Prism.

Todos los compuestos que tienen valores de IC₅₀ por debajo de 2 μM se consideran activos.

Medición de la inhibición de la producción de interleucina 4, interleucina 5 e interferón γ por esplenocitos murinos inducidos con γ-concanavalina A

Se aislaron esplenocitos del bazo de ratones Balb/C sacrificados por inyección de tiopental (Pliva, Zagreb, Croacia). Se picaron los bazos y se separaron las células mononucleares en Histopaque 1083 (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO EE.UU., N°. Cat. 1083-1). En una placa de 96 pocillos, los compuestos diluidos en medio RPMI (Institute of Immunology, Zagreb, Croacia) se pipetearon con 10% de suero bovino fetal (Biowhittaker) y se añadieron células (200000 por pocillo) en el mismo medio, y estimulador de concanavalina A (Sigma 2002-2003, N°. de cat. C5275) a la concentración final de 5 μg/ml. El control positivo, en lugar de la dilución de compuestos, consistió en medio RPMI con 10% de suero bovino fetal y concanavalina A en la misma concentración. Las células se incubaron durante 72 horas a 37°C, 95% de humedad y en una atmósfera con 5% de CO₂. Las células se mantuvieron congeladas a -70°C hasta la determinación de las citocinas.

Se determinaron las citocinas interleucina 4, interleucina 5 e interferón γ por el método ELISA específico, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (R&D).

La inhibición (en porcentaje) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = (1 - [\text{concentración de citocinas en la muestra}] / [\text{concentración de citocinas en el testigo positivo}]) * 100$$

El compuesto Ia inhibe la producción de citocinas a concentraciones de 1 μM a 1 nM.

Modelo de eosinofilia pulmonar en ratones

Cierto número de ratones Balb/C machos con un peso corporal de 20-25 g se distribuyeron aleatoriamente en grupos y se sensibilizaron con una inyección i.p. de ovalbúmina (OVA, Sigma, St. Louis, MO EE.UU.) el día cero y el día catorce. El día veinte, los ratones se sometieron a un ensayo de exposición por aplicación i.n. (intranasal) de OVA (control positivo o grupos de ensayo) o PBS (control negativo). 48 horas después de la aplicación i.n. de OVA, los animales se anestesiaron y los pulmones se lavaron con 1 mL de PBS. Las células se separaron en una citocentrifugadora Cytospin 3 (Shandon). Las células se tiñeron con Diff-Quick (Dade) y se determinó el porcentaje de eosinófilos por recuento diferencial de al menos 100 células.

Se usó beclometasona (Pliva d.d.) como sustancias patrón, con control positivo y negativo. Los compuestos se administraron diariamente i.n. o i.p. en diferentes dosis 2 días antes del ensayo de exposición y hasta la finalización del ensayo.

Los niveles de corticosterona se determinaron en plasma a partir de cada animal usando un kit para la determinación de corticosterona (R&D systems). El compuesto Ia (2 mg/kg intranasalmente) no tuvo ningún efecto sobre los niveles de corticosterona, mientras que la beclometasona (1 mg/kg intranasalmente) usada como estándar suprimió significativamente los niveles de corticosterona.

ES 2 337 915 T3

El compuesto Ia también redujo de forma estadísticamente significativa (prueba-t, $p < 0,05$) el número de eosinófilos en el lavado de pulmón comparado con el control positivo. Se anticipa que se observarán resultados similares para otros compuestos de la descripción.

5

El aceite de crotón indujo edema auricular en ratas Sprague-Dawley macho

Se administraron tópicamente sustancias de ensayo y de referencia, así como vehículo (acetona), a la superficie interior y exterior del oído derecho de cada animal con una pipeta automática, en un volumen de $60 \mu\text{L}/\text{oído}$ ($30 \mu\text{L}/\text{superficie}$), treinta minutos antes de la exposición al aceite de crotón. Las sustancias de ensayo se administraron en la dosis de 2 ó 5 mg/oído/ $60 \mu\text{L}$ de acetona. La dexametasona se administró en la dosis de 1 mg/oído/ $60 \mu\text{L}$ de acetona. Treinta minutos más tarde, se aplicó una emulsión de 20% aceite de crotón en acetona tópicamente a la superficie interna y externa del oído derecho de cada animal con una pipeta automática, en un volumen de $60 \mu\text{L}/\text{oído}$ ($30 \mu\text{L}/\text{superficie}$). Cinco horas después de la exposición, los animales se sacrificaron por asfixia en una atmósfera de 100% de CO_2 . Para evaluar el edema auricular, se cortaron discos de 8 mm de los pabellones auriculares izquierdo y derecho y se pesaron. El grado de edema se calculó restando el peso del disco de 8 mm del oído no tratado del oído contralateral tratado. La inhibición del edema en los animales tratados se presentó como un porcentaje del de las ratas control (0%).

20 La dexametasona, una sustancia de referencia, aplicada tópicamente una vez (1 mg/oído), redujo significativamente el edema de oído en un 85,77% ($p < 0,05$, ANOVA no paramétrico, $n = 8$). El compuesto Ia, una sustancia de ensayo, aplicado tópicamente una vez como una dosis individual de 2 mg/oído redujo el edema de oído en un 51,58% ($p > 0,05$ por ANOVA no paramétrico, $p = 0,0285$ por prueba-t no pareada, $n = 8$) y aplicado tópicamente una vez, en una dosis de 5 mg/oído, redujo significativamente el edema de oído en un 85,53% ($p < 0,05$, ANOVA no paramétrico, $n = 8$).

25

En otro experimento, el compuesto 17 aplicado tópicamente una vez en una dosis de 5 mg/oído, redujo significativamente el edema de oído en un 76,59% (ANOVA con Prueba de Comparaciones Múltiples de Tukey-Kramer, $p < 0,01$, $n = 8$).

30

Modelo de implantación de esponja subcutánea

En este modelo, se siguió la inflamación local por la determinación de tejido de granulación nuevamente formado junto con la determinación de efectos del compuesto sobre la concentración de corticosterona en plasma y el peso del timo en ratas Sprague-Dawley. Las ratas Sprague - Dawley se compraron en Iffa Credo, León, Francia y se usaron ratas macho de 10 semanas. El material de esponja de PVA se compró como láminas de 5 mm de espesor (Oriolik, Croacia). Las láminas de esponja se cortaron en discos de 14 mm usando el taladracorchos apropiado. Los discos se pre-lavaron primero con agua corriente del grifo, seguido de agua desmineralizada y finalmente se empaparon en solución de Pursept (Merz Hygiene, Alemania) durante 1 hora. Después de esto, se aclararon bien con agua desmineralizada, se secaron y se calentaron a 80°C durante 2 horas y se almacenaron en condiciones estériles. Todas las sustancias se disolvieron en etanol, se aplicaron sobre esponjas estériles y se dejaron secar en una campana de flujo laminar antes de la implantación de la esponja. El compuesto Ia se administró en una dosis individual de 10 mg/0,3 mL/esponja mientras se aplicó dipropionato de beclometasona a 2 ó 10 mg/0,3 mL/esponja.

45 El día 0, los animales se anestesiaron por inhalación de Isoflurano (Abbott Laboratories Ltd., EE.UU.) y 5% de oxígeno, suministrado en una cámara de inducción de anestesia (Stoelting Co., EE.UU.). La recuperación de gases fue proporcionada usando el sistema Fluovac 240V (International Market Supply, Inglaterra). La anestesia se mantuvo usando una máscara de anestesia de gas (Stoelting Co., EE.UU.) y la respuesta del reflejo pedal se controló en intervalos. El área de implantación se afeitó y se desinfectó posteriormente usando una solución de Pursept (MERZ Hygiene, Alemania). Usando un escrupuloso procedimiento aséptico, se hicieron dos incisiones en la piel de 1 cm de longitud justo por debajo de la *regio scapularis* izquierda y derecha. Se hicieron pequeñas bolsas subcutáneas sobre el lado izquierdo de la herida izquierda y el lado derecho de la herida derecha usando pinzas hemostáticas. En todos los animales, se insertaron esponjas con vehículo o sustancia disuelta aplicada sobre el lado izquierdo y los no tratados sobre el lado derecho. La piel se cerró con suturas y se desinfectó con solución de Pursept. El día 7, las ratas se anestesiaron por administración intraperitoneal de Tiopental (PLIVA; 0,5 mL/100 g peso corporal) y se desangraron por punción *A. carotis com.*

55 La sangre se recuperó en tubos Vacutainer (Becton Dickinson, EE.UU.) para su análisis de concentración de corticosterona en plasma. Los niveles de corticosterona se determinaron en plasma usando un kit de R&D Systems para la determinación de corticosterona cuantitativa. Se realizó el ELISA competitivo con corticosterona conjugada con alcalina fosfatasa como competidor. Se incubaron las muestras durante 2 horas, y después del lavado sucesivo, se añadió el sustrato. Después de 1 h se midió la absorbancia a 405 nm. Los valores de OD se correlacionaron de forma inversa con concentraciones crecientes de corticosterona. Las concentraciones de corticosterona se calcularon usando la curva de calibrado generada con diluciones de concentración de corticosterona estándar.

65

Para evaluar el peso del timo, se extirparon los timos y se pesaron usando la balanza analítica. La reducción del tamaño del timo en los animales tratados se presentó como un porcentaje de éste en las ratas control (0%).

Para evaluar el tejido de granulación nuevamente formado, se escindieron con cuidado las esponjas y cada esponja se perforó con sutura cosida quirúrgica estéril para mantenerla en lo alto del tubo Falcon durante la centrifugación. Los tubos se centrifugaron (1000 rpm por 10 minutos). Las esponjas se pusieron en un esterilizador y se calentaron a 60°C hasta su secado. 24 horas más tarde, las esponjas se pesaron usando la balanza analítica para la medición de tejido de granulación nuevamente formado. El peso de la esponja tratada se comparó con el peso de la esponja no tratada contra-lateral del mismo animal.

Para la comparación del peso del timo y de la esponja, se usó el Análisis de Varianza Unilateral (ANOVA) con la Prueba de Comparaciones Múltiples de Tukey-Kramer. Para la comparación de la concentración de corticosterona se realizó una Prueba ANOVA no paramétrica- Prueba de Kruskal-Wallis con la Prueba de Comparaciones Múltiples de Dunn. El nivel de significación se puso a $p < 0,05$.

Siete días después de la implantación de la esponja, el compuesto Ia, administrado en la esponja a una dosis individual de 10 mg/esponja, redujo significativamente la formación de tejido de granulación, en comparación con las esponjas no tratadas y tratadas con vehículo. En comparación con el vehículo la beclometasona disminuyó significativamente el peso del timo siete días después de la implantación de la esponja, a ambas dosis: 2 y 10 mg/esponja mientras que el compuesto Ia administrado a la dosis de 10 mg/esponja no tuvo ningún efecto sobre el peso del timo. En comparación con el control del vehículo la beclometasona a la dosis de 10 mg/esponja disminuyó significativamente la concentración de corticosterona en plasma mientras que el compuesto Ia no tuvo ningún efecto significativo sobre los niveles de corticosterona en plasma.

Neutrofilia pulmonar inducida por lipopolisacáridos bacterianos

Se agruparon aleatoriamente ratones macho Balb/cJ (Iffa Credo, Lión, Francia) que pesaban 25 g en tres grupos: ensayo, control positivo y negativo (10 animales por cada grupo). Se aplicaron intranasalmente (i.n.) vehículo, dipropionato de beclometasona o sustancia de ensayo a ratones Balb/cJ. Treinta minutos más tarde, se administraron i.n. 60 μ l de lipopolisacárido bacteriano (LPS), disuelto en PBS a la concentración de 167 μ g/ml, a todos los grupos excepto el grupo control negativo, que recibió el mismo volumen de PBS. Los animales se sacrificaron después de 24 horas y se recogió el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) para la determinación de los neutrófilos y la concentración de IL-6 y TNF- α . Se midieron las citocinas usando ELISA sandwich (R&D Systems). El análisis estadístico se realizó usando el software prism de GraphPad, la Prueba de comparación Múltiple Turkey Kramer de ANOVA de un lado. El dipropionato de beclometasona (2 mg/kg) disminuyó, no significativamente, todos los parámetros analizados. Comparado con el grupo de control positivo, el compuesto Ia en la forma de sal de fosfato (4 mg/kg) disminuyó estadísticamente y significativamente los neutrófilos y las concentraciones de TNF- α e IL-6 en BALF.

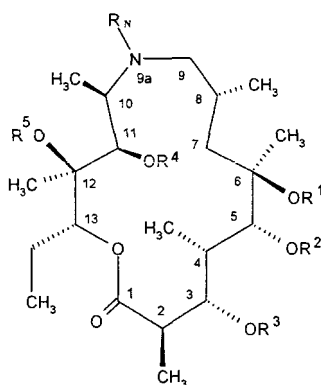
Métodos y ejemplos de síntesis

40 *Precursores*

En los siguientes ejemplos de métodos de preparación, que de ningún modo limitan la singularidad de la invención y de la descripción, se describe la síntesis del compuesto de Fórmula I a partir de los precursores de macrólidos M1-M8 y los precursores esteroideos S1-S24 y los precursores no esteroideos D10, D11 y D12.

Subunidades macrólidas

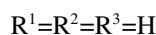
Las subunidades macrólidas M1-M8 son compuestos representados por la siguiente estructura general:



ES 2 337 915 T3

TABLA 1

	R_N	R^4	R^5	Fórmula molecular	MH^+
M1	H	H	H	$C_{21}H_{41}NO_7$	420,2
M2	CH_2CH_2CN	H	H	$C_{24}H_{44}N_2O_7$	473,3
M3	$CH_2-(CH_2)_2-NH_2$	H	H	$C_{24}H_{48}N_2O_7$	477,4
M4	CH_3	H	H	$C_{22}H_{43}NO_7$	434,7
M5	CH_3	$>C=O$		$C_{23}H_{41}NO_8$	460,4
M6	CH_3	$C-(O)-NH-(CH_2)_4-NH_2$	H	$C_{27}H_{53}N_3O_8$	548,4
M7	H	$>C=O$		$C_{22}H_{39}NO_8$	446,5
M8	H	$C-(O)-NH-(CH_2)_4-NH_2$	H	$C_{26}H_{51}N_3O_8$	534,4



Método A

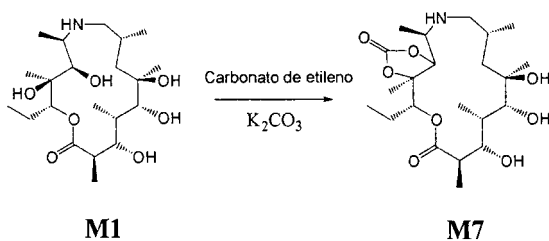
- a) El compuesto M1 (480 mg; 1,1 mmol) se disolvió en 10 mL de acrilonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 24 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 500 mg del compuesto M2, que se usó en síntesis adicionales sin purificación previa.
- b) El compuesto M2 (500 mg) se disolvió en 20 mL de etanol absoluto e hidrogenó con el catalizador PtO_2 (60 mg) durante dos días a la presión de 40 atm. La mezcla se purificó en una columna de gel de sílice, eluyente $CHCl_3:MeOH:NH_4OH=6:1:0,1$. Se obtuvieron 193 mg del compuesto M3.

Las propiedades de los compuestos M1, M2 y M3 se dan en la Tabla 1.

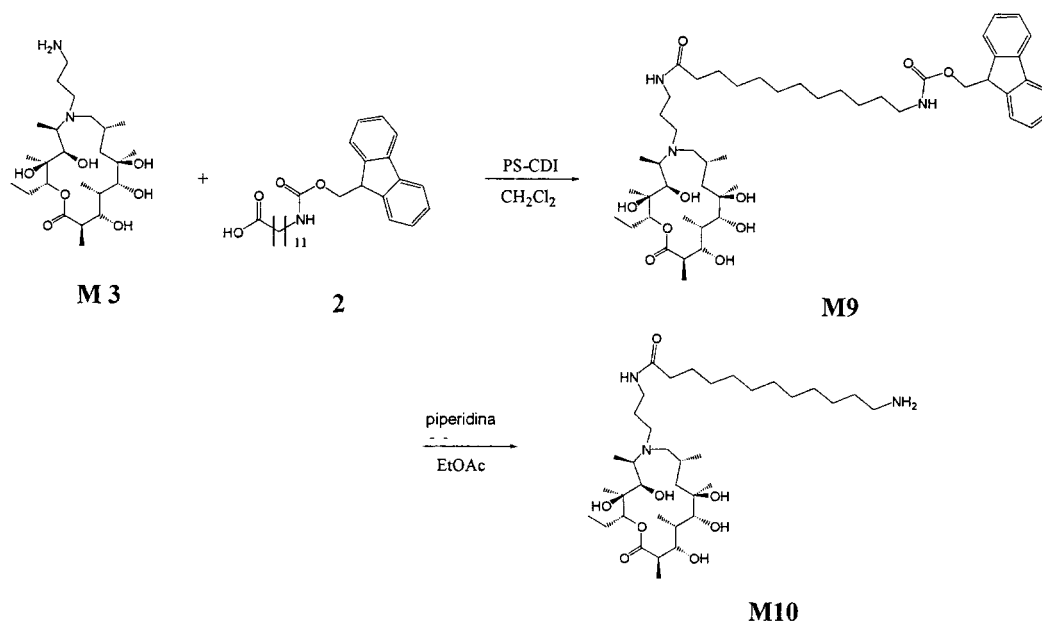
Método B

- a) Se disolvió azitromicina (11 g) en 40 mL de $CHCl_3$ y 80 mL de HCl 6M y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 20 horas. Las capas orgánicas y acuosas se separaron y luego el pH de la fase acuosa se ajustó a 9,5 y la capa acuosa se extrajo entonces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se aislaron 6 g de compuesto M4. MS (MH^+) = 434,7
- b) Se mezclaron el compuesto M4 (5,95 g, 13,7 mmol), carbonato de etileno (7,3 g, 82,5 mmol) y carbonato de potasio (2,28 g, 16,5 mmol) en 100 mL de acetato de etilo y se calentó a 75°C bajo reflujo durante 72 h. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrido y se evaporó. La mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $CHCl_3:MeOH:NH_4OH=6:1:0,1$. Se aislaron 3,5 mg del compuesto M5. MS (m/z): 460,4 [MH^+].
- c) En 1,3 mL (12,85 mmol) de 1,4-diaminobutano, se disolvieron 118 mg (0,26 mmoles) de compuesto M5. Después, se añadieron 30 mg (0,26 mmoles) de hidrocloreto de piridina a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El producto se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH=30:50:2$, se obtuvieron 50 mg de la amina M6. MS (MH^+) = 548,4
- d) El compuesto M1 (5,05 g, 12,04 mmol) se mezcló con carbonato de etileno (6,5 g, 7,38 mmol) y carbonato de potasio (1,7 g, 1,23 mmol). Se añadió acetato de etilo (90 ml) a la mezcla de reacción. La disolución se calentó a 75°C con agitación durante 24 horas. La mezcla se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se diluyó entonces con agua (50 ml), se ajustó a pH 7 con HCl 2 M y se separó. La capa orgánica se diluyó de nuevo con agua (50 ml), se ajustó a pH 7 con HCl 2 M y se separó. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtraron y se concentraron bajo el vacío. Se obtuvieron 1,7 g del compuesto M7. MS (ES) m/z : [MH^+] 446,31

ES 2 337 915 T3



e) En 2,25 ml (22,39 mmol) de 1,4-diaminobutano, se disolvieron 200 mg (0,45 mmoles) del compuesto M7. Después, se añadieron 52 mg (0,45 mmol) de hidrocloreto de piridina a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El producto se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=30:50:2$, se obtuvieron 60 mg de la amina M8. MS (MH^+) = 534,4



Compuesto M9. La resina PS-carbodiimida (1,15 mg; 1,38 mmol) se añadió al recipiente de reacción seco. Se añadió ácido 12-(Fmoc-amino)dodecanoico (Fluka, N°. Lote 440842/1 50903094) (2) (200 mg; 0,46 mmol) en CH_2Cl_2 (7,5 ml) a la resina seca y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, el compuesto M3 (109 mg; 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml) se añadió y la reacción se agitó a 50°C durante 20 horas para proporcionar el producto de amida. La mezcla se filtró y el disolvente se concentró bajo el vacío. El producto a granel se purificó sobre columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}6:1:0,1$ se obtuvo el compuesto M9 (160 mg).

LC/MS (área %): 93,4%.

HPLC-MS: MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+$ 896,66 (calcd.: 896,59)

Compuesto M10. El compuesto M9 (160 mg, 0,18 mmol) se disolvió en piperidina (1 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y las trazas restantes de piperidina se eliminaron por adición y eliminación bajo el vacío de CH_2Cl_2 (varias porciones). El producto a granel se purificó sobre columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} 6:1:0,1$. Se obtuvo el compuesto M10 (132 mg).

LC/MS (% de área): 95,7%.

HPLC-MS: MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+$ 674,62 (calcd.: 674,52)

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 3093, 2927, 2854, 1722, 1715, 1667, 1660, 1651, 1645, 1557, 1539, 1505, 1463, 1456, 1373, 1353, 1265, 1165, 1091, 1053, 958, 811, 736.

ES 2 337 915 T3

Subunidades esteroideas

Las subunidades esteroideas S1-S24 son compuestos representados por la siguiente estructura general:

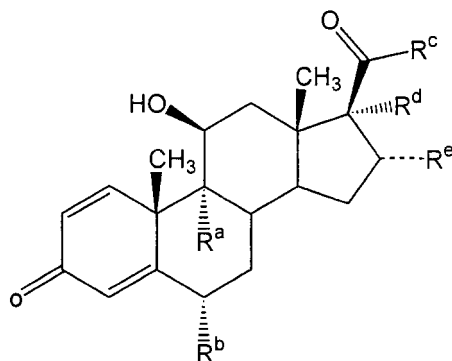


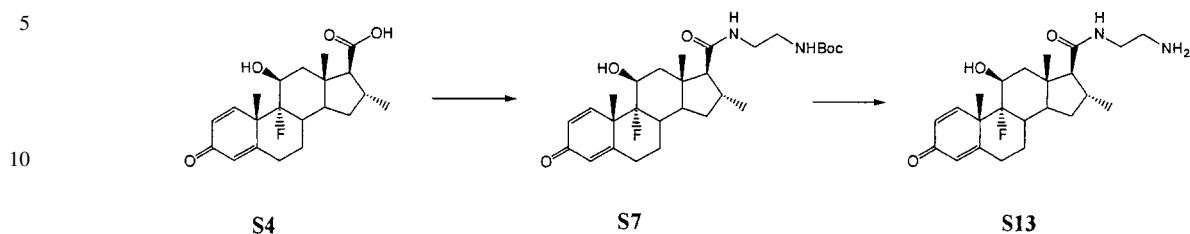
TABLA 2

	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	Fórmula molecular
S1	F	H	OH	OH	CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅
S2	F	F	OH	OH	CH ₃	C ₂₁ H ₂₆ F ₂ O ₅
S3	H	H	OCH ₃	OH	H	C ₂₁ H ₂₈ O ₅
S4	F	H	OH	OH	H	C ₂₀ H ₂₅ FO ₅
S5	H	F	OH	OH	CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅
S6	H	CH ₃	OH	OH	H	C ₂₁ H ₂₈ O ₅
S7	F	H	NH(CH ₂) ₂ NHBoc	H	CH ₃	C ₂₈ H ₄₁ FN ₂ O ₅
S8	F	F	OH	DDO		C ₂₃ H ₂₈ F ₂ O ₆
S9	F	H	OH	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₄ H ₂₉ FO ₆
S10	F	H	OCH ₃	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆
S11	F	F	OH	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₄ H ₂₈ F ₂ O ₆
S12	F	F	OCH ₃	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₅ H ₃₀ F ₂ O ₆
S13	F	H	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H	CH ₃	C ₂₃ H ₃₃ FN ₂ O ₃
S14	F	H	OCH ₃	O(C)O(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NHBoc	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ FN ₂ O ₈
S15	H	F	OH	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₄ H ₂₉ FO ₆
S16	H	H	OH	OH	H	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅
S17	H	H	OH	OC(O)C=C	H	C ₂₄ H ₃₀ O ₆
S18	H	F	OCH ₃	OC(O)C=C	CH ₃	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆
S19	H	H	OCH ₃	OC(O)C=C	H	C ₂₄ H ₃₀ O ₆
S20	F	H	S(O)N(CH ₃) ₂	OC(O)C=C	H	C ₂₇ H ₃₄ FNO ₆ S
S21	F	H	O(O)N(CH ₃) ₂	OC(O)C=C	H	C ₂₇ H ₃₄ FNO ₇
S22	F	H	OCH ₃	O(C)O(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	CH ₃	C ₂₇ H ₃₉ FN ₂ O ₆
S23	H	CH ₃	OH	OC(O)C=C	H	C ₂₄ H ₃₀ O ₆
S24	H	CH ₃	OCH ₃	OC(O)C=C	H	C ₂₅ H ₃₂ O ₆

DDO = 2,2-dimetil-1,3-dioxazolona

ES 2 337 915 T3

Esquema 1



15

Preparación de S7 (Esquema 1)

20 A la disolución del compuesto S4 (500 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) bajo argón, se añadieron trietilamina (1,5 mL, 10,76 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (373 mg, 2,76 mmol), $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ (218 μl , 1,38 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,06 g, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en un flujo de argón y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre una columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=6:1:0,1$) dio 646 mg del compuesto S7.

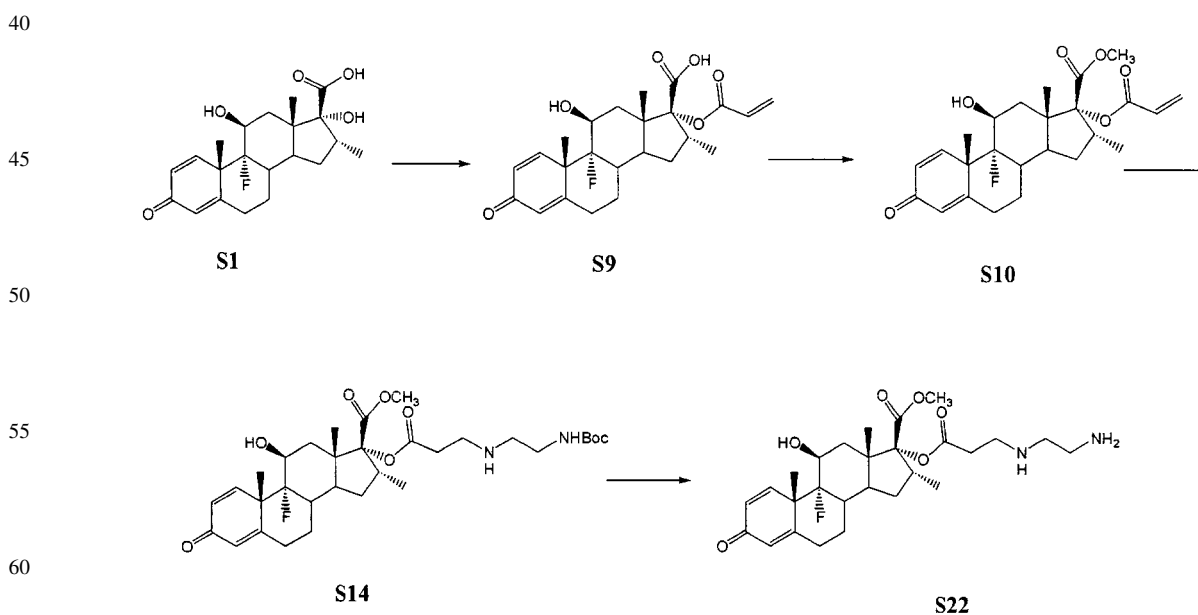
25 MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+ 505,46$

Preparación de S13 (Esquema 1)

30 Una disolución del compuesto S7 (630 mg, 1,25 mmol) en TFA (3 ml) y CH_2Cl_2 (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se retiraron el TFA y CH_2Cl_2 bajo el vacío, y las trazas restantes de TFA se eliminaron por adición y eliminación bajo el vacío de CH_2Cl_2 (varias porciones) para dar 1,32 g del compuesto S13.

35 MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+ 405,30$

Esquema 2



65

ES 2 337 915 T3

Preparación de S9 (Esquema 2)

Una disolución del esteroide S1 (1,5 g, 3,96 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,93 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C se trató con cloruro de acrililo (644 µl, 7,93 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. y luego H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido y se evaporó bajo presión reducida para dar el intermedio sólido. Esto se agitó en acetona (30 mL) con dietilamina (2,07 mL, 19,8 mmol) durante 2 horas. La disolución se concentró, se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 M y se filtró para proporcionar un sólido. Se obtuvieron 1,28 g del compuesto S9. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 433,28; IR (KBr) cm⁻¹: 3477, 2940, 2879, 2601, 1731, 1655, 1596, 1452, 1401, 1376, 1276, 1401, 1376, 1276, 1221, 1195, 1146, 1118, 1064, 1038, 1011, 975, 951, 931, 904, 874, 832, 812, 767, 703, 657, 635.

Preparación de S10 (Esquema 2)

A la disolución del compuesto S9 (1,1 g, 2,54 mmol) en THF seco (8 ml) bajo argón, se añadió LiOH·xH₂O (106 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió Me₂SO₄ (235 µl, 2,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. y luego con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 925 mg del compuesto S10. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 447,32; IR (KBr) cm⁻¹: 3333, 3111, 2944, 2878, 1753, 1728, 1659, 1604, 1450, 1434, 1409, 1285, 1262, 1239, 1192, 1148, 1117, 1101, 1065, 1043, 1013, 977, 928, 893, 879, 809, 707, 686, 662.

Preparación de S14 (Esquema 2)

En una disolución del compuesto S10 (800 mg, 1,8 mmol) en MeOH (20 ml) y CH₃CN (10 ml) se añadió NH₂CH₂CH₂NHBoc (570 µl, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida mixture se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=90:9:1,5. Se obtuvieron 925 mg del compuesto S14. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 607,38; IR (KBr) cm⁻¹: 3404, 2975, 2941, 2878, 1745, 1665, 1619, 1509, 1459, 1392, 1366, 1268, 1243, 1175, 1116, 1064, 1047, 1032, 1015, 977, 929, 889, 814, 795, 735, 706, 687, 656.

Preparación de S22 (Esquema 2)

Una disolución del compuesto S14 (697 mg, 1,15 mmol) en TFA (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron el TFA y CH₂Cl₂ bajo el vacío, y las trazas restantes de TFA se eliminaron por adición y eliminación bajo el vacío de CH₂Cl₂ (varias porciones). El producto a granel se diluyó en CH₂Cl₂ (20 ml) y se extrajo con agua. La capa acuosa se neutralizó con NaOH y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 523 mg del compuesto S22. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 507,44; IR (KBr) cm⁻¹: 3416, 2940, 2878, 1741, 1664, 1619, 1452, 1392, 1375, 1268, 1240, 1201, 1178, 1117, 1064, 1047, 1032, 1014, 977, 928, 889, 799, 721, 686.

Preparación de S15

Una disolución del esteroide S5 (500 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (0,37 mL, 2,64 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se trató con cloruro de acrililo (0,22 mL, 2,64 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso y luego H₂O, se secó y se evaporó para dar el intermedio sólido. Esto se agitó en acetona (25 mL) con dietilamina (0,69 mL, 6,61 mmol) durante 2 horas. La disolución se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se filtró para proporcionar un sólido. Se obtuvieron 259 mg del compuesto S15. MS (m/z): 433,36 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3438, 3246, 2937, 2878, 2656, 1731, 1717, 1663, 1628, 1609, 1458, 1453, 1409, 1365, 1318, 1300, 1278,1260, 1193, 1180, 1118, 1080, 1061, 1038, 988, 971, 928, 900, 835, 807, 780, 719, 706.

Preparación de S11

Una disolución del esteroide S2 (0,5 g, 1,26 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,52 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se trató con cloruro de acrililo (0,21 mL, 2,52 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso y luego H₂O, se secó y se evaporó para dar el intermedio sólido. Esto se agitó en acetona (25 ml) con dietilamina (0,66 mL, 6,31 mmol) durante 2 horas. La disolución se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se filtró para proporcionar un sólido. Se obtuvieron 212 mg del compuesto S11. MS (m/z): 451,00 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3423, 2941, 2880, 2624, 1726, 1665, 1619, 1609, 1458, 1407, 1377, 1301, 1261, 1234, 1199, 1150, 1120, 1071, 1041, 1028, 993, 978, 937, 899, 851, 808, 777, 710, 659.

ES 2 337 915 T3

Preparación de S12

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1 equiv, 0,11 mmol) a una disolución al 10% del ácido S11 (0,11 mmol, 50 mg) en carbonato de dimetilo y la mezcla resultante se calentó (100°C) durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH = 12:1. Se obtuvieron 39 mg del compuesto S12. MS (*m/z*): 464,96 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3339, 2978, 2943, 2881, 1736, 1663, 1619, 1606, 1452, 1452, 1432, 1406, 1375, 1285, 1255, 1243, 1214, 1194, 1116, 1103, 1072, 1042, 1006, 990, 978, 933, 896, 851, 812, 735, 712, 685.

Preparación de S17

Una disolución del esteroide S16 (0,5 g, 1,44 mmol) y trietilamina (0,40 mL, 2,89 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se trató con cloruro de acrililoilo (0,24 mL, 2,89 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso y luego H₂O, se secó y se evaporó para dar el intermedio sólido. Esto se agitó en acetona (25 mL) con dietilamina (0,75 mL, 7,22 mmol) durante 2 horas. La disolución se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se filtró para proporcionar un sólido. Se obtuvieron 260 mg del compuesto S17. MS (*m/z*): 401,25 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3567, 3448, 2938, 2914, 2851, 2643, 2602, 1732, 1713, 1653, 1606, 1596, 1452, 1406, 1394, 1346, 1297,1258, 1212, 1184, 1126, 1084, 1040, 988, 972, 941, 930, 908, 888, 828, 812, 769, 719, 656.

Preparación de S18

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1 equiv, 0,23 mmol) a una disolución al 10% del ácido S15 (0,23 mmol, 100 mg) en carbonato de dimetilo y la mezcla resultante se calentó a reflujo (90°C). Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:8:1. Se obtuvieron 40 mg del compuesto S18. MS (*m/z*): 447,39 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3423, 3368, 2973, 2944, 2875, 1737, 1726, 1657, 1619, 1602, 1459, 1450, 1406, 1389, 1367, 1307, 1284, 1242, 1196, 1116, 1083, 1065, 1040, 987, 976, 941, 928, 895, 828, 812, 712, 671.

Preparación de S19

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1 equiv, 0,25 mmol) a una disolución al 10% del ácido S17 (0,25 mmol, 100 mg) en carbonato de dimetilo y la mezcla resultante se calentó a reflujo (90°C). Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:8:1. Se obtuvieron 42 mg del compuesto S19.

MS (*m/z*): 415,32 [MH]⁺

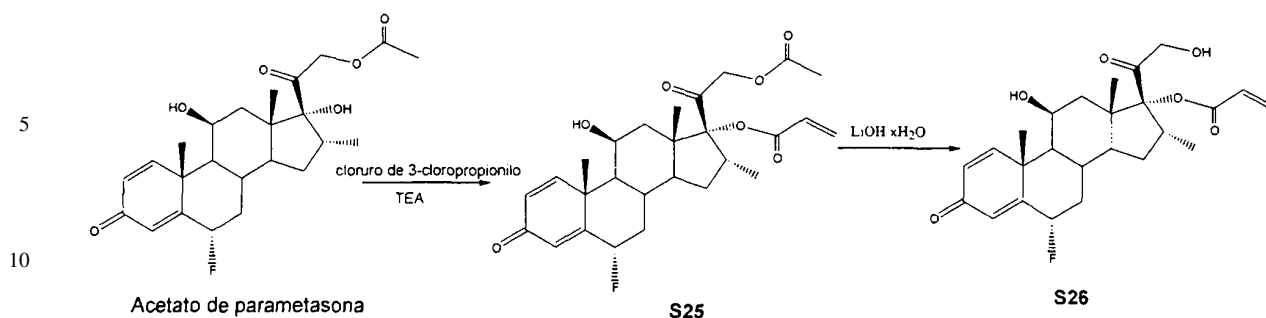
Preparación de S23

Una disolución del esteroide S6 (700 mg, 1,942 mmol) y trietilamina (0,54 mL, 3,884 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C se trató con cloruro de acrililoilo (0,315 mL, 3,884 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso y luego H₂O, se secó y se evaporó para dar el intermedio sólido. Esto se agitó en acetona (40 mL) con dietilamina (1,015 mL, 9,71 mmol) durante 2 horas. La disolución se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se filtró para proporcionar un sólido. Se obtuvieron 111 mg del compuesto S23. MS (*m/z*): 415,48 [MH]⁺

Preparación de S24

En una disolución del compuesto S23 (100 mg, 0,24 mmol) en THF seco (1,5 mL) se añadieron 10,1 mg (0,24 mmol) de LiOHxH₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. En la mezcla de reacción, se añadieron 22,3 µL de Me₂SO₄ (0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 65°C. Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL EtOAc y luego se trató secuencialmente con 20 mL de NaHCO₃ saturado y 20 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. Se obtuvieron 121 mg del compuesto S24. MS (*m/z*): 429,48 [MH]⁺

ES 2 337 915 T3



15 Preparación del compuesto S25

A la disolución de 1,0 g (2,30 mmol) acetato de parametasona en 20 mL de tolueno, se añadieron 960 μL (6,90 mmol, 3 eq) de TEA, seguido de 219 μL (2,30 mmol, 1 eq) de cloruro de 3-cloropropionilo. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, el producto evaporado y a granel se purificó sobre la columna de gel de sílice,

20 usando el sistema disolvente acetato de etilo: hexano 5:3. Se aislaron 417 mg de producto puro.

MS (m/z): 489,38 [MH]⁺ MS(teor.)=488,55

Pureza (HPLC-MS): 96,42%

25 IR (KBr): 3386, 3112, 3037, 2960, 2924, 2876, 1751, 1724, 1679, 1619, 1602, 1501, 1452, 1410, 1388, 1373, 1342, 1318, 1267, 1234, 1198, 1178, 1139, 1120, 1092, 1050, 1028, 1011, 986, 916, 894, 871, 845, 816, 789, 742, 721, 695, 657.

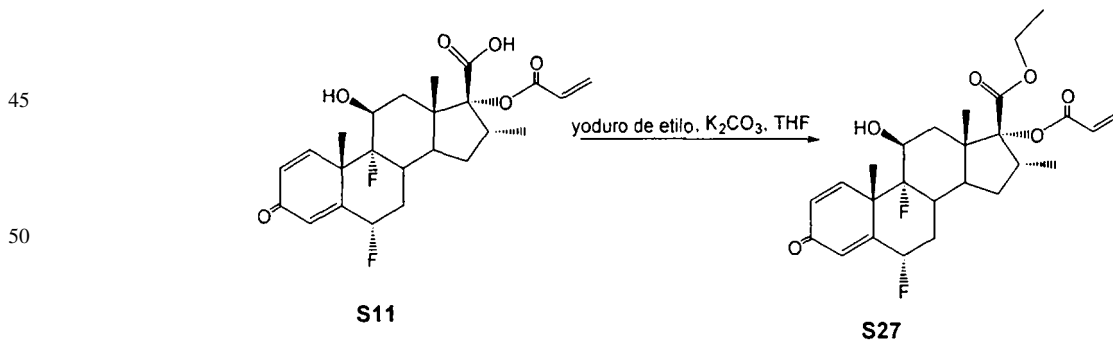
30 Preparación del compuesto S26

A la disolución de 100 mg (0,205 mmol) del compuesto S25 en 5 mL de THF, se añadieron 17 mg (0,410 mmol) de LiOHxH₂O y 5 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El pH luego se ajustó a 8 usando NaOH 1M, y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido y se evaporó dando 28 mg del producto puro.

35

MS (m/z): 447,10 [MH]⁺ MS(teor.)=446,51

40 Pureza (HPLC-MS): 98,37%



55 Compuesto S27

Una disolución del compuesto S12 en 10 mL de THF seco se trató con 30,7 mg (1,0 mmol) de K₂CO₃ y 0,0197 mL (1,1 mmol) de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h pero no se obtuvo ningún producto. El calentamiento de la mezcla a 55°C originó un producto en 2 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de 20 mL de DCM y 20 mL de agua y se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido y se evaporó. Se aislaron 45 mg del producto a granel.

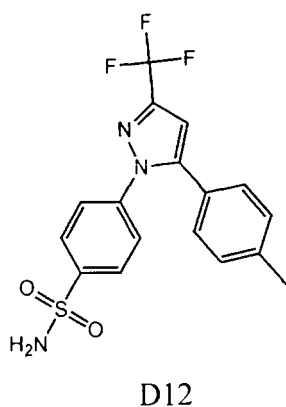
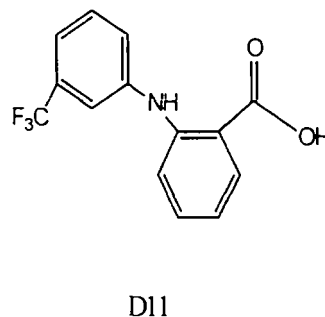
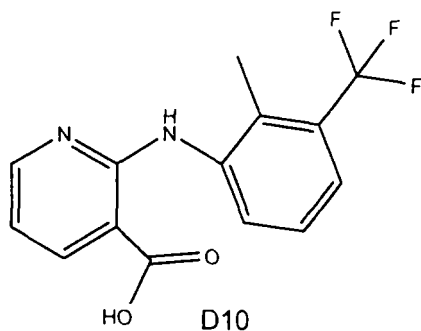
60

65 MS (m/z): 479,09 [MH]⁺ MS(teor.)=478,53

Pureza (HPLC-MS): 76,77%

Subunidades no esteroideas

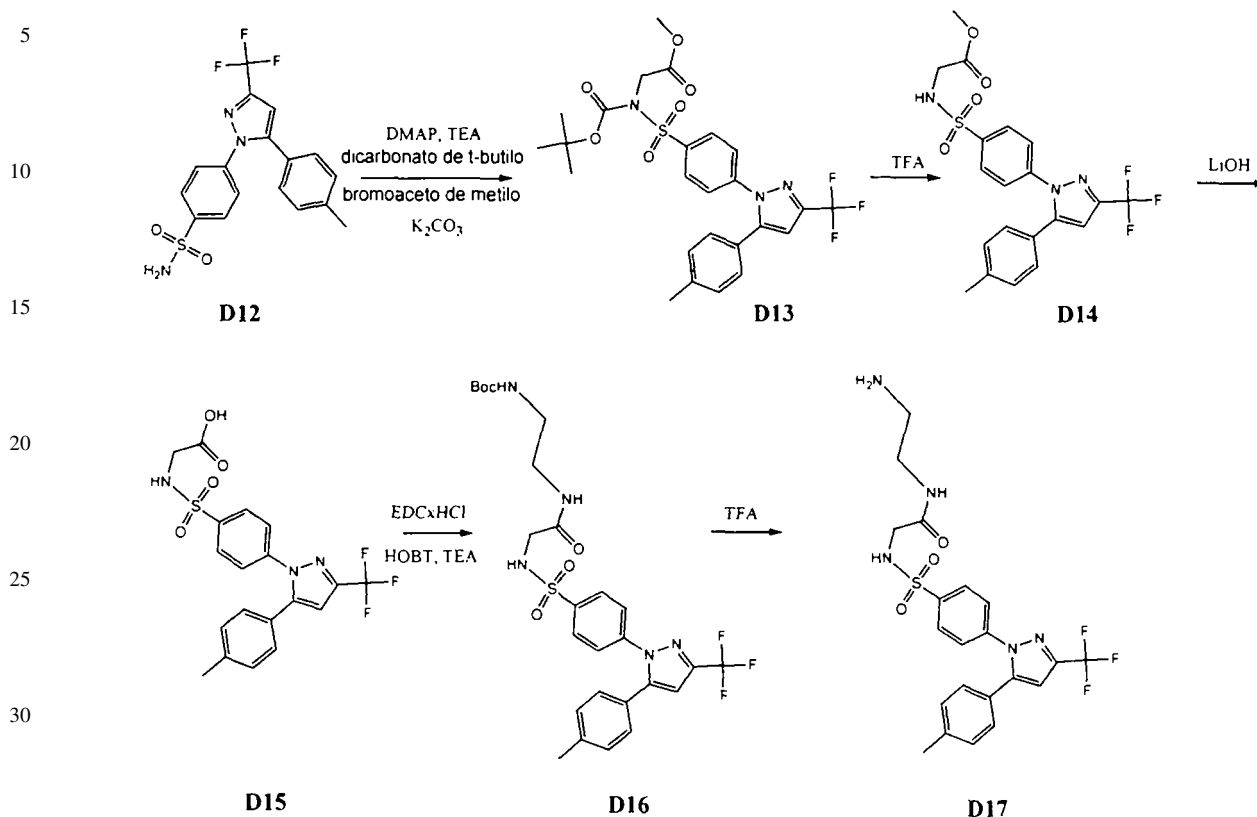
Los precursores para la síntesis son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como aceclofenaco, acetaminofeno, acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, ácido acetyl-salicílico-2-amino-4-picolina, ácido 5-aminoacetilsalicílico, alclofenaco, amino-profeno, amfenaco, anileridina, bendazaco, benoxaprofeno, bermoprofeno, α -bisabolol, bromfenaco, acetato de ácido 5-bromsalicílico, bromosaligenina, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, cromoglicato, cinmetacina, clindanaco, clopiraco, diclofenaco de sodio, diflunisal, ditazol, ácido enfenámico, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentiazaco, fepradinol, ácido flufenámico, flunixin, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glutametacina, salicilato de glicol, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoxepaco, isoxicam, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, ácido metiazínico, mofezolaco, montelukast, naproxeno, ácido niflúmico, olsalazina, oxaceprol, oxaprozina, oxifenbutazona, paesalmida, perisoxal, salicilato de fenilacetilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, pirazolaco, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salacetamida, ácido salicilamida-O-acetílico, ácido salicilsulfúrico, salicina, salicilamida, salsalato, sulindaco, suprofeno, suxibutazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tropesina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, tomoxiprol, zafirlukast, y algunos ejemplos de precursores son flunixina (D10), ácido flufenámico (D11) y celecoxib (D12):

*Preparación de D13 (Esquema 3)*

Una mezcla de celecoxib (D12) (4 g, 10,5 mmol), DMAP (640 mg, 5,24 mmol), dicarbonato de di-t-butilo (7,52 mL, 31,5 mmol) y trietilamina (1,75 mL, 12,57 mmol) en THF anhídrido (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió bromoacetato de metilo (2,63 mL, 26,24 mmol) y K_2CO_3 (2,9 g, 21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaCl$ sat. (50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo el vacío. El vidrio resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, 90:9:1,5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) para proporcionar 4,53 g del producto D13 como un polvo blanco. MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 554,33; IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 3136, 3108, 2983, 1919, 1759, 1738, 1618, 1598, 1501, 1473, 1450, 1411, 1372, 1314, 1273, 1239, 1165, 1146, 1095, 1016, 995, 976, 939, 846, 808, 763, 744, 718, 653.

ES 2 337 915 T3

Esquema 3



Preparación de D14 (Esquema 3)

Una disolución del compuesto D13 (4,53 g, 8,18 mmol) en TFA (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron el TFA y CH₂Cl₂ bajo el vacío, y las trazas restantes de TFA se eliminaron por adición y eliminación bajo el vacío de CH₂Cl₂ (varias porciones) para dar 4,43 g del producto aceitoso D14. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 454,27; IR (KBr) cm⁻¹: 3281, 2954, 2925, 1747, 1595, 1555, 1499, 1476, 1438, 1411, 1376, 1354, 1324, 1279, 1238, 1216, 1162, 1133, 1100, 1016, 978, 949, 874, 849, 803, 762, 744, 722, 700, 633.

Preparación de D15 (Esquema 3)

Una disolución del compuesto D14 (4,43 g, 9,77 mmol) en THF (15 mL) se trató con una solución de LiOH (820 mg, 19,54 mmol) en agua (15 mL) y se agitó durante 30 min. Se eliminó el THF bajo el vacío y la mezcla resultante se ajustó a pH 2 con HCl 0,1 M. El sólido resultante se aisló por filtración para dar 3,84 g del compuesto D15. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 440,25; IR (KBr) cm⁻¹: 3396, 1606, 1574, 1501, 1472, 1415, 1373, 1326, 1274, 1238, 1169, 1156, 1129, 1098, 1022, 974, 930, 847, 813, 758, 628.

Preparación de D16 (Esquema 3)

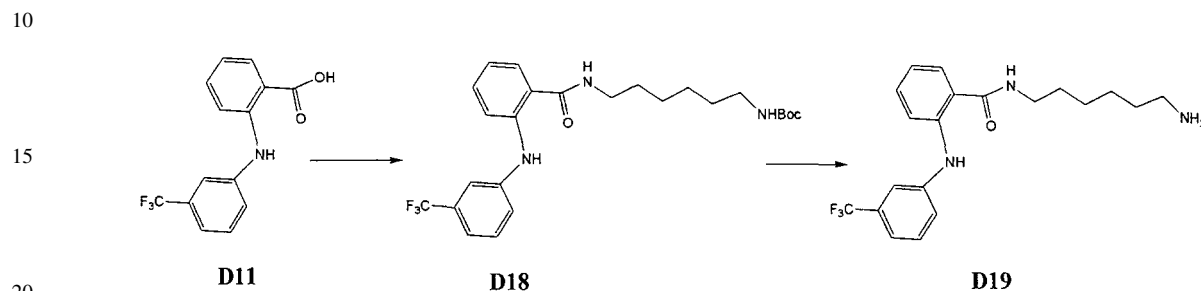
A la disolución del compuesto D15 (500 mg, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo argón, se añadieron trietilamina (1,4 mL, 10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (308 mg, 2,28 mmol), NH₂CH₂CH₂NHBoc (180 μl, 1,14 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (874 mg, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en un flujo de argón y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre una columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=6:1:0,1) dio 390 mg del compuesto D16. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 582,33; IR (KBr) cm⁻¹: 3378, 2979, 2933, 2878, 1686, 1598, 1528, 1499, 1473, 1450, 1409, 1369, 1341, 1273, 1238, 1163, 1135, 1097, 1006, 976, 843, 827, 808, 761, 744, 719, 694, 627.

ES 2 337 915 T3

Preparación de D17 (Esquema 3)

Una disolución del compuesto D16 (300 mg, 0,52 mmol) en TFA (3 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron el TFA y CH₂Cl₂ bajo el vacío, y las trazas restantes de TFA se eliminaron por adición y eliminación bajo el vacío de CH₂Cl₂ (varias porciones) para dar 250 mg del producto D17. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 482,19.

Esquema 4



25 Preparación de D18 (Esquema 4)

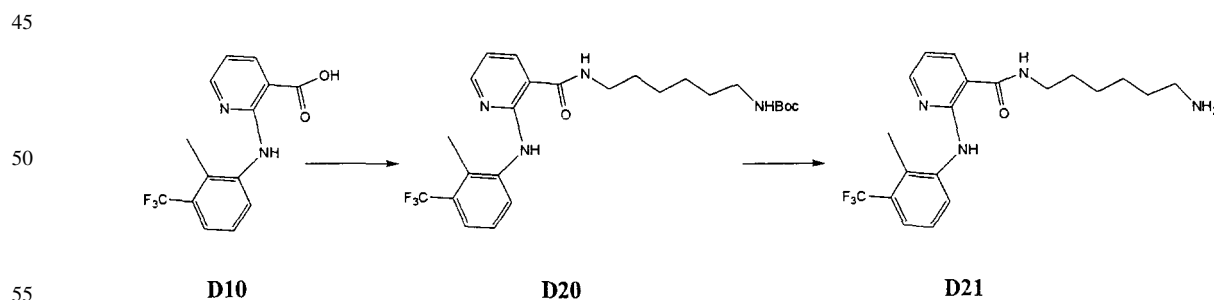
A la disolución del ácido flufenámico D11 (245 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) bajo argón, se añadieron trietilamina (1,2 ml, 8,73 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,78 mmol), NH₂(CH₂)₆NHFmoc (300 mg, 0,9 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (700 mg, 3,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en un flujo de argón y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre una columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=6:1:0,1) dio 430 mg del compuesto D18.

35 Preparación de D19 (Esquema 4)

Una disolución del compuesto D18 (400 mg, 0,66 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y piperidina (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron el acetato de etilo y la piperidina bajo el vacío. Se obtuvieron 370 mg del compuesto D19.

40 MS (ES) m/z: [MH]⁺ 380,22

Esquema 5



60 Preparación de D20 (Esquema 5)

A la disolución de flunixin D10 (340 mg, 1,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo argón, se añadieron trietilamina (1,6 mL, 11,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (312 mg, 2,3 mmol), NH₂(CH₂)₆NHFmoc (390 mg, 1,15 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (880 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en un flujo de argón y se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre una columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=6:1:0,1) dio 548 mg del compuesto D20.

65 MS (ES) m/z: [MH]⁺ 617,66

ES 2 337 915 T3

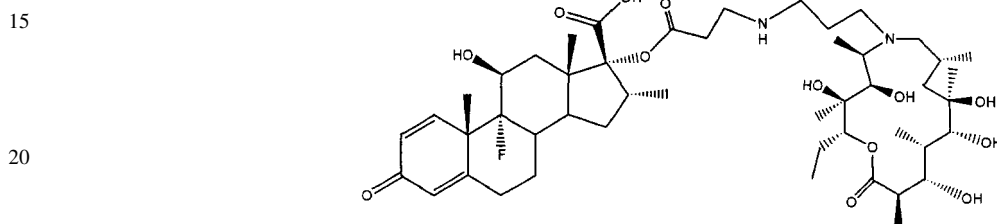
Preparación de D21 (Esquema 5)

Una disolución del compuesto D20 (548 mg, 0,89 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y piperidina (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron el acetato de etilo y la piperidina bajo el vacío. Se obtuvieron 732 mg del producto D21.

MS (ES) m/z: [MH]⁺ 395,45

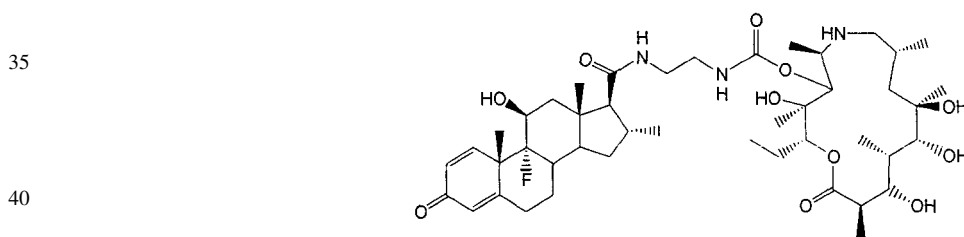
10 Ejemplos

Compuesto de referencia 1



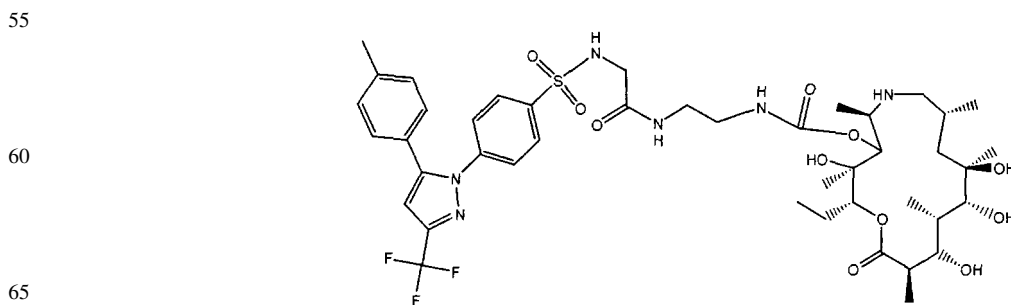
25 En una disolución del compuesto S9 (250 mg, 0,58 mmol) en metanol (20 mL), se añadieron 915 mg (1,16 mmol) del macrólido M3. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 30:50:2. Se obtuvieron 540 mg del compuesto de referencia 1. MS (m/z): 909,42 [MH]⁺.

30 Compuesto de referencia 2



45 El compuesto S13 (1,3 g, 3,2 mmol) y el compuesto M7 (130 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en piridina (5 mL). Después, se añadieron a la disolución hidrocloreto de piridina (35 mg, 0,3 mmol) y 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH=6:1:0,1 se obtuvieron 80 mg del compuesto de referencia 2. MS (ES) m/z: [MH]⁺ 850,70; IR (KBr) cm⁻¹: 3409, 2939, 2877, 1664, 1535, 1495, 1381, 1296, 1248, 1163, 1091, 1070, 975, 928, 889, 829, 757, 702.

55 Compuesto de referencia 3



ES 2 337 915 T3

El compuesto D17 (220 mg, 0,5 mmol) y el compuesto M7 (222 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en piridina (5 mL). Después, se añadieron a la disolución hidrocloreto de piridina (58 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=90:9:1,5$ se obtuvieron 24 mg del compuesto de referencia 3. MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+$ 927,68; IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2973, 2934, 2880, 1660, 1599, 1546, 1498, 1471, 1376, 1339, 1272, 1238, 1163, 1134, 1097, 974, 843, 808, 761, 740, 703, 615.

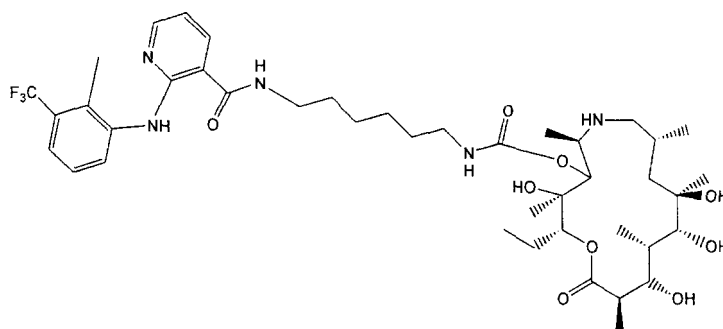
10

Compuesto de referencia 4

15

20

25



30

35

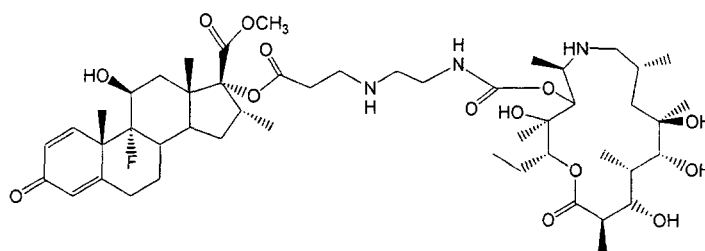
El compuesto D21 (732 mg, 1,86 mmol) y el compuesto M7 (220 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en piridina (7 mL). Después, se añadieron a la disolución hidrocloreto de piridina (60 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=90:9:1,5$ se obtuvieron 70 mg del compuesto de referencia 4. MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+$ 840,43; IR (KBr) cm^{-1} : 3339, 2971, 2935, 2878, 1645, 1593, 1524, 1462, 1380, 1320, 1254, 1186, 1168, 1122, 1088, 1023, 975, 927, 795, 772, 720, 665, 614.

40

Compuesto de referencia 5

45

50



55

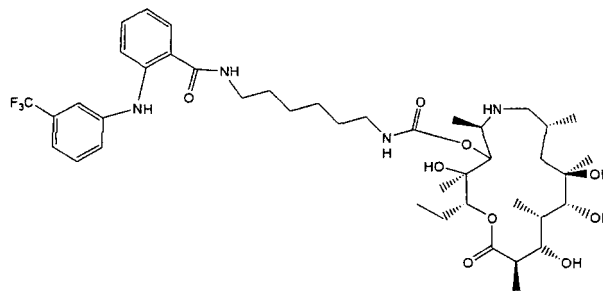
60

El compuesto S22 (220 mg, 0,5 mmol) y el compuesto M7 (223 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en piridina (5 mL). Después, se añadió a la disolución hidrocloreto de piridina (58 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=90:9:1,5$ se obtuvieron 80 mg del compuesto de referencia 5. MS (ES) m/z: $[\text{MH}]^+$ 953,80.

65

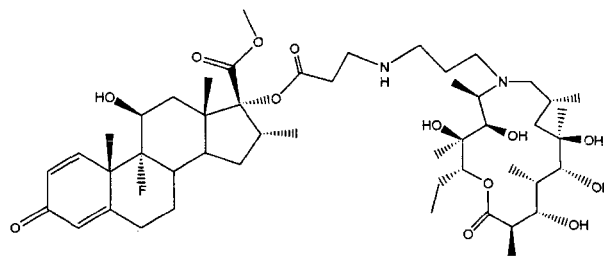
ES 2 337 915 T3

Compuesto de referencia 6



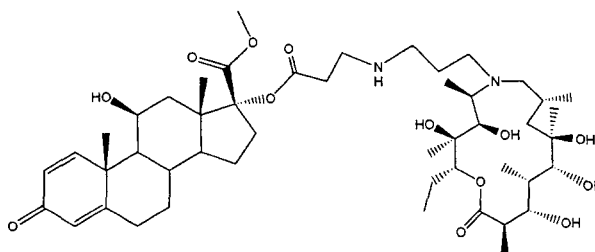
El compuesto D19 (380 mg, 0,5 mmol) y el compuesto M7 (222 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en piridina (5 mL). Después, se añadieron a la disolución hidrocloreto de piridina (58 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y la capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación de la mezcla sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}=90:9:1,5$ se obtuvieron 18 mg del compuesto de referencia 6. MS (ES) m/z : $[\text{MH}]^+$ 825,47; IR (KBr) cm^{-1} : 3369, 2970, 2935, 2878, 1632, 1595, 1524, 1452, 1426, 1377, 1336, 1283, 1248, 1165, 1124, 1097, 1070, 975, 928, 793, 750, 699, 663.

Compuesto de referencia 7



En una disolución del compuesto S10 (50 mg, 0,11 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron 107 mg (0,22 mmol) del macrólido M3. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$. Se obtuvieron 23 mg del compuesto de referencia 7. MS (m/z): 923,47 $[\text{MH}]^+$; IR(cm^{-1})/KBr: 3449, 2938, 2878, 1738, 1665, 1621, 1562, 1544, 1525, 1521, 1460, 1377, 1353, 1266, 1242, 1178, 1099, 1050, 1015, 977, 957, 891, 810, 705, 673.

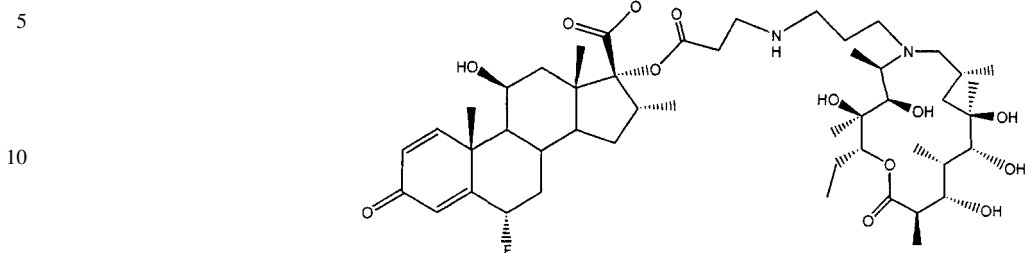
Compuesto de referencia 8



En una disolución del compuesto S19 (41 mg, 0,099 mmol) en metanol (6 mL) se añadieron 47 mg (0,099 mmol) del macrólido M3. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:8:1$. Se obtuvieron 19 mg del compuesto de referencia 8. MS (m/z): 891,58 $[\text{MH}]^+$; IR(cm^{-1})/KBr: 3449, 2974, 2935, 2876, 1871, 1846, 1735, 1658, 1618, 1545, 1509, 1459, 1375, 1352, 1283, 1177, 1127, 1087, 1036, 995, 958, 939, 888, 819, 708.

ES 2 337 915 T3

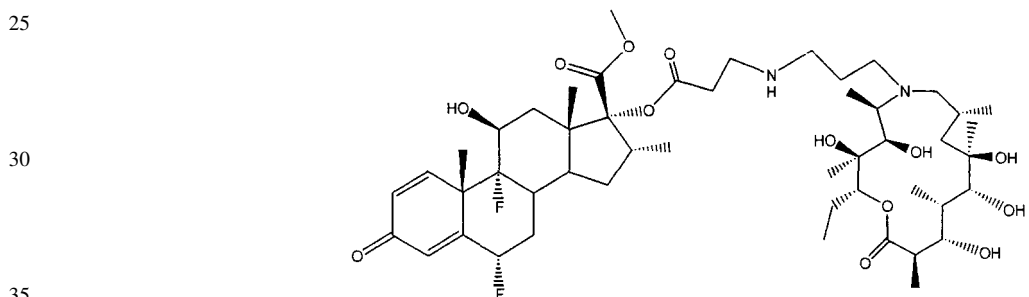
Compuesto de referencia 9



15 La mezcla de reacción del compuesto S18 (77 mg, 0,17 mmol) en metanol (8 mL) y 165 mg (0,35 mmol) del macrólido M3 se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:8:1 y se obtuvieron 36 mg del compuesto de referencia 9. MS (*m/z*): 923,61 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3449, 2974, 2951, 2935, 2878, 1736, 1665, 1626, 1605, 1561, 1509, 1459, 1375, 1319, 1289, 1254, 1175, 1080, 1038, 958, 928, 900, 822, 757, 719, 666.

20

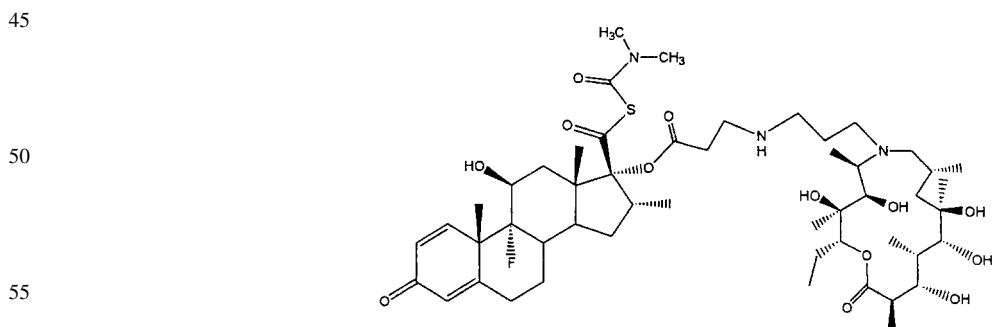
Compuesto IA



35 La mezcla de reacción del compuesto S12 (37 mg, 0,08 mmol) en metanol:acetonitrilo (2:5) y 76 mg (0,16 mmol) del macrólido M3 se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:8:1 y se obtuvieron 55 mg del compuesto Ia. MS (*m/z*): 941,97 [MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3449, 2964, 2936, 2878, 1736, 1670, 1630, 1561, 1509, 1459, 1376, 1288, 1260, 1236, 1178, 1106, 1074, 1035, 994, 956, 940, 899, 849, 817, 755, 709, 669.

40

Compuesto de referencia 10



55 Una disolución del compuesto de referencia 1 (130 mg, 0,14 mmol) y cloruro de dimetiltiocarbamoilo (35,32 mg, 0,286 mmol) en 2-butanona (10 mL) a temperatura ambiente se trató secuencialmente con trietilamina (0,044 ml, 0,31 mmol), yoduro de sodio (21 mg, 0,143 mmol), y agua (0,013 mL) y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se trató luego secuencialmente con dimetilacetamida (0,52 mL) y agua (3,23 mL); se enfrió a 0°C, se agitó durante 2 horas y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:9:0,5. Se obtuvieron 32 mg del compuesto de referencia 10. MS (*m/z*): 996,48[MH]⁺; IR(cm⁻¹)/KBr: 3449, 2938, 2878, 1735, 1665, 1624, 1458, 1375, 1250, 1174, 1103, 1056, 1034, 1013, 981, 956, 929, 894, 781, 703, 672.

60

65

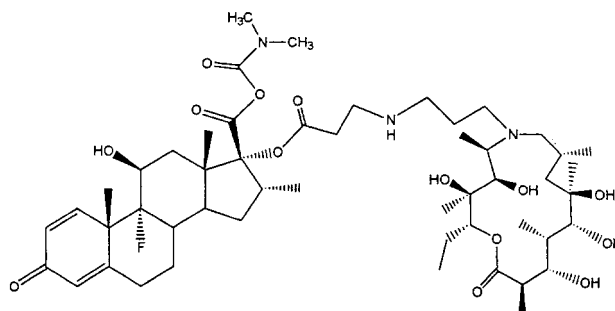
ES 2 337 915 T3

Compuesto de referencia 11

5

10

15



20

Una disolución del compuesto de referencia 1 (130 mg, 0,14 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (35,32 mg, 0,286 mmol) en 2-butanona (10 mL) a temperatura ambiente se trató secuencialmente con trietilamina (0,044 mL, 0,31 mmol), yoduro de sodio (21 mg, 0,143 mmol) y agua (0,013 mL) y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se trató luego secuencialmente con dimetilacetamida (0,52 mL) y agua (3,23 mL); se enfrió a 0°C, se agitó durante 2 horas y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:9:0,5. Se obtuvieron 30 mg del compuesto de referencia 11. MS (*m/z*): 980,5 [MH]⁺.

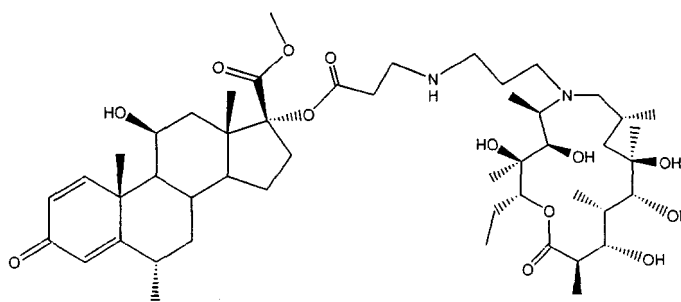
25

Compuesto de referencia 12

30

35

40



45

En una disolución del compuesto S24 (70 mg, 0,163 mmol) en 10 mL de metanol y 5 mL de acetonitrilo se añadieron 156 mg (0,327 mmol) del macrólido M3. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:9:1,5. Se obtuvieron 50 mg del compuesto de referencia 12. MS (*m/z*): 906,00 [MH]⁺.

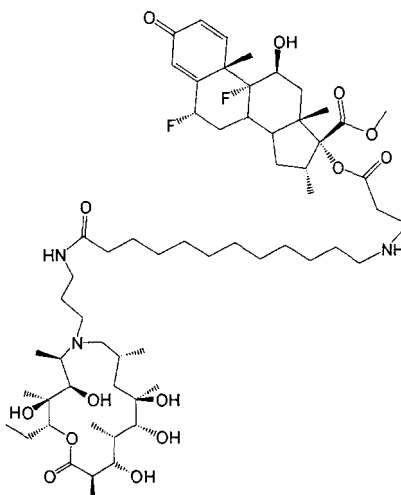
Compuesto de referencia 13

50

55

60

65



ES 2 337 915 T3

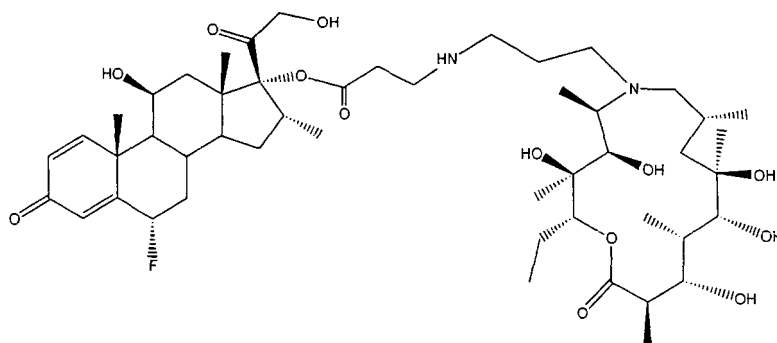
El compuesto M10 (60 mg; 0,09 mmol) y el compuesto S12 (42 mg; 0,09 mmol) se disolvieron en MeOH (10 ml) y CH₃CN (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C toda la noche. Después de concentrar los disolventes bajo el vacío el producto a granel se purificó dos veces sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:8:1 dando 31 mg del compuesto de referencia 13.

LC/MS (área %): 94%.

HPLC-MS: MS (ES) m/z: [MH]⁺ 1138,80 (calcd.: 1138,73)

IR (KBr) cm⁻¹: 3417, 2932, 2855, 1742, 1670, 1633, 1547, 1457, 1376, 1288, 1260, 1181, 1091, 1074, 1051, 994, 957, 940, 899, 849, 818, 711.

Compuesto de referencia 14

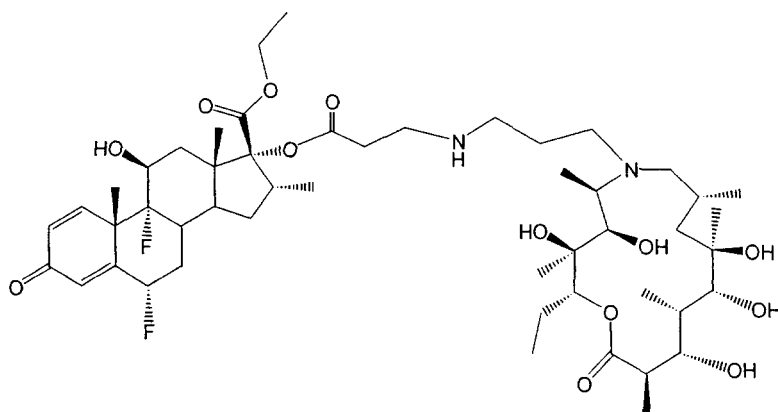


En 10 mL de MeOH, se disolvieron 25 mg del compuesto S26 seguido de la adición de 34,68 mg de la amina M3. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando el sistema disolvente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 6:1:0,1 dando 12 mg del compuesto de referencia 14.

MS (m/z): 923,31 [MH]⁺ MS(teor.)=923,16

Pureza (HPLC-MS): 93,50%

Compuesto de referencia 15



A la disolución de 45 mg (0,094 mmol) del compuesto S27 en 10 mL MeOH, se añadieron 89,6 mg (0,188 mmol) de la amina M3. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando el sistema disolvente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 6:1:0,1 dando 15 mg del compuesto de referencia 15.

MS (m/z): 955,41 [MH]⁺ MS(teor.)=955,17

Pureza (HPLC-MS): 88,26%

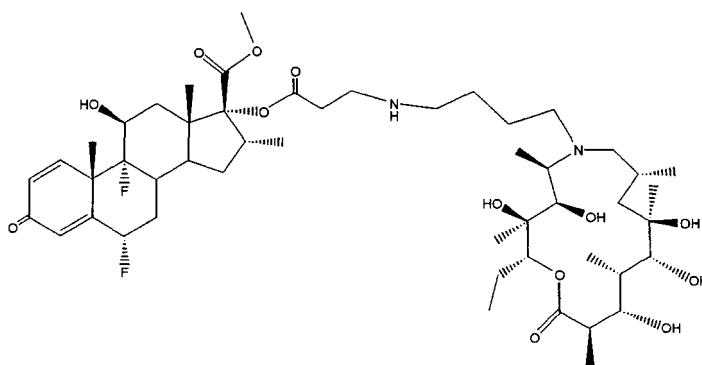
ES 2 337 915 T3

Compuesto de referencia 16

5

10

15



20

A la disolución de 100 mg (0,215 mmol) del compuesto S12 en 10 mL MeOH, se añadieron 137,3 mg (0,280 mmol) de la amina M11 (preparada como se describe en la publicación internacional WO2004/094449, ejemplo 16). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando el sistema disolvente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 6:1:0,1 dando 139 mg del compuesto de referencia 16.

25

MS (*m/z*):955,35 [MH]⁺ MS(teor.)=954,56

Pureza (HPLC-MS): 97,65%

30

IR (KBr): 3450, 2939, 2879, 1738, 1671, 1628, 1562, 1545, 1525, 1459, 1377, 1288, 1259, 1236, 1179, 1072, 1053, 1036, 994, 957, 941, 900, 850, 817, 756, 709, 667.

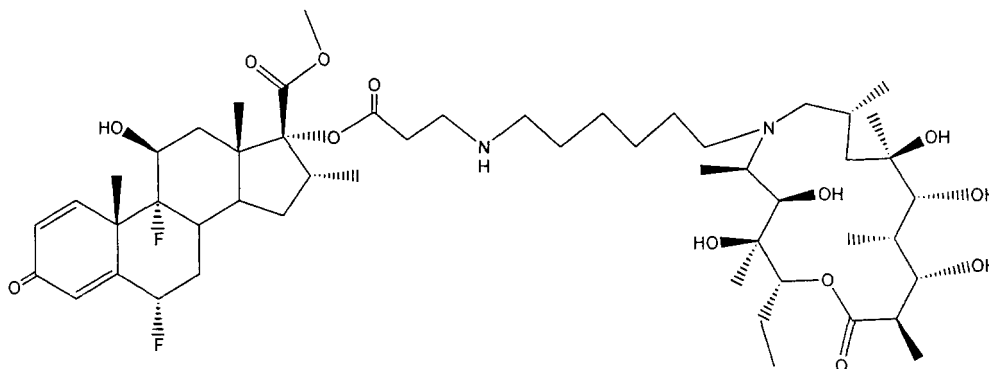
Compuesto de referencia 17

35

40

45

50



55

A la disolución de 100 mg (0,215 mmol) del compuesto S12 en 10 mL MeOH, se añadieron 137,3 mg (0,280 mmol) de la amina M12 (preparada como se describe en la publicación internacional WO2004/094449, ejemplo 17). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando el sistema disolvente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 6:1:0,1 dando 162 mg del compuesto de referencia 17.

60

MS (*m/z*):983,37 [MH]⁺ MS(teor.)=982,59

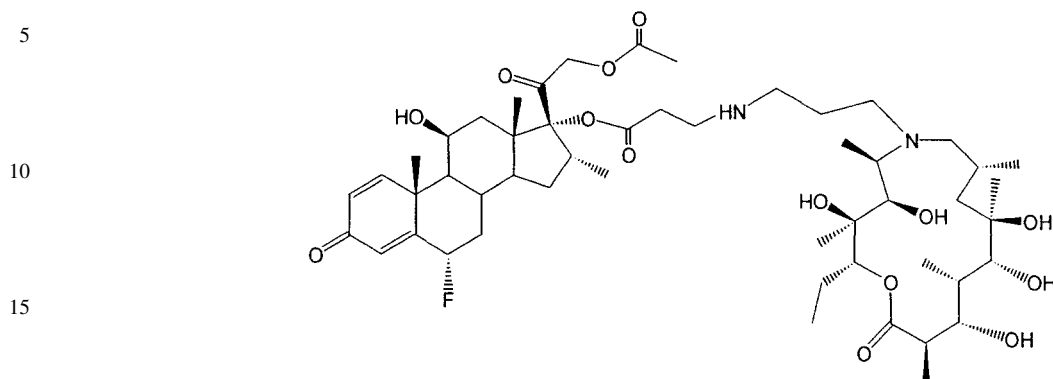
Pureza (HPLC-MS): 98,68%

65

IR (KBr): 3448, 2937, 2878, 1736, 1671, 1631, 1458, 1376, 1288, 1259, 1236, 1178, 1105, 1073, 1053, 1036, 994, 975, 957, 941, 899,849, 817, 755, 709, 664.

ES 2 337 915 T3

Compuesto de referencia 18

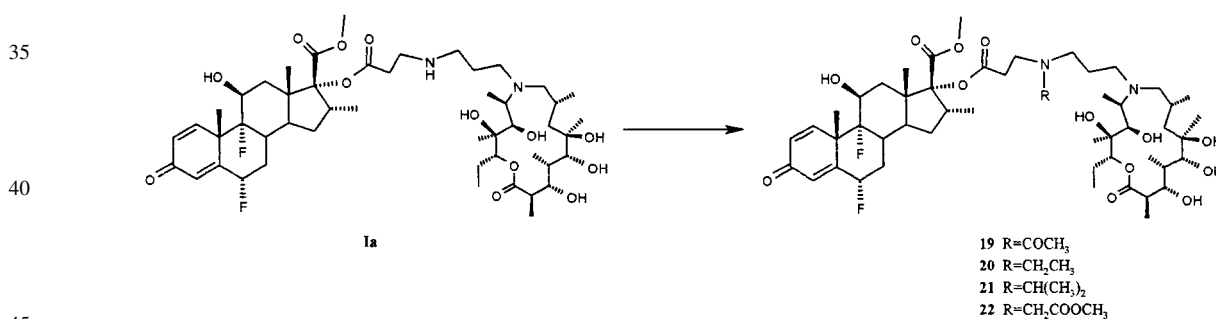


20 A la disolución de 150 mg (0,307 mmol) del compuesto S25 en 10 mL MeOH, se añadieron 292,6 mg (0,615 mmol) de la amina M3. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando el sistema disolvente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 6:1:0,1 dando 43 mg del compuesto de referencia 18.

25 MS (*m/z*):983,37 [MH]⁺ MS(teor.)=965,19

Pureza (HPLC-MS): 98,15%

30 Compuesto de referencia 19



50 El compuesto Ia (97 mg; 0,1 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), y se enfrió a 2°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota acetanhídrido (2 μl; 0,2 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante tres horas a esta temperatura, el disolvente se evaporó y se obtuvo un producto blanco aceitoso que se purificó posteriormente sobre una columna de gel de sílice, eluyente CHCl₃:MeOH:NH₄OH 90:8:1. Se obtuvieron 88 mg del compuesto de referencia 19.

HPLC-MS: MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 983,5

55 IR (KBr) cm⁻¹: 3444, 2953, 2879, 1744, 1714, 1671, 1633, 1455, 1377, 1289, 1259, 1180, 1074, 1049, 1035, 994, 957, 940, 899, 849, 818, 709.

60 Compuesto de referencia 20

65 El compuesto Ia (100 mg; 0,1 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). En la disolución se añadieron N,N-diisopropiletilamina (177 μl; 1 mmol) y yodoetano (52 μl; 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó bajo el vacío y el producto a granel se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:8:1. Se obtuvieron 22 mg del compuesto de referencia 20.

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 969,4.

ES 2 337 915 T3

Compuesto de referencia 21

El compuesto Ia (200 mg; 0,2 mmol) se disolvió en CH₃CN (10 ml). En la disolución se añadieron N,N-diisopropilammina (442 μ l; 2,6 mmol) y 2-yodopropano (520 μ l; 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó bajo el vacío y el producto a granel se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:8:1. Se obtuvieron 70 mg del compuesto de referencia 21.

MS (ES) m/z: [MH]⁺ 983,5.

10

Compuesto de referencia 22

El compuesto Ia (200 mg; 0,2 mmol) se disolvió en THF (10 ml). En la disolución se añadieron bromoacetato de metilo (46 μ l; 0,5 mmol) y carbonato potásico (55 mg; 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó bajo el vacío y el producto a granel se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:8:1. Se obtuvieron 148 mg del compuesto de referencia 22.

MS (ES) m/z: [MH]⁺ 1013,5.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

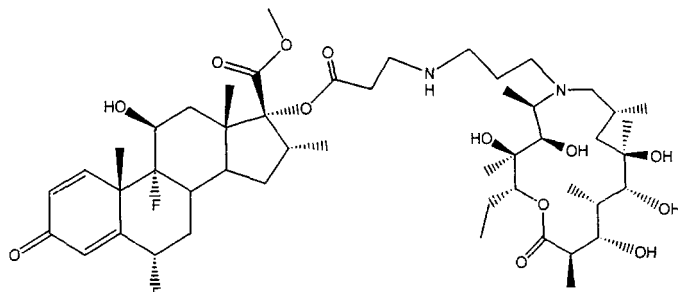
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura

5

10

15



20

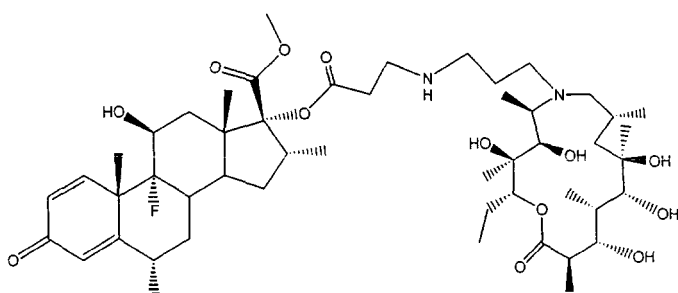
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura

25

30

35



40

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable así como su diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

4. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones, **caracterizadas** por o asociadas con una respuesta inmunitaria inflamatoria indeseable, y todas las enfermedades y afecciones inducidas por o asociadas con una secreción excesiva de TNF- α e IL-1.

50

5. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias y trastornos inmunes o anafilácticos asociados a la infiltración de leucocitos en el tejido inflamado.

55

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que las afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios se seleccionan entre el grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, bronquitis y fibrosis quística.

60

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichas afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios se seleccionan entre el grupo que consiste en afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios de los pulmones, las articulaciones, los ojos, el intestino, la piel y el corazón.

65

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichas afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios se seleccionan entre el grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, bronquitis, fibrosis quística, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis distal, psoriasis, eczema, dermatitis, daño por infarto coronario, inflamación crónica, choque endotóxico y trastornos proliferativos de los músculos lisos.

ES 2 337 915 T3

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones **caracterizadas** por o asociadas con una producción desregulada y excesiva de citocinas o mediadores de la inflamación.

5

10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

10

12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15

13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

20

14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del asma.

25

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

30

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

35

40

45

50

55

60

65