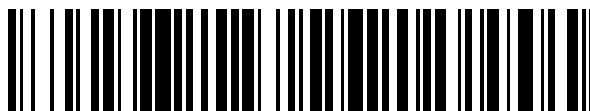


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 162**

51 Int. Cl.:
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 3/00 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06704092 .3**
96 Fecha de presentación: **09.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1841780**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE ANDROSTANO-17-ALFA-CARBONATO PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES ALÉRGICAS E INFLAMATORIAS.**

30 Prioridad:
10.01.2005 GB 0500405
14.09.2005 GB 0518774

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
BIGGADIKE, Keith y
NEEDHAM, Deborah

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 162 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).

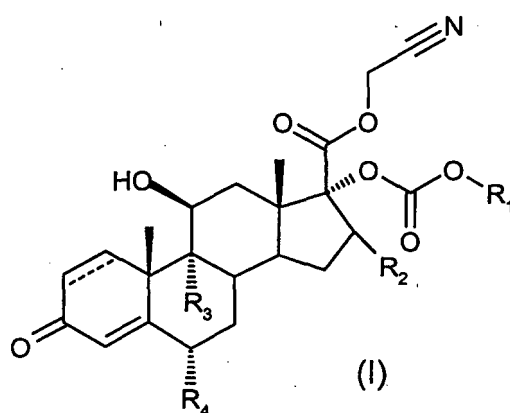
DESCRIPCIÓN

Derivados de androstano-17- α -carbonato para su uso en el tratamiento de afecciones alérgicas e inflamatorias

La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas de receptores de glucocorticoides de la serie de adrostano y a procedimientos para su preparación. La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a usos terapéuticos de los mismos, particularmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Se conocen glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias y se usan ampliamente para tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como asma y rinitis. Los compuestos de androstano 17 α -carbonato que se dice que tienen actividad antiinflamatoria se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.996.335. El documento Drugs of Today 2000, 36(5), 313-320, desvela etabonato de loteprednol para el tratamiento de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. Los autores de la presente invención han identificado una nueva serie de derivados de androstano 17 α -carbonato.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



- 15 en la que
 R₁ representa un grupo alquilo C₄-C₇ ramificado, un grupo bicicloalquilo o grupo cicloalquilo C₅-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄;
 R₂ representa hidrógeno, un grupo metilo, que puede estar en la configuración α o β o un grupo metileno;
 R₃ y R₄ son iguales o un grupo diferente y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;
 20 y --- representa un enlace simple o doble;
 o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

- 25 En lo sucesivo en el presente documento, las referencias a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen ambos compuestos de la fórmula (I) y solvatos de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención los ejemplos preferidos de grupos alquilo C₄-C₇ ramificados que pueden representar R₁ incluyen un grupo 1,1-dimetiletilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 2-metil-1-(1-metiletil)propilo o 2-etilbutilo.

- 30 Los ejemplos preferidos de grupos cicloalquilo C₅-C₆ opcionalmente sustituido que pueden representar R₁ incluyen un grupo ciclopentilo, (1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexilo o 4-(1-metiletil)ciclohexilo.

Los grupos más preferidos que puede representar R₁ incluyen un grupo 1,1-dimetilpropilo o un grupo 1,1-dimetiletilo

Se prefiere que R₂ represente un grupo metilo, especialmente metilo en la configuración α .

- 35 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que cada uno de R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro, particularmente hidrógeno o flúor. Se prefieren especialmente compuestos en los que R₃ y R₄ son los dos flúor.

Preferentemente, = representa un doble enlace.

Debe apreciarse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos preferidos indicados anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen:

- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 5 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-Etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 10 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo; y
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((Ciclopentiloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.
- 15 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1 SR,2RS)-2-metilciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 20 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1 RS,2RS,4SR)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1 RS,2SR,4SR)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 25 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 30 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 R,2R,4S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 35 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 S,2S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;

En algunas realizaciones de la presente invención los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 40 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 45 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-Etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1 SR,2RS)-2-metilciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 50 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1 RS,2RS,4SR)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1 RS,2SR,4SR)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 55 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo; y
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((Ciclopentiloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.
- 60

En otras realizaciones de la presente invención los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 5 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-Etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 10 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo; y
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((Ciclopentiloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.
- 15 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 20 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*RS*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 25 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;

Son compuestos más preferidos de la fórmula (I):

- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 30 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 35 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- Isómero B de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*RS*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo; y
- 40 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.

En algunas realizaciones de la presente invención se incluye uno de los compuestos más preferidos:

(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo

- 45 Los compuestos de fórmula (I) tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos posiblemente beneficiosos, en particular después de administración tópica, demostrado, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y por provocar una respuesta mediante este receptor. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

- 50 Los ejemplos de patologías en las que los compuestos de la invención pueden tener utilidad incluyen enfermedades dérmicas tales como eccema, soriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; afecciones intestinales inflamatorias tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

- 55 Los compuestos de la invención también pueden tener uso en el tratamiento de la conjuntiva y conjuntivitis.

Los expertos en la materia apreciarán que, en el presente documento, la referencia en cuanto a tratamiento se extiende a profilaxis así como al tratamiento de afecciones estabilizadas.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en medicina humana o veterinaria, en particular como agentes antiinflamatorios y antialérgicos.

5 Se proporciona por tanto, en el presente documento, un aspecto adicional de la invención de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administrar de cualquier manera conveniente y la invención por lo tanto también incluye, dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o solvato fisiológicamente aceptable del mismo junto, si fuera deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Adicionalmente, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende la mezcla de los principios.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, intranasal, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente para administración local.

20 La administración local, como se usa en el presente documento, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de los diversos tipos de preparación para la administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para suministrar mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas oculares o nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos o gránulos que pueden masticarse o chuparse (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones en liposomas o en microencapsulación.

25 Las pomadas, cremas y geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o oleaginosa con la adición de agentes y/o disolventes espesantes y/o gelificantes adecuados. Por tanto, dichas bases pueden incluir, por ejemplo, agua o un aceite tal como vaselina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes también pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base que incluye vaselina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abeja, derivados de carboxipolimetileno y celulosa y/o monoesterarato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

30 Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleaginosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

35 Los polvos para uso externo pueden formarse usando cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

40 Las composiciones para pulverización pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados a partir de envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor adecuadamente licuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la composición en aerosol puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la materia tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo, etanol.

45 Ventajosamente, las formulaciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes tamponantes adecuados.

50 Las cápsulas y cartuchos, para su uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo de gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 μg - 10 mg del compuesto de fórmula (I). De manera alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

55 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo exacto de formulación que va a prepararse pero estará generalmente en el intervalo del 0,001 al 10% en peso. Sin embargo, generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones la proporción usada estará ventajosamente en el intervalo del 0,005 a 1% y preferentemente del 0,01 al 0,5%. Sin embargo, en polvos para

inhalación o insuflación la proporción usada estará en el intervalo del 0,1 al 5%.

5 Las formulaciones en aerosol se preparan preferentemente de manera que cada dosis medida de "descarga" de aerosol contenga 20 µg - 2000 µg, de preferencia aproximadamente 20 µg - 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede realizarse una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionado por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 µg - 10 mg preferentemente, 200 µg - 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble que la de las formulaciones en aerosol.

10 Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en la zona afectada; de manera ventajosa sobre zonas de la piel pueden usarse vendajes oclusivos. La administración continua o prolongada puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.

15 Para la administración interna, los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, formularse de manera convencional para la administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes lubricantes, disgregantes, humectantes, de suspensión, emulsionantes, conservantes, sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado. Sin embargo, las formas de dosificación unitaria son las preferidas como se describe más adelante.

20 Las formas preferidas de preparación para la administración interna son las formas de dosificación unitaria, es decir, comprimidos y cápsulas. Dichas formas de dosificación unitaria contienen de 0,1 mg a 20 mg, preferentemente de 2,5 a 10 mg de los compuestos de la invención.

En general, en los casos en los que se indica terapia adrenocortical sistémica, los compuestos de acuerdo con la invención pueden proporcionarse por administración interna.

25 En términos generales, las preparaciones para administración interna pueden contener del 0,05 al 10% del principio activo dependiendo del tipo de preparación realizada. La dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la afección a tratar y de la duración del tratamiento deseado.

Las formulaciones de liberación prolongada y de revestimiento entérico pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios intestinales.

30 El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, seleccionados, por ejemplo, entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptores $M_1/M_2/M_3$), agonistas β_2 -adrenoreceptores, agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales) o antihistaminas. Por tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes distintos terapéuticamente activos, seleccionados, por ejemplo, entre un agente antiinflamatorio (por ejemplo otro corticoesteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, un agonista β_2 -adrenoreceptor, un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral), o una antihistamina. Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable, junto con un agonista β_2 -adrenoreceptor y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

40 Para un experto en la materia será obvio que, cuando sea apropiado, el principio (o principios) terapéutico distinto puede usarse en forma de sales (por ejemplo como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos) o profármacos o como ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas (por ejemplo solubilidad) del principio terapéutico. Será obvio también que, cuando sea apropiado, los principios terapéuticos puedan usarse en forma ópticamente pura.

45 Se prefiere particularmente una combinación que comprenda un compuesto de la invención junto con un agonista β_2 -adrenoreceptor.

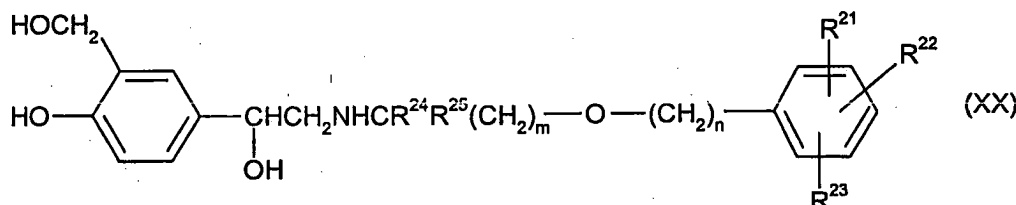
50 Los ejemplos de agonistas β_2 -adrenoreceptores incluyen salmeterol (por ejemplo, como racemato o como un solo enantiómero tal como el enantiómero *R*), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal de xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas β_2 -adrenoreceptores de acción prolongada, especialmente los que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas.

Otros ejemplos de agonistas β_2 -adrenoreceptores incluyen carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerobuterol, reproterol, bambuterol, indicaterol y sales de los mismos.

Los agonistas β_2 -adrenoreceptores preferidos incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO

02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO 01/42193 y WO 03/042160.

Los agonistas β_2 adrenorreceptores incluyen compuestos de fórmula (XX):



5

o una sal o solvato de los mismos, en la que:

m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 3 a 11,

con la condición de que m + n sea 5 a 19,

10 R^{21} es $-XSO_2NR^{26}R^{27}$ en la que X es $-(CH_2)_p-$ o alquenileno C_{2-6} ;

R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)NR^{28}R^{29}$, fenilo y fenilo(alquil C_{1-4})-,

15 o R^{26} y R^{27} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 ó 7 miembros y cada uno de R^{26} y R^{27} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con hidroxilo, $-CO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{28}R^{29}$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-NR^{28}C(O)R^{29}$ o un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros;

15 R^{28} y R^{29} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenil(alquil C_{1-4})-; y p es un número entero de 0 a 6, preferentemente de 0 a 4;

20 R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, fenilo y haloalquilo C_{1-6} ; y

20 R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^{24} y R^{25} no sea mayor que 4.

Los agonistas β_2 adrenorreceptores especialmente preferidos incluyen:

- 25 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)benzenosulfonamida;
- 3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil)benzenosulfonamida;
- 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil)-2-(hidroximetil)fenol;
- 4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil)-2-(hidroximetil)fenol;
- N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]fenil]foramida;
- 30 N-2[2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etil-amina; y
- 5-[(R)-2-(2-[4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-, hidroxil-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Son corticosteroides adecuados que pueden usarse junto con los compuestos de la invención aquellos corticosteroides orales o inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), ésteres budesonida, flunisolida, mometasona (por ejemplo, el éster furoato), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida (16 $\alpha,17$ -[[2-(R)-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 $\beta,21$ -dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido $6,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, más preferentemente S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico. Los ejemplos adicionales de corticosteroides incluyen S-cianometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

Compuestos no esteroideos que tienen agosnismo glucocorticoide, que pueden poseer selectividad por transrepresión sobre transactivación y que son útiles en terapia de combinación incluyen los amparados en las siguientes patentes: WO03/082 WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017,

50

WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, W003/061651, WO03/08277.

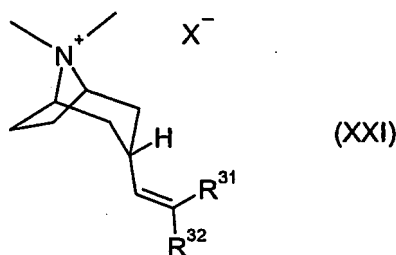
Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- 5 Los fármacos AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil de sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PD4 o inhibidores mixtos PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas de receptores de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (por ejemplo antagonistas de quimiocina, tal como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocina, o inhibidores de 5-lipooxigenasa. Otros agonistas β_2 -adrenoreceptores adecuados incluyen salmeterol (como por ejemplo el xinafoato), salbutamol (como por ejemplo como el sulfato o la base libre), formoterol (como por ejemplo el fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales. Para la administración oral se prefiere un iNOS (inhibidor inducible de la óxido nítrico sintasa). Los inhibidores de iNOS adecuados incluyen los descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.
- 10
- 15 De interés especiales el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhiba la enzima PDE4 o que se descubra que actúe como un inhibidor de PDE4 y que sean solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.
- 20 Los compuestos de interés incluyen ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. También, el ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (conocido también como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996.
- 25 Otros compuestos de interés incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15ª EFMC Int Symp Med Chem (6 – 10 de septiembre, Edinburgo) 1998, Abst P.98; referencia CAS Nº 247584020-9); un derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-44418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de sep, Génova) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS Nº 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505 de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a, 10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado en Byk-Gulden, actualmente Altana; arofillina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.
- 30
- 35

En la solicitud de patente internacional publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd) y en los documentos PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd), se desvelan otros compuestos de interés.

- 40 Los agentes anticolinérgicos adecuados son los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de receptores M_1 y M_3 , antagonistas duales de los receptores M_1/M_3 ó M_2/M_3 , o pan-antagonistas de los receptores $M_1/M_2/M_3$. Los compuestos ejemplares para la administración por inhalación incluyen ipratropio (como por ejemplo el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (como por ejemplo el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (como por ejemplo el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (como por ejemplo el hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvelan en el documento WO 01/04118. Los compuestos ejemplares para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (como por ejemplo el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).
- 45
- 50

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXI), que se incluyen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981:

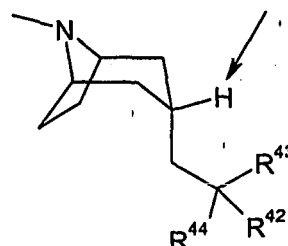
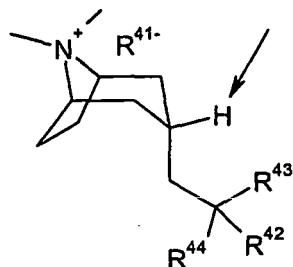


en la que la orientación preferida de la cadena de alquilo unida al anillo tropano es endo;

- 5 R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tienen más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

X- representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato, incluyendo, por ejemplo:

- 10 bromuro (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 bromuro (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano 4-metilbencenosulfonato;
 bromuro (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano; y/o
 bromuro (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.
- 15 Los agentes anticolinérgicos adecuados adicionales incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009:



en las que:

- 20 el átomo de H indicado está en la posición exo;
 R^{41} representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R^{41} puede ser, pero sin limitación cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato;
 R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tiene de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen 5 ó 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, opcionalmente sustituido arilo, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 25 R^{44} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquilarilo(C₁-C₆), alquil-heteroarilo(C₁-C₆), -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);
- 30 R^{45} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil-arilo(C₁-C₆), alquil-heteroarilo(C₁-C₆);
- 35 R^{46} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil-arilo(C₁-C₆), alquil-heteroarilo(C₁-C₆);
- R^{47} y R^{48} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil-

arilo(C₁-C₆) y alquil-heteroarilo (C₁-C₆), incluyendo, por ejemplo:

- 5 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
10 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
1-Bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
1-Etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
15 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
Yoduro (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
20 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
Bromuro de (Endo)-3-(2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano.

Los compuestos más preferidos, útiles en la presente invención incluyen:

- Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
25 Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano; y/o
Bromuro de (endo)-3-(2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1].

- 30 Las antihistaminas adecuadas (denominadas también antagonistas de receptores H1) incluyen cualquiera de uno o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben receptores H1 y que son inocuos para el uso humano. Los antagonistas de primera generación, incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, por ejemplo, difenilhidramina, pirlamina, clemastina, clorofeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina fexofenadina y cetirizina.

- 35 Los ejemplos de antihistaminas preferidos incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista β_2 -adrenoreceptor.

- 40 La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una antihistamina.

- 45 La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista β_2 -adrenoreceptor.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

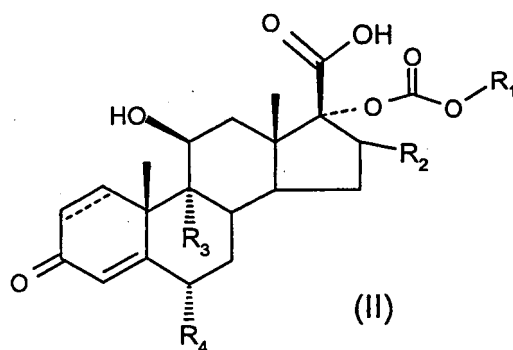
- 50 Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y por tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación, como se define anteriormente, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas individuales o combinadas. Preferentemente los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse simultáneamente en una combinación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por los expertos en la materia.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita en lo sucesivo en el presente documento, constituyendo un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos pueden prepararse mediante la metodología que se describe posteriormente en el presente documento, que constituye un aspecto adicional de esta invención.

- 10 Un procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) comprende la reacción de un ácido carboxílico de fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y ----- son como se han definido anteriormente,

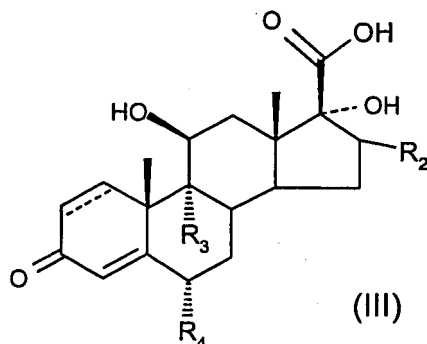
con un compuesto de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$, en la que L representa un grupo saliente.

- 15 En este procedimiento, el compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$, en la que L representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo tosilo o mesilo, o similares, en condiciones convencionales. Por ejemplo la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico polar inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico.

Los compuestos de fórmula (II) pueden emplearse de manera conveniente en forma de sales cuando dichas sales pueden prepararse en forma cristalina o como solvatos.

- 20 Los compuestos de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ son conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir del derivado de 17α -hidroxilo correspondiente de fórmula (III):



en la que R_2 , R_3 , R_4 y ----- son como se han definido anteriormente,

- 25 usando por ejemplo, una metodología similar a la que se describe por G. H. Phillipps *et al.*, para preparar ésteres de 17α carboxilato (Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 3717-3729) y por Druzgala *et al.*, para preparar el éster de 17α carbonato Loteprednol Etabonate (Journal of Steroid Chemistry and Molecular Biology, (1991), 38, 149-154). La etapa comprende típicamente la reacción del hidroxilácido (III) con un cloroformiato $R_1\text{OCOCl}$ o anhídrido $(R_1\text{OCO})_2\text{O}$, en presencia de una base suave, por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo

diclorometano. En el caso de grupos R_1 impedidos estéricamente, pueden preferirse anhídridos $(R_1OCO)_2O$ a los cloroformatos.

5 Generalmente, el cloroformiato o anhídrido se emplearía en al menos 2 veces la cantidad molar relativa al compuesto de fórmula (III). El segundo mol de cloroformiato o anhídrido tiende a reaccionar con el resto de ácido carboxílico en el compuesto de fórmula (III) y necesitaría eliminarse por reacción con una amina, tal como dietilamina o 1-metilpiperazina. Los cloroformatos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional, por ejemplo por reacción del alcohol R_1OH correspondiente con fosgeno o más preferentemente trifosgeno en presencia de una base, por ejemplo piridina, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

10 De manera más conveniente, la reacción del derivado de 17α -hidroxilo (III) con el cloroformiato R_1OCOCl o anhídrido $(R_1OCO)_2O$ en una solución de piridina proporciona frecuentemente el 17α carbonato (II) directamente.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por G. H. Phillipps et al., Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 3717-3729.

Los compuestos de fórmula (I) y/o solvatos de los mismos demuestran agonismo en el receptor de glucocorticoide.

15 Los compuestos de fórmula (I) y/o solvatos de los mismos pueden demostrar buenas propiedades antiinflamatorias, con comportamientos farmacocinético y farmacodinámico predecibles. También pueden tener un perfil de efectos secundarios atractivos, evidenciados, por ejemplo, por selectividad aumentada por el receptor de glucocorticoide sobre el receptor de progesterona y/o selectividad aumentada por transrepresión mediada por receptor de glucocorticoide sobre transactivación y de manera similar ser compatibles con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos.

20 Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención

EJEMPLOS

General

25 Se realizó purificación cromatográfica usando cartuchos de gel de sílice Bond Elut preempaquetados disponibles en el mercado de Varian. Estos cartuchos se preacondicionaron con diclorometano antes de su uso. La CLEM se realizó en una columna LCABZ+PLUS de Supelcosil (3,3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con HCO_2H al 0,1% y acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y HCO_2H al 0,05% en agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión 0-0,7 min B al 0%, 0,7-4,2 min B al 100%, 4,2-5,3 min B al 0%, 5,3-5,5 min B al 0% a un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform, usando modos de electronebulización positivos y negativos (ES+ve y ES-ve).

30 La HPLC autopreparativa se realizó usando una bomba de gradiente Waters 600, un inyector/colector Waters 2767, un Waters Reagent Manager, un espectrómetro de masas Micromass ZMD, un colector de residuos Gilson Aspec y un detector de UV post-fracción Gilson 115. La columna usada fue típicamente una columna Supelco LCABZ++ con una dimensión de diámetro interno de 20 mm por 100 mm de longitud. El tamaño de partícula de fase estacionaria es 5 μm . El caudal fue 20 ml/min y el tiempo de operación fue 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un enjuague de columna de 5 minutos y etapa de reequilibrado.

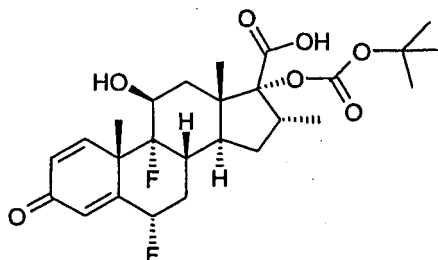
Disolvente A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%.

Disolvente B: Disolvente orgánico = MeCN: agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05%

Los gradientes específicos usados dependieron del tiempo de retención en el sistema analítico. Para 2,0-2,8 min, B al 5-30%, 2,5-3,0 min, B al 15-55%, 2,8-4,0 min, B al 30-80% y 3,8-5,5 min, B al 50-90%.

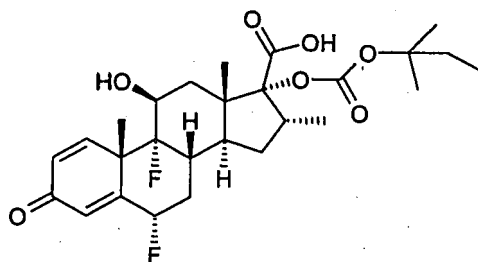
40 Intermedios

Intermedio 1: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-((1,1-dimetiletil)oxilcarbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



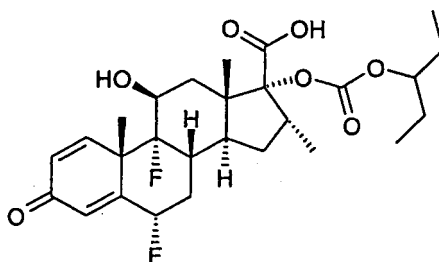
- 5 Se añadió carbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (121 mg, 0,56 mmol) a una solución agitada de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11,17-dihidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) (200 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,27 min.

Intermedio 2: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,1-dimetilpropil)oxilcarbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



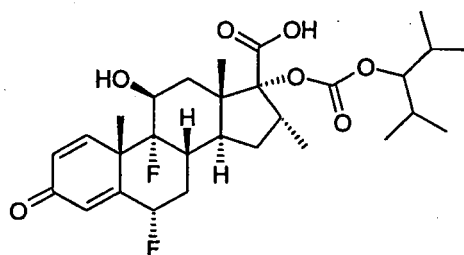
- 10 Se preparó a partir de dicarbonato de bis(1,1-dimetilpropilo) usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 1). Tiempo de retención de CLEM 3,38 min.

Intermedio 3: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxilcarbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



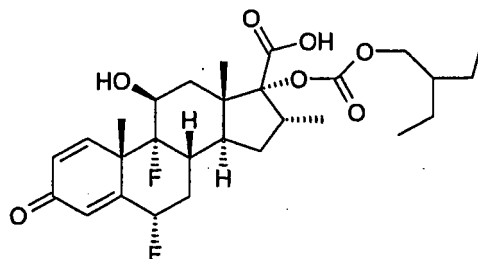
- 15 Una solución de 3-pentanol (108 μ l, 1 mmol) y piridina (81 μ l, 1 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió en porciones durante 10 min a una solución de trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol) agitada y enfriada (hielo) en diclorometano anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, aproximadamente la mitad de la solución de cloroformiato resultante se añadió a una solución de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11,17-dihidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó con ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (246 mg): Tiempo de retención de CLEM 3,42 min.

- 25 Intermedio 4: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



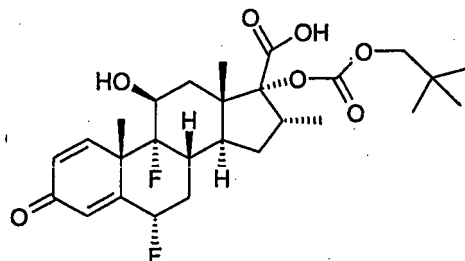
Se preparó a partir de 2,4-dimetil-3-pentanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,58 min.

Intermedio 5: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



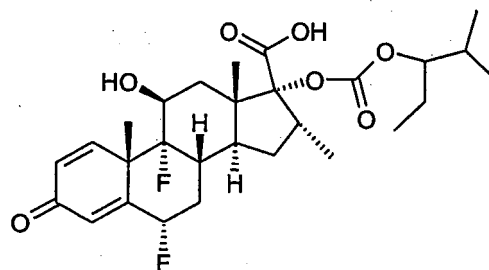
- 5 Se preparó a partir de 2-etil-1-butanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etil-propil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,63 min.

Intermedio 6: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



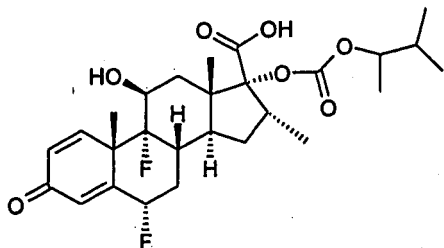
- 10 Se preparó a partir de 2,2-dimetil-1-propanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,47 min.

Intermedio 7: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



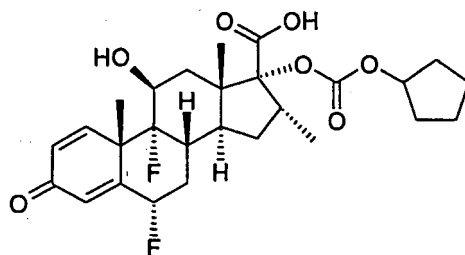
- 15 Se preparó a partir de 2-metil-3-pentanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,54 min.

Intermedio 8: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-dimetilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico

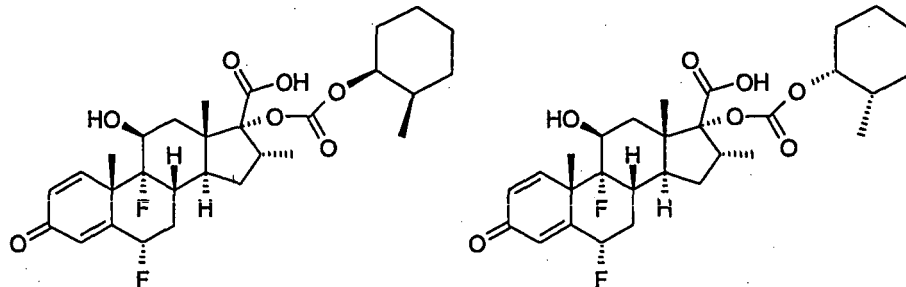


- 5 Se preparó a partir de 3-metil-2-butanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,43 min.

Intermedio 9: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-((ciclopentiloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico

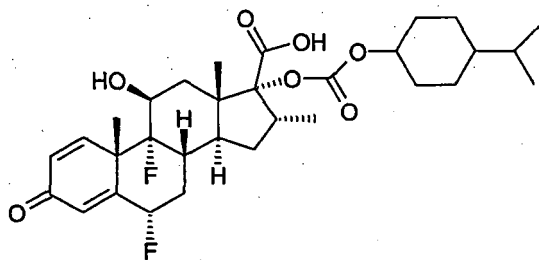


- 10 Una solución de clorofornato de ciclopentilo (268 mg, 1,8 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió a una solución de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11,17-dihidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (298 mg, 0,75 mmol) agitado y enfriado (hielo) y trietilamina (0,21 ml, 1,8 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h en hielo y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso, ácido clorhídrico 1 M y agua (30 ml de cada uno) y después se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se trató con N-metil piperazina (200 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó que la reacción se había completado por CLEM. La mezcla se añadió en porciones a una ácido clorhídrico 2 M (31 mg) agitado y enfriado (hielo) y el producto precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,36 min.
- 15
- 20 Intermedio 10: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxil]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



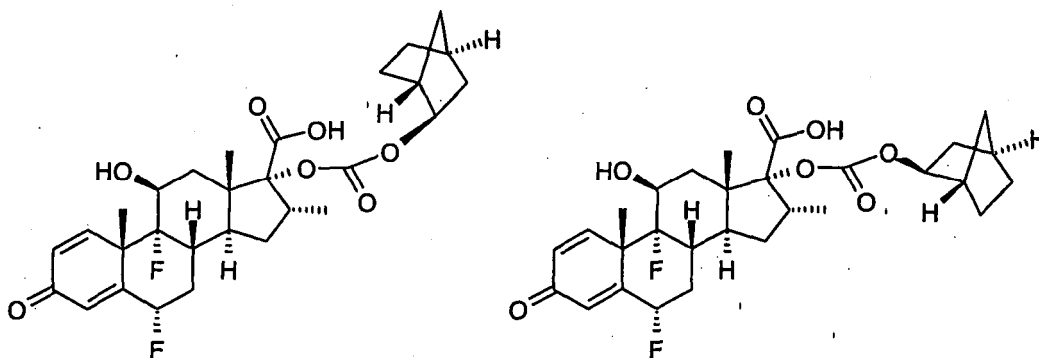
- 25 Se preparó a partir de *cis*-2-metilciclohexanol racémico usando un procedimiento similar al descrito para ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,62 min.

Intermedio 11: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-[[[4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil]oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



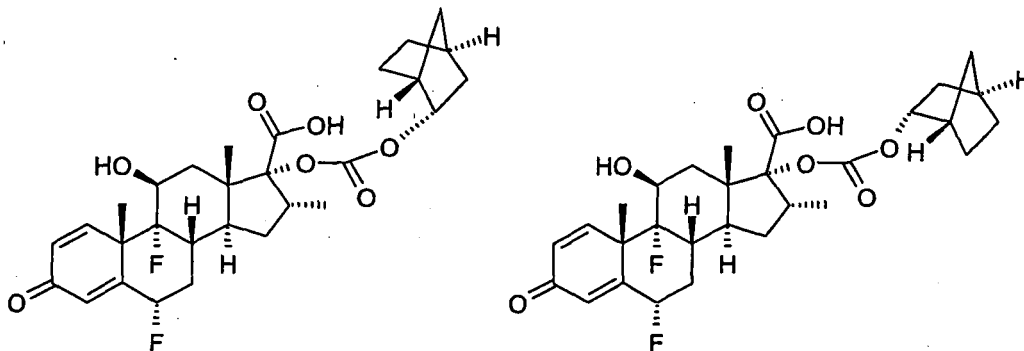
- 5 Se preparó a partir de *cis/trans*-4-(1-metiletil)ciclohexanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,87 min.

Intermedio 12: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1*RS*,2*RS*,4*SR*)-Biciclo[2.2.1]hept-2-ilo]oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



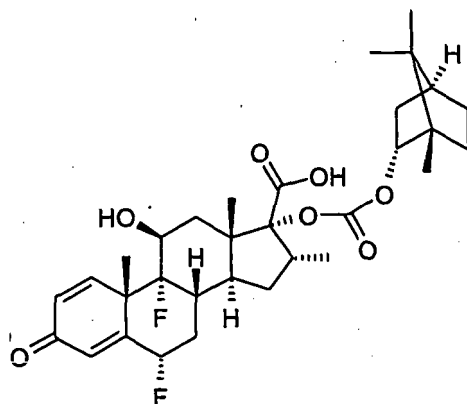
- 10 Se preparó a partir de *exo*-2-norborneol racémico usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,54 min.

Intermedio 13: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo]oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



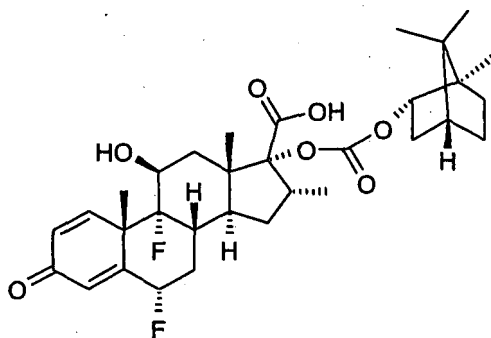
- 15 Se preparó a partir de *endo*-2-norborneol racémico usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,54 min.

Intermedio 14: ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



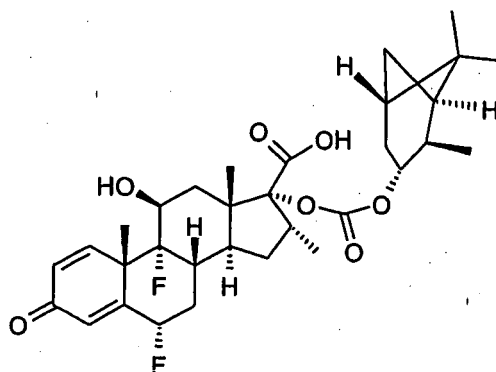
- 5 Se preparó a partir de (-) borneol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-[[[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de Retención de CL-EM 3,87 min.

Intermedio 15: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



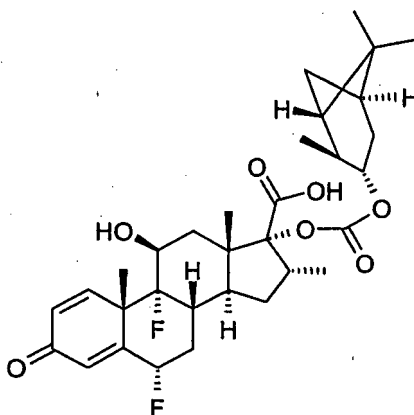
- 10 Se preparó a partir de (+) borneol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-[[[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de Retención de CL-EM 3,81 min.

Intermedio 16: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]iloxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



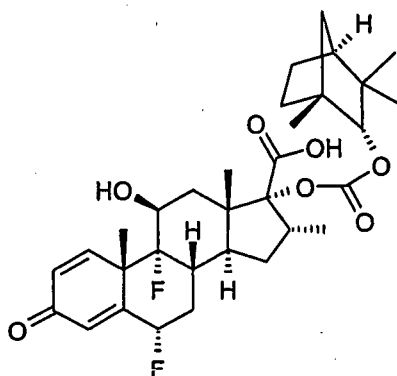
- 15 Se preparó a partir de (-) isopinocameol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-[[[(1-etilpropil)oxi]carbonil]oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,87 min.

Intermedio 17: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il)oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



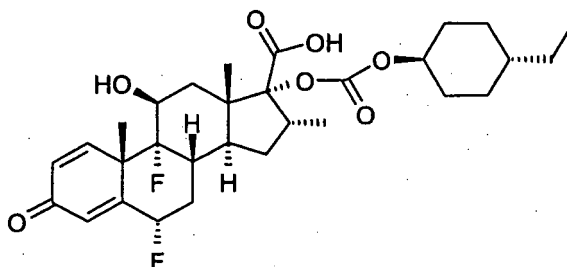
- 5 Se preparó a partir de (+)-isopinocameol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,86 min.

Intermedio 18: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1R,2R,4S)-1,3,3-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il)oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



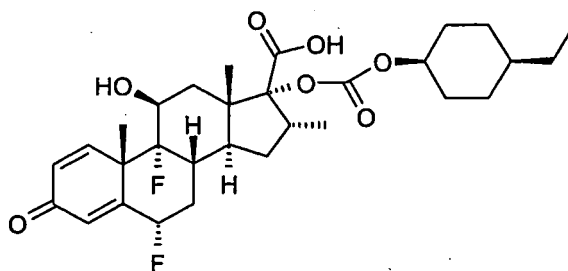
- 10 Se preparó a partir de (1R)-endo-(+)-alcohol fenchílico usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,87 min.

Intermedio 19: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17 α -(((trans-4-etilciclohexil)oxi)carbonil)oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



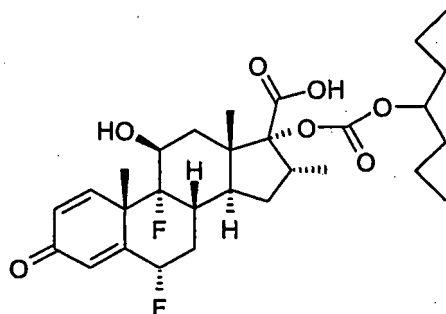
- 15 Se preparó a partir de *trans*-4-etilciclohexanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi]-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,78 min.

Intermedio 20: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((*cis*-4-etilciclohexil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



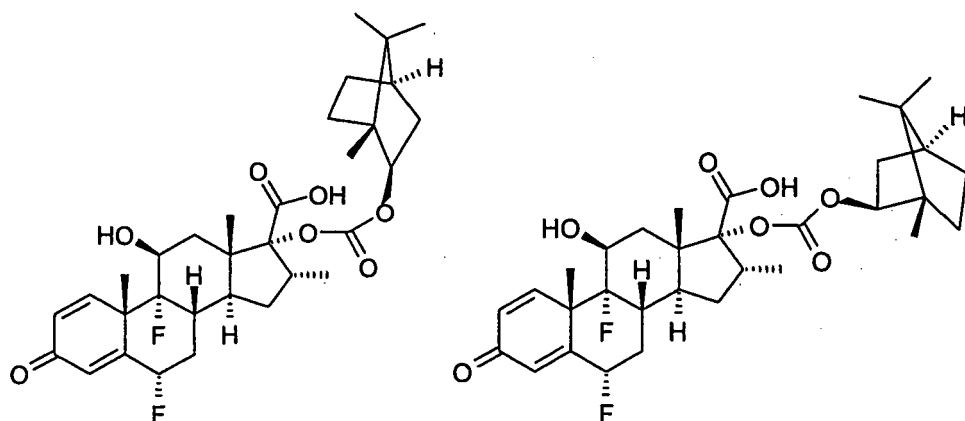
- 5 Se preparó a partir de *cis*-4-etilciclohexanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,76 min.

Intermedio 21: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1-propilbutil)oxi]carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



- 10 Se preparó a partir de 4-heptanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de Retención de CL-EM 3,65 min.

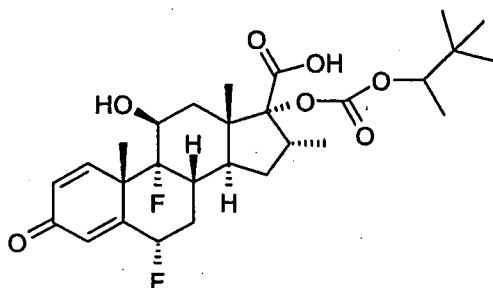
Intermedio 22: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il)oxi]carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



- 15
20 Una solución de (+/-) isoborneol (154 mg, 1 mmol) y piridina (81 μ l), 1 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió en porciones durante 10 min a una solución de trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol) agitada y enfriada (hielo) en diclorometano anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, aproximadamente la mitad del cloroformiato resultante se añadió a una solución de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11,17-dihidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió el resto de la solución de cloroformiato y después de 2 horas el disolvente se evaporó al vacío y el residuo restante se agitó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se

recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (341 mg): Tiempo de retención de CLEM 3,85 min.

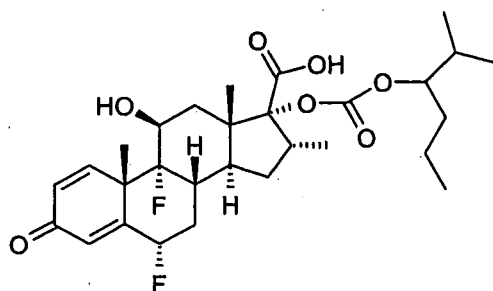
Intermedio 23: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1,2,2-trimetilpropil)oxi)carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxílico



5

Se preparó a partir de 3,3-dimetil-2-butanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,44 y 3,54 min.

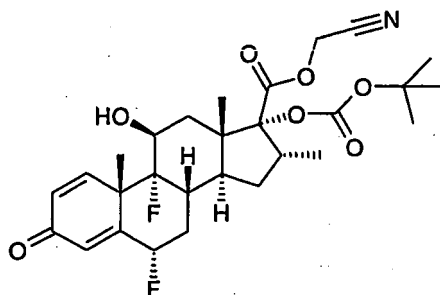
10 Intermedio 24: Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1-(1-metiletil)butil)oxi)carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico



Se preparó a partir de 2-metil-3-hexanol usando un procedimiento similar al descrito para el ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3). Tiempo de retención de CLEM 3,66 min.

15 Ejemplos

Ejemplo 1: (6 α ,11 β ,16 α , 17 α)-17-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)

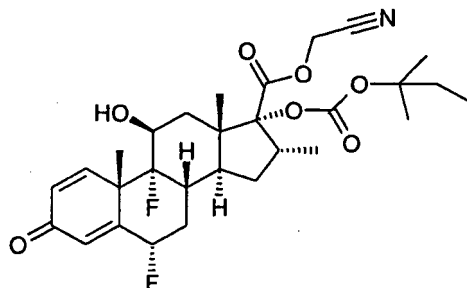


20 Se añadió carbonato sódico (321 mg, 3 mmol) a una solución de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 1) (150 mg, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se enfrió en hielo. Se añadió bromoacetronitrilo (55 μ l, 0,815 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió dietilamina (40 μ l, 0,51 mmol) se añadió y después la mezcla se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 2 M (20 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo y el extracto se secó, se evaporó y se purificó en un cartucho Bond Elut usando un gradiente de ciclohexano al 0-100%/éter, dando el compuesto del título (123 mg): Tiempo de retención de CLEM 3,51 min, *m/z*

25

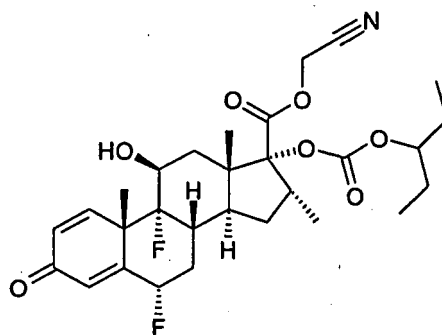
536 MH⁺

Ejemplo 2: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,1-Dimetilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-1,1-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



- 5 Ejemplo 2 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,1-dimetilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 2) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,59 min, *m/z* 550 MH⁺

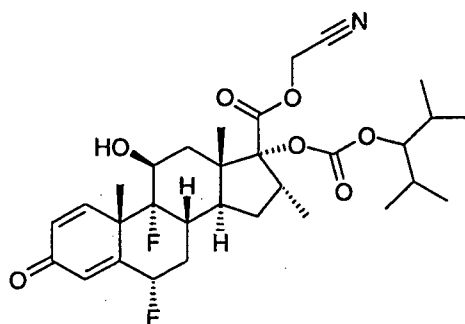
Ejemplo 3: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



10

El Ejemplo 3 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etilpropil)oxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 3) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,61 min, *m/z* 550 MH⁺

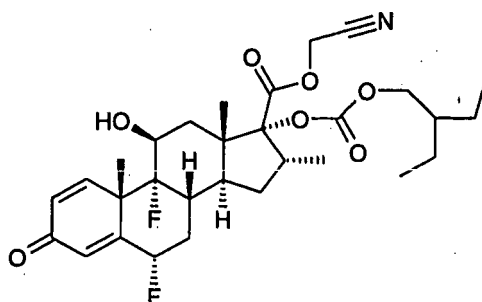
- 15 **Ejemplo 4:** (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil)oxi)carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



El Ejemplo 4 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil)oxi)carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 4) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,77 min, *m/z* 578 MH⁺

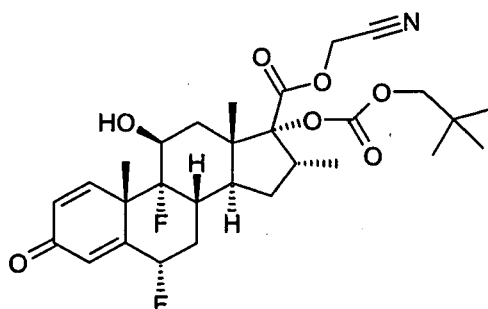
20

Ejemplo 5: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-Etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



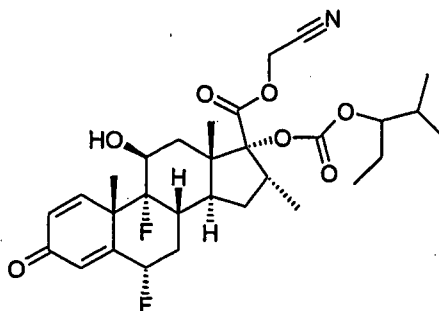
5 El Ejemplo 5 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 5) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,67 min, m/z 564 MH⁺

Ejemplo 6: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



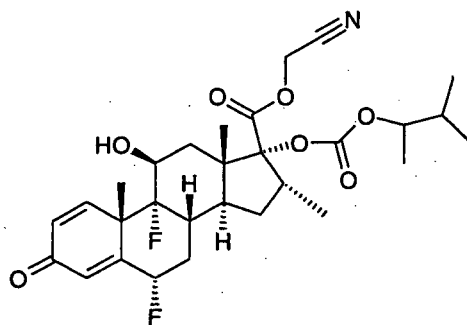
10 Ejemplo 6 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 6) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,56 min, m/z 550 MH⁺

Ejemplo 7: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



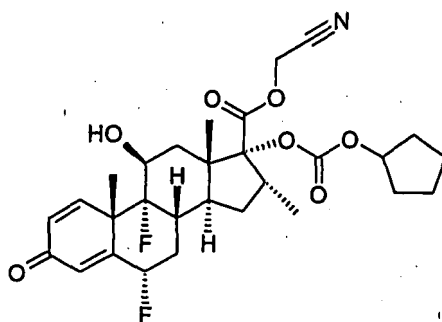
15 El Ejemplo 7 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 7), usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,69 min, m/z 564 MH⁺

Ejemplo 8: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-Dimetilpropil)oxil)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



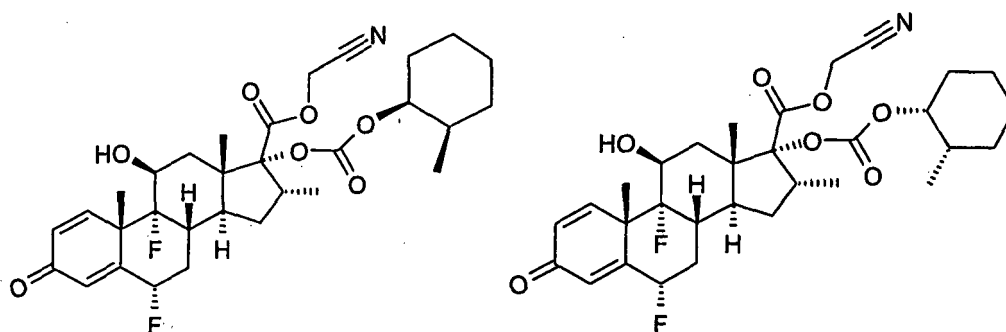
5 El Ejemplo 8 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-dimetilpropil)oxil)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 8) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,62 min, m/z 550 MH⁺

Ejemplo 9: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-((Ciclopentitoxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



10 El Ejemplo 9 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-[[ciclopentiloxil)carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 9) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1: Tiempo de retención de CLEM 3,69 min, m/z 548 MH⁺

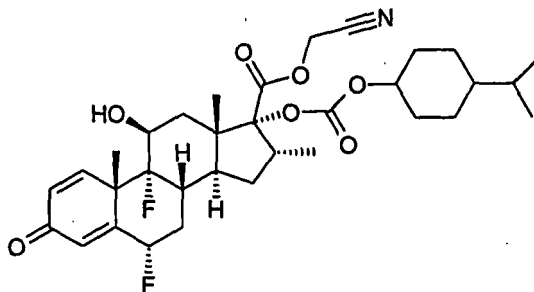
Ejemplo 10: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1SR,2RS)-2-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



15 El Ejemplo 10 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1SR,2RS)-2-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 10) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,67 min, m/z 576 MH⁺

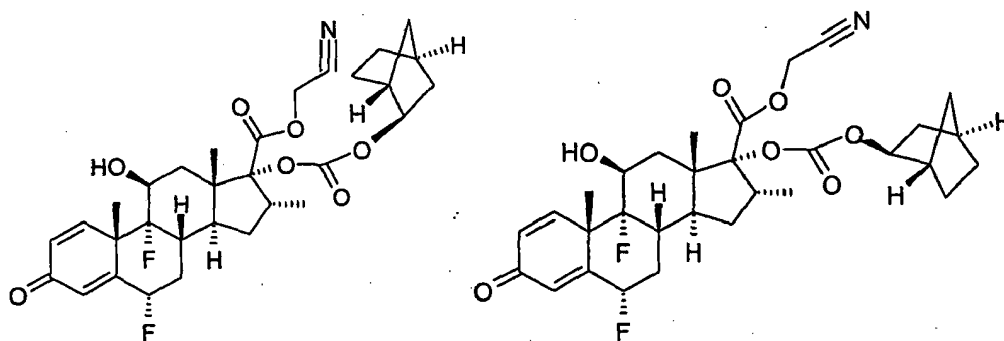
20

Ejemplo 11: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-[[[4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil]oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



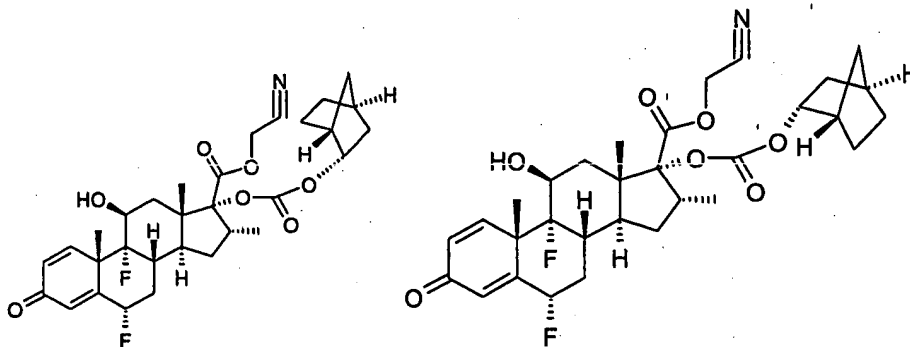
- El Ejemplo 11 se obtuvo en forma de una mezcla de diaestereoisómeros aprox. 3:1 a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-[[[4-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]carbonil]oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 11) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Después, los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa dirigida a masas para dar el isómero menor Ejemplo 11A: Tiempo de retención de CLEM 3,88 min, m/z 604 MH⁺.RMN ¹H: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 17 α ciclohexilo
- 5 protón CH (adyacente al carbonato) δ 4,67 (m, 1H).
- 10 isómero mayor Ejemplo 11B: Tiempo de retención de CLEM 3,94 min, m/z 604 MH⁺. RMN ¹H: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 17 α ciclohexilo
- 15 protón CH (adyacente al carbonato) δ 4,33 (m, 1H).

Ejemplo 12: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1*RS*,2*RS*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



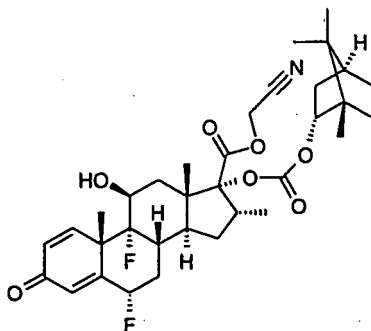
- El Ejemplo 12 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1*RS*,2*RS*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 12) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,62 min, m/z 574 MH⁺
- 20

Ejemplo 13: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



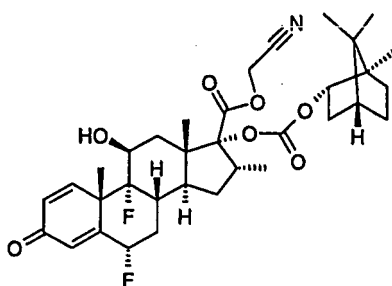
El Ejemplo 13 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 13) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,61 min, m/z 574 MH⁺

- 5 **Ejemplo 14:** (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-((((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



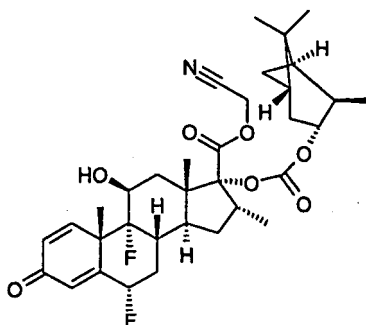
- 10 El Ejemplo 14 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-((((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 14) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,92 min, m/z 616 MH⁺

- Ejemplo 15:** (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-((((1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



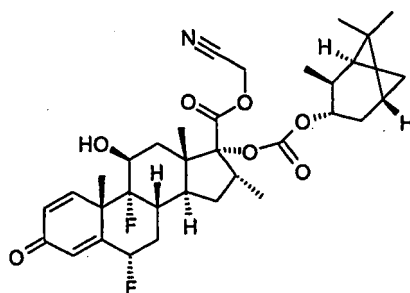
- 15 El Ejemplo 15 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-((((1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 15) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,92 min, m/z 616 MH⁺
- 20

- Ejemplo 16:** (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-((((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



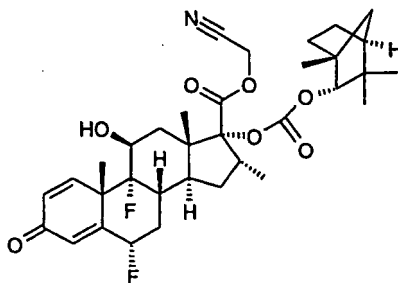
5 El Ejemplo 16 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 16) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,97 min, m/z 616 MH⁺

Ejemplo 17: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



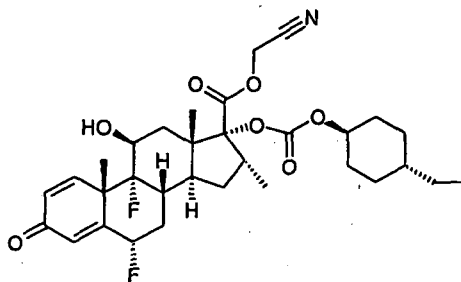
10 El Ejemplo 17 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 17) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,97 min, m/z 616 MH⁺

15 **Ejemplo 18: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo**



20 El Ejemplo 18 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-[[[(1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]oxi]carbonil]oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 18) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,97 min, m/z 616 MH⁺

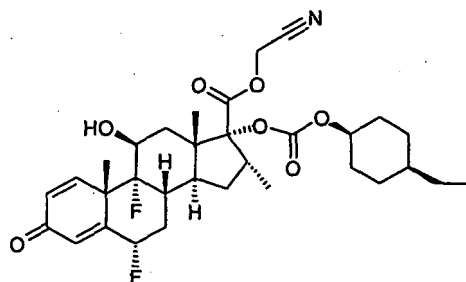
Ejemplo 19: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(*trans*-4-etilciclohexil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



25 Ejemplo 19 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-([[(*trans*-4-etilciclohexil)oxi]carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-

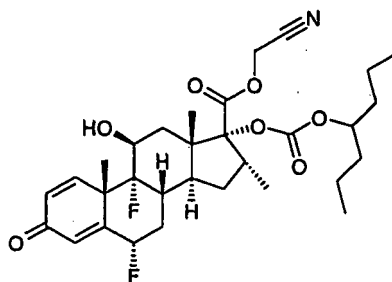
hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 19) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo un gradiente de éter dietílico al 0-100% en ciclohexano durante 40 min para dar el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,90 min, m/z 590 MH^+

- 5 **Ejemplo 20:** (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((*cis*-4-etilciclohexil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



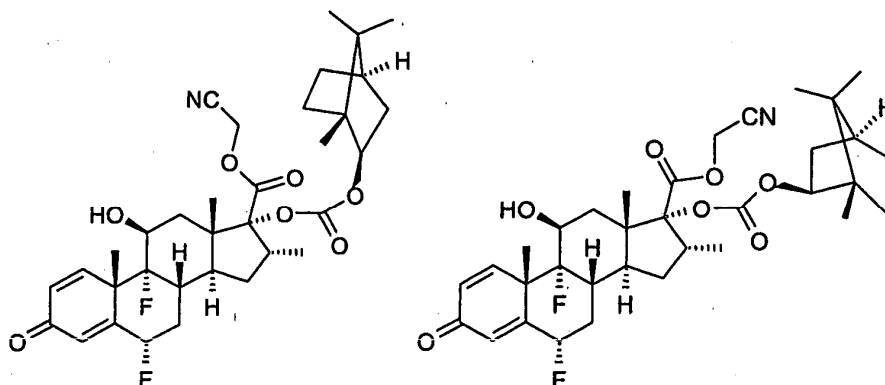
10 El Ejemplo 20 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((*cis*-4-etilciclohexil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 20) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo un gradiente de éter dietílico al 0-100% en ciclohexano durante 20 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,86 min, m/z 590 MH^+

Ejemplos 21: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1-propilbutil)oxi]carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



15 El Ejemplo 21 se preparó a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1-propilbutil)oxi]carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (Intermedio 21) usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluyendo un gradiente de éter dietílico al 0-100% en ciclohexano durante 20 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,82 min, m/z 578 MH^+

Ejemplo 22: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-17-(((1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il)oxi]carbonil)oxi)androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo



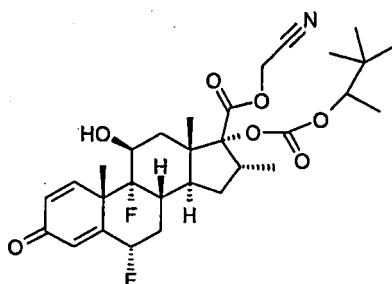
Ejemplo 22 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1 RS ,2 RS ,4 RS)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il)oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (**Intermedio 22**) usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1**. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g eluido usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 minutos para dar el compuesto del título:

Después, los diastereómeros se separaron usando HPLC de fase normal, dando:

Ejemplo 22A: Tiempo de retención de CLEM 3,93 min, m/z 616 MH^+ . RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) protones de 17 β cianometileno δ 5,03 (d, 16 Hz) y δ 5,00 (d, 16 Hz)

Ejemplo 22B: Tiempo de retención de CLEM 3,93 min, m/z 616 MH^+ . RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) protones de 17 β cianometileno δ 5,07 (d, 16 Hz) y δ 5,01 (d, 16 Hz)

Ejemplo 23: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1,2,2-trimetilpropil)oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



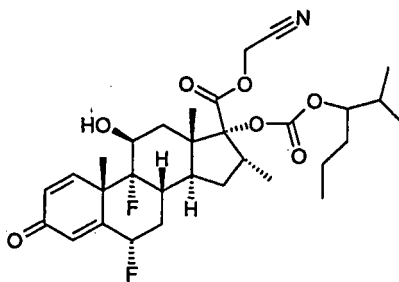
Ejemplo 23 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros en bruto a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(((1,2,2-trimetilpropil)oxi)carbonil)oxi]androsta-1,4-dieno-17-carboxílico (**Intermedio 23**) usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1**.

Después, los diastereómeros en bruto se separaron usando HPLC de fase normal, dando:

Ejemplo 23A: Tiempo de retención de CLEM 3,88 min, m/z 564 MH^+ . RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) protones de 17 β cianometileno δ 5,01 (s, 2H)

Ejemplo 23B: Tiempo de retención de CLEM 3,85 min, m/z 564 MH^+ . RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) protones de 17 β cianometileno δ 5,10 (d, 16 Hz, 1H) y δ 5:01 (d, 16 Hz, 1H).

Ejemplo 24: (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1-(1-metiletil)butil)oxi)carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo (Referencia)



Ejemplo 24 se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros a partir de ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1-(1-metiletil)butil)oxi)carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (**Intermedio 24**) usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1**. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 10 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título: Tiempo de retención de CLEM 3,79 min, m/z 578 MH^+

Actividad Farmacológica

La actividad farmacológica puede evaluarse en ensayos funcionales *in vitro* de actividad agonista glucocorticoide.

Ensayo para determinar la actividad transrepositora de los agonistas de glucocorticoides

El ensayo funcional basado en el descrito por K.P.Ray y col., Biochem J. (1997), 328, 707-7 5 proporciona una

medición de la actividad transrepresora de un agonista de glucocorticoides. Se trataron células A549 establemente transfectadas con un gen indicador que contenía los elementos sensibles a NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) con los compuestos de ensayo a dosis apropiadas durante 1 hora a 37°C. Después las células se estimularon con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, momento en el cual se midió la cantidad de fosfatasa alcalina producida mediante un ensayo colorimétrico convencional. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis a partir de las cuales se calcularon los valores CE₅₀.
 5 En este ensayo, los valores de pCE₅₀ para los compuestos de los Ejemplos 1 a 24 fueron > 7,5 .
 En este ensayo, los valores de pCE₅₀ para los compuestos de los Ejemplos 1 a 10, 11B, 12 y 13 fueron > 9,5.
 En este ensayo, los valores de pCE₅₀ para los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 13 fueron > 10.

10 Ensayo para determinar la actividad de transactivación de los agonistas de glucocorticoides

El ensayo funcional basado en el descrito por R.J.H. Austin y col., Eur Resp J. (2002), 20,1386-1392 mide la capacidad de los compuestos para transactivar directamente la expresión génica. Se trataron células A549 establemente transfectadas con un gen indicador que contenía la región sensible a glucocorticoides de la repetición terminal larga del virus de tumor mamario de ratón (MMTV-LTR) acoplada a luciferasa de renilla con los compuestos de ensayo a dosis apropiadas durante 6 horas a 37°C. La cantidad de actividad luciferasa presente en las células se determinó después midiendo la luz emitida después de incubación con un sustrato adecuado. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis a partir de las cuales se calcularon los valores CE₅₀ y a partir de las cuales se calcularon las respuestas máximas con respecto a Dexametasona (100%).
 15

En este ensayo los compuestos de los Ejemplos 1 a 24 mostraron respuestas máximas de <40%.

20 En este ensayo los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, 6, 10 a 18 y 20 a 23B mostraron respuestas máximas de <10%.

Ensayo para determinar la actividad del receptor de progesterona

Con PBS, se lavó un matraz T225 con células CV-1 a una densidad de confluencia del 80%, se separaron del matraz usando tripsina al 0,25% y se contaron usando un Sysmex KX-21N. Las células se diluyeron en DMEM que contenía Hiclona al 10%, L-Glutamato 2 mM y Pen/Strep al 1% a 140 células/μl y se realizó la transducción con PRb-BacMam al 10% y MMTV-BacMam al 10%. Se dispensaron 70 ml de células en suspensión a cada pocillo de placas Nunc blancas de 384 pocillos, que contenían los compuestos a la concentración necesaria. Después de 24 horas, a cada pocillo de las placas se añadieron 10 μl de Steady Glo. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 10 minutos antes de leerlas en un lector Viewlux. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis a partir de las cuales se calcularon los valores de pCE₅₀.
 25
 30

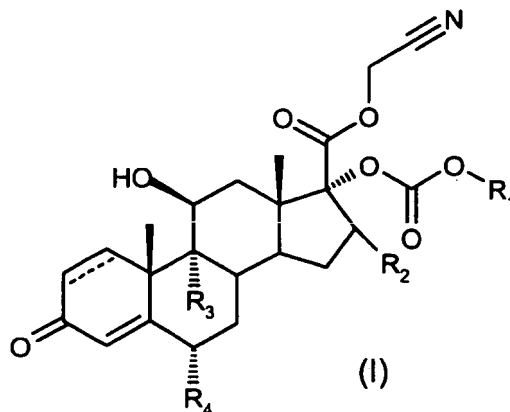
En este ensayo los valores de pCE₅₀ para los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 5 a 13, 15 a 18 y 22A a 24 fueron < 7.

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones posteriores, se entenderá, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, que la palabra “comprende”, y variaciones tales como “que comprende” y “comprendiendo”, implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.
 35

La solicitud de la que forman parte esta descripción y reivindicaciones puede usarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento. Estas pueden tomar la forma de producto, composición, procedimiento o uso de reivindicaciones y pueden incluir, como ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.
 40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 R_1 representa un grupo alquilo C_4 - C_7 ramificado, un grupo bicicloalquilo o un cicloalquilo C_5 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1 - C_4 ;
 R_2 representa hidrógeno, un grupo metilo, que puede estar en la configuración α o β o un grupo metileno;
 R_3 y R_4 son iguales o un grupo diferente y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;
- 10 y ----- representa un enlace simple o doble;
o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 representa grupo alquilo C_4 - C_7 ramificado que es un grupo 1,1-dimetiletilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 2-metil-1-(1-metiletil)propilo o 2-etilbutilo.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo cicloalquilo C_5 - C_6 opcionalmente sustituido que es un grupo ciclopentilo, (1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexilo o 4-(1-metiletil)ciclohexilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que donde R_1 representa un grupo 1,1-dimetilpropilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R_1 representa un grupo 1,1-dimetiletilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 representa un grupo metilo en la configuración α .
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el que R_3 y R_4 son los dos flúor.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que ----- representa un doble enlace.
9. Un compuesto que es:
- 25 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((2-metil-1-(1-metiletil)propil]oxi]carbonil)oxi)-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 30 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2-Etilbutil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((2,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1-Etil-2-metilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
- 35 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1,2-Dimetilpropil)oxi]carbonil)oxi)-6,9, difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo;
(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((Ciclopentiloxi)carbonil]oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.
(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(((1*SR*,2*RS*)-2-metilciclohexil]oxi]carbonil)oxi]-3-

(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*RS*,4*SR*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo; o
 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que es:

(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-17-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)carbonil)oxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo.

10 13. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un solvato fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria.

14. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

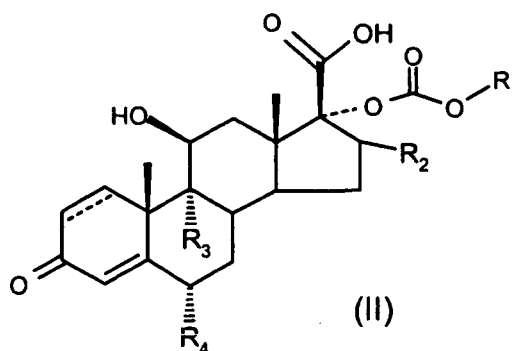
15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo mezclado, si fuera deseable, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

16. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo y un clorofluoro carbono que contiene fluorocarbono o hidrógeno como impulsor, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un codisolvente.

20 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que además comprende otro agente terapéuticamente activo.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista β_2 -adrenorreceptor.

25 19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende la reacción de un ácido carboxílico de fórmula (II);



en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; con un compuesto de fórmula L-CH₂-CN, en la que L representa un grupo saliente.