

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 363**

51 Int. Cl.:  
**C07J 41/00** (2006.01)  
**C07J 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 5/44** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06776617 .0**  
96 Fecha de presentación: **04.08.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940863**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Derivados nitrooxi de glucocorticoides**

30 Prioridad:  
**02.09.2005 EP 05019155**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.12.2012**

73 Titular/es:  
**NICOX S.A. (50.0%)**  
**TAISSOUNIERES HB4 1681 ROUTES DES**  
**DOLINES, BP 313**  
**06560 SOPHIA ANTIPOLIS - VALBONNE, FR y**  
**FERRER INTERNACIONAL, S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**BENEDINI, FRANCESCA;**  
**ONGINI, ENNIO;**  
**GUGLIETTA, ANTONIO;**  
**PALOP, DANIEL y**  
**PRINCEP, MARTA**

74 Agente/Representante:  
**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 393 363 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 nitrooxi de glucocorticoides

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con nuevos nitrooxiderivados esteroides, con formulaciones farmacéuticas tópicas de estos, y su uso para tratar enfermedades o trastornos de la piel.

10 **Antecedentes de la invención**

La mayoría de las enfermedades o trastornos de la piel son el resultado de inflamación causada por agentes inflamatorios, tales como, pero sin limitarse a, agentes inflamatorios bacterianos, fúngicos, virales, parasíticos, autoinmunes, alérgicos, hormonales y/o malignos. Las enfermedades o trastornos de la piel más comunes incluyen, pero sin limitarse a, dermatosis que responde a los corticoesteroides, dermatitis atópica, inflamación, eczema, eritema, pápulas, escama, erosión, secreción, costras, prurito, soriasis, epidermólisis bullosa, eritema, hidradenitis supurativa, verrugas, dermatitis del pañal, dermatofitosis de la ingle, liquen ruber plano.

La dermatitis y el eczema resultan de los procesos inflamatorios que involucran la dermis superior y la epidermis de la piel. Cuando se desarrolla el eczema, los queratinocitos en la epidermis distienden entre sí y el fluido se acumula ahí en el medio en un proceso conocido como espongiosis.

En las formas crónicas de eczema o dermatitis el principal cambio incluye engrosamiento de la epidermis, que conduce a la picazón, aspereza y formación de escamas en la superficie de la piel. La pérdida de agua de la piel conduce a la inflamación de la capa córnea, lo que resulta después en una piel reseca y agrietada. La dermatitis se clasifica además en dermatitis de contacto (alérgica o no alérgica), dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La dermatitis de contacto no alérgica ocurre en respuesta a los irritantes de la piel, tales como ácidos, álcalis, aceites, detergentes y solventes.

La dermatitis de contacto alérgica ocurre como resultado de la sensibilización a exposición repetida a un antígeno. La dermatitis de contacto alérgica aparece en las áreas de la piel que estuvieron en contacto directo con el antígeno. La dermatitis atópica, que afecta principalmente a los niños, se caracteriza por sensibilización de la piel a una amplia variedad de antígenos comunes.

La dermatitis seborreica afecta el cuero cabelludo y otras áreas vellosas, la cara, y áreas flexural y resulta de la inflamación inducida por levaduras o bacterias. La mayoría de las personas sufren de caspa que es una forma suave de dermatitis seborreica. La soriasis es una enfermedad inflamatoria hereditaria autosomal dominante caracterizada por la proliferación aumentada de los queratinocitos donde dicha proliferación conduce a la formación de placas escamosas en, por ejemplo, las rodillas, codos, glúteos, y las cuales son estéticamente desagradables y causan malestar en el sujeto afectado.

Las enfermedades o trastornos de la piel se tratan usualmente con cremas, geles o pomadas que contienen agentes esteroides y/o agentes antibacterianos y/o agentes antimicóticos.

Los corticoesteroides tópicos son una herramienta poderosa para tratar las enfermedades de la piel.

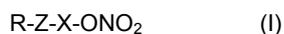
En la práctica clínica, por ejemplo, el uso de esteroides tópicos super potentes se limita típicamente a solamente dos semanas debido a que su uso puede asociarse con efectos secundarios adversos tales como atrofia de la piel, quemadura, picazón, irritación, resquedad, foliculitis, hipertrichosis, acné, hipo pigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, maceración de la piel, e infección secundaria.

Aunque la administración tópica de corticoesteroides minimiza los efectos secundarios en comparación con la administración sistémica, los compuestos activos se absorben todavía en la circulación donde estos son sistémicamente activos. La absorción sistémica de los corticoesteroides tópicos puede resultar en la supresión del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) reversible, síntomas similares al síndrome de Cushing, hiperglicemia, efectos en el crecimiento de los huesos en niños y en la densidad ósea en ancianos, complicaciones oculares (formación de catarata y glaucoma) y atrofia de la piel.

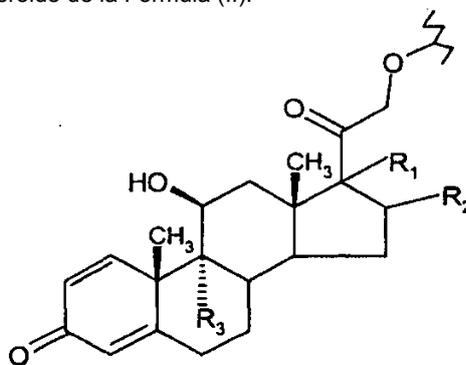
Además, la taquifilaxis puede resultar a partir del uso del esteroide tópico.

Aunque los glucocorticoides modernos son mucho más seguros que los introducidos originalmente, sigue siendo un objetivo de investigación producir nuevas moléculas y formulaciones que tengan una eficacia clínica mejorada, y efectos secundarios reducidos.

- Una variedad de protocolos han sido desarrollados para tratar de aumentar la eficiencia y/o efectividad de un agente tópico, aunque hasta ahora tales protocolos han encontrado un éxito limitado. Por ejemplo, los agentes dermatológicos se han proporcionado en una variedad de formulaciones tópicas tales como cremas, lociones, geles y similares en un intento por aumentar la eficiencia del suministro. Sin embargo, aunque permiten la aplicación directa, localizada del agente dermatológico en una superficie de la piel, estas formulaciones tópicas no proporcionan una solución completa como típicamente sólo resultados de mejora parcial aun con una formulación óptima, por ejemplo, frecuentemente las lesiones recalcitrantes de la piel permanecen, y/o el tiempo de tratamiento no se ha acertado apreciablemente.
- 5
- 10 La patente de los EE.UU. núm. 4,335,121 describe el S-fluorometil éster del ácido 6.alfa., 9.alfa.-Difluoro-17.alfa.-(1-oxopropoxi)-11.beta.-hidroxi-16.alfa.-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-O-carbotioico (conocido por el nombre genérico de fluticasona propionato) y derivados de este, estos compuestos tienen buena actividad antiinflamatoria, particularmente en aplicaciones tópicas.
- 15 EP 0929565 describe nitroxiésteres de corticoesteroides que entre los usos sistémicos puede usarse para el tratamiento de trastornos dermatológicos; particularmente la patente describe nitroxiésteres de corticoesteroides en los cuales el grupo nitroxi está covalentemente unido a través de una cadena de alquilo a la porción glucocorticoide. El documento reporta que estos nitroderivados de esteroides, después de la administración sistémica, mostraron eficacia mejorada y mejor tolerabilidad sistémica, tal como mejor tolerabilidad gástrica, efectos secundarios cardiovasculares reducidos, comparado con sus compuestos parentales.
- 20
- WO03/064443 describe nitrooxiderivados de corticoesteroides en los que el grupo nitrooxi está covalentemente unido a través de un anillo aromático o uno heteroarílico que contiene un enlazador a la porción glucocorticoide. El documento reporta que estos nitrooxiderivados de esteroides, después de la administración sistémica, mostraron una actividad farmacológica mejorada y un efecto secundario inferior comparado con sus compuestos parentales.
- 25
- WO00/61604 describe nitrooxiderivados de corticoesteroides en los que el grupo nitrooxi está covalentemente unido a través de una "porción antioxidante" a la porción glucocorticoide, tales "porciones antioxidantes" son compuestos capaces de prevenir la producción de radicales libres y se seleccionan en base a las pruebas descritas en la solicitud de patente. El documento reporta que estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de patologías asociadas con una afección de estrés oxidativo en la que los compuestos parentales correspondientes muestran una actividad inferior o toxicidad superior.
- 30
- Los documentos mencionados anteriormente no describen la actividad de los nitrooxiderivados de corticoesteroides después de la administración tópica y en particular no reportan ninguna información con respecto a la tolerabilidad local de los compuestos.
- 35
- WO 97/34871 describe esteroides nitrosados o nitrosilados y su uso para el tratamiento de trastornos respiratorios, particularmente describe la actividad en un modelo pulmonar de asma alérgica y inflamación del pulmón de 9-fluoro-11β-hidroxi-16α,17α-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21(4-nitrooxi)-butanoato. La solicitud de patente no menciona el uso de los compuestos en el tratamiento de los trastornos de la piel.
- 40
- Hyun E. y otros, British Journal of Pharmacology (2004) 143, 618-625, se refiere a un estudio de la actividad de hidrocortisona 21-[4'-(nitrooximetil)benzoato] en un modelo de dermatitis aguda irritante, en este estudio la formación de edema y reclutamiento de leucocitos se evaluaron y los resultados demuestran que el compuesto tiene una actividad antiinflamatorio superior que el compuesto parental de hidrocortisona. El documento no reporta ninguna información con respecto al efecto del compuesto en la piel después de un tratamiento de larga duración. Además, el modelo experimental descrito por Hyun E. y otros no es predictivo para otros trastornos dermatológicos.
- 45
- 50 **Descripción detallada de la invención**
- La presente invención resuelve los problemas mencionados anteriormente al proporcionar nuevos nitrooxiderivados de corticoesteroides que tienen un perfil farmacológicamente mejorado, mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y menos efectos secunda adversos, particularmente los compuestos de la invención muestran una tolerabilidad local mejorada, tal como una reducción del blanqueo de la piel y atrofia de la piel, un inicio rápido de la acción y una eficacia aumentada que los corticoesteroides tópicos existentes. Particularmente, los nitrooxiderivados de corticoesteroides de la presente invención son más eficaces que los fármacos parentales en reducir la vasodilatación medida por la inflamación local que resulta en una reducción del edema y de la infiltración de mediadores inflamatorios. Un objeto de la presente invención son los compuestos de la Fórmula general (I)
- 55



en donde R es el residuo de corticosteroide de la Fórmula (II):

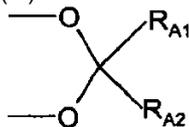


(II)

5

en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados juntos son el grupo de la Fórmula (III)



(III)

10

en donde

R<sub>A1</sub> y R<sub>A2</sub> son -CH<sub>3</sub> y el grupo de la Fórmula (III) es un isopropilidenodioxi;

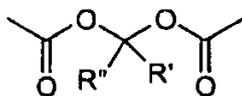
15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se unen a los átomos de carbono en 16 y 17 de la estructura esteroide en posición α;

R<sub>3</sub> es un átomo de flúor;

Z es un grupo capaz de unirse a X seleccionado del grupo que consiste de:

20

-C(O)-, -C(O)O- o



(IV)

25

en donde R' y R'' son independientemente seleccionados de H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo lineal o ramificado; preferentemente Z es -C(O)- o -C(O)O-;

X es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

30

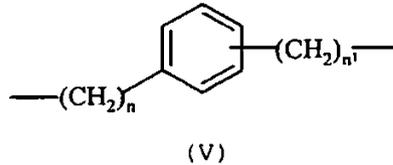
a) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilenos lineal o ramificado, preferentemente un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilenos lineal o ramificado, que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, hidroxilo, -ONO<sub>2</sub> o T, en donde T es -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub> o -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub>; preferentemente X es un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilenos lineal;

35

b) un grupo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilenos opcionalmente sustituido con un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo lineal o ramificado, preferentemente CH<sub>3</sub>;

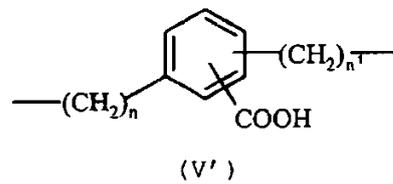
c)

5



d)

10

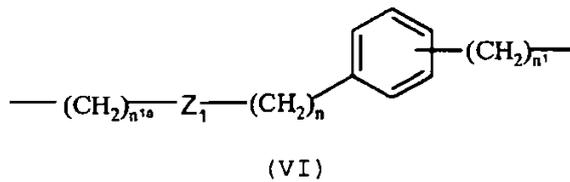


en donde n es un entero de 0 a 20, preferentemente n es un entero de 0 a 5; con mayor preferencia n es 0 ó 1;

15

n<sup>1</sup> es un entero de 1 a 20, preferentemente n<sup>1</sup> es un entero de 1 a 5; con mayor preferencia n<sup>1</sup> es 1;

e)



20

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 20, preferentemente n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-; preferentemente Z<sub>1</sub> es -C(O)O-;

25

n es como se definió anteriormente;

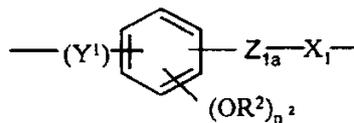
n<sup>1</sup> es como se definió anteriormente;

preferentemente en la Fórmula (VI) n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10; Z<sub>1</sub> es -C(O)O-, n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

30

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>1</sup></sub>-;

f)



35

en donde

Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es un entero de 0 a 10; preferentemente n<sup>2a</sup> es 0 o es un entero de 1 a 6;

Z<sub>1a</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-;

n<sup>2</sup> es 0 ó 1; preferentemente n<sup>2</sup> es 1;

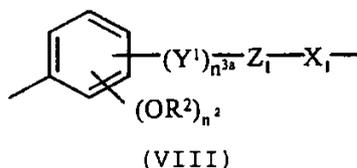
R<sup>2</sup> es H o CH<sub>3</sub>; preferentemente R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>;

X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde n y n<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente;

preferentemente en la Fórmula (VII) Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1a</sub> es -OC(O)-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>-, en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

g)



en donde

Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es un entero de 0 a 10; preferentemente n<sup>2a</sup> es 0 o n<sup>2a</sup> es un entero de 1 a 6;

n<sup>3a</sup> es 0 ó 1;

Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-;

n<sup>2</sup> es 0 ó 1; preferentemente n<sup>2</sup> es 1;

R<sup>2</sup> es H o CH<sub>3</sub>; preferentemente R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>;

X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde n y n<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente;

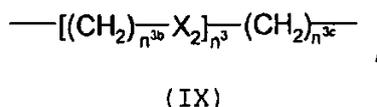
preferentemente en la Fórmula (VIII) n<sup>3a</sup> es 1, Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>,

X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10; o en la Fórmula (VIII) n<sup>3a</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1,

R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> y X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

h)



en donde

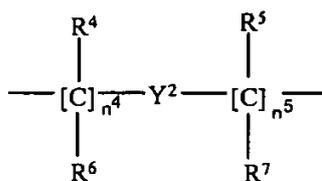
X<sub>2</sub> es -O- o -S-, preferentemente X<sub>2</sub> es -O-;

n<sup>3</sup> es un entero de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, y

5 n<sup>3b</sup> es un entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, con mayor preferencia n<sup>3b</sup> es 1 ó 2;

n<sup>3c</sup> es un entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, con mayor preferencia n<sup>3c</sup> es 2;

10 i)



(X)

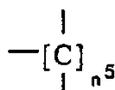
en donde

15 n<sup>4</sup> es un número entero de 0 a 10;

n<sup>5</sup> es un número entero de 1 a 10;

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son los mismos o diferentes, y son H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo lineal o ramificado, preferentemente R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son H;

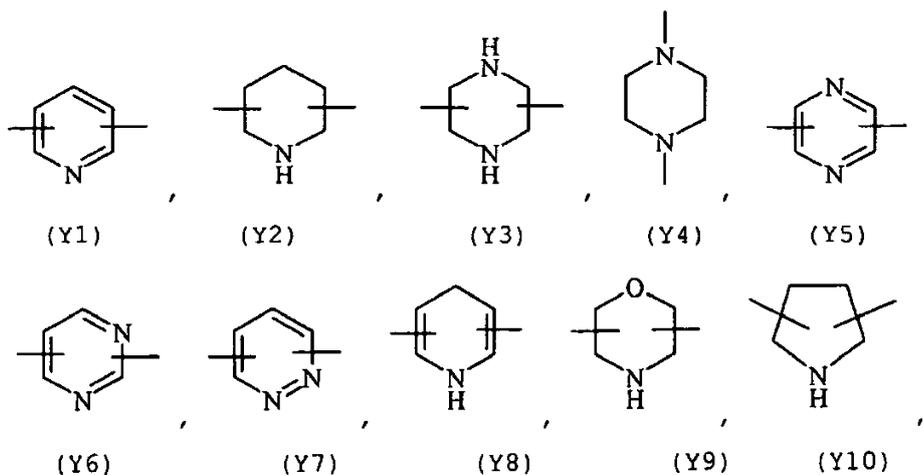
en donde el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se une a

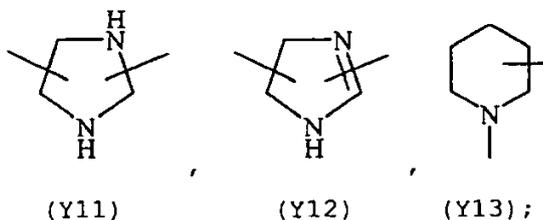


25 en donde n<sup>5</sup> es como se definió anteriormente;

Y<sup>2</sup> es un anillo de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático heterocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,

30 y se selecciona de





siempre que cuando en la Fórmula (I) Z es -C(O)- entonces X no tenga el siguiente significado:

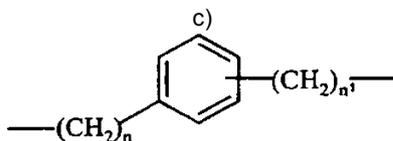
5

a) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquileo lineal o ramificado, preferentemente un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal o ramificado, que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, hidroxilo, -ONO<sub>2</sub> o T, en donde T es -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub> o -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub>.

10

Los radicales X bivalentes preferidos son:

a) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal;



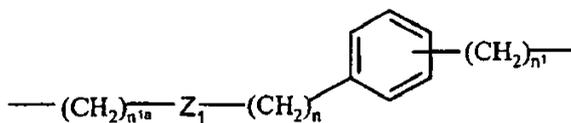
(V)

15

en donde n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

e)

20



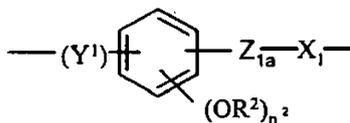
(VI)

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10, Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-, n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

25

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>1</sup></sub>;

f)



(VII)

30

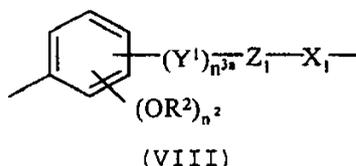
en donde

Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1a</sub> es -OC(O)-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>-, en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

35

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

g)



5

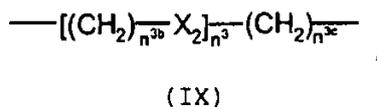
en donde

10 n<sup>3a</sup> es 1, Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

o en la Fórmula (VIII) n<sup>3a</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> y X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

15 siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

h)



20

en donde

X<sub>2</sub> es -O-;

25 n<sup>3</sup> es un número entero de 1 a 4;

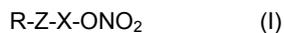
n<sup>3b</sup> es 1 ó 2;

n<sup>3c</sup> es 2;

30

Una modalidad preferida de la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula (I)

35



en donde R es el residuo de corticosteroide de la Fórmula (II) mencionado anteriormente en donde:

40 • R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> ambos en la posición α se toman juntos y forman el grupo de la Fórmula (III) en donde R<sub>A1</sub> y R<sub>A2</sub> son -CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> es un átomo de flúor;

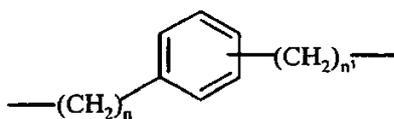
Z es -C(O)- o -C(O)O-;

X tiene los siguientes significados:

45

a) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal;

c)

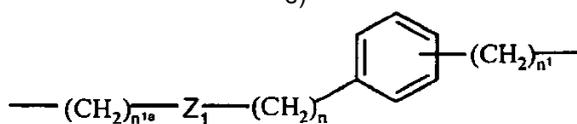


(V)

en donde n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

5

e)



(VI)

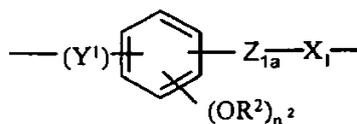
en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10, Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-, n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

10

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-;

f)

15



(VII)

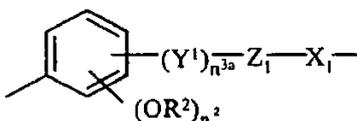
en donde

Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1a</sub> es -OC(O)-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>-, en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

20

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

25 g)



(VIII)

en donde

n<sup>3a</sup> es 1, Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

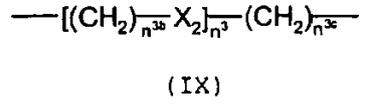
30

o en la Fórmula (VIII) n<sup>3a</sup> es 0, Z<sub>1</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> y X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n<sup>1a</sup></sub>- en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

35

siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

h)



5 en donde

X<sub>2</sub> es -O-:

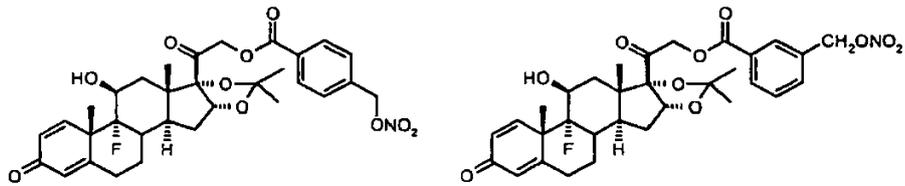
10 n<sup>3</sup> es un entero de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4;

n<sup>3b</sup> es 1 ó 2;

n<sup>3c</sup> es 2;

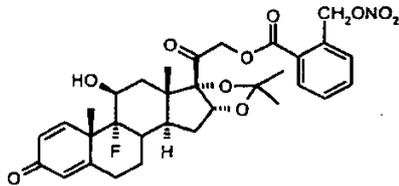
15 siempre que cuando en la Fórmula (I) Z sea -C(O)- entonces X no sea C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal;

Los compuestos más preferidos de la Fórmula (I) de la presente invención son:



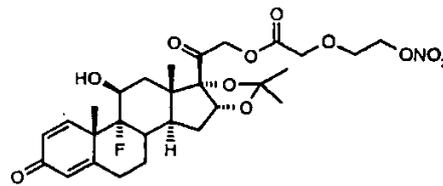
(1)

(2)

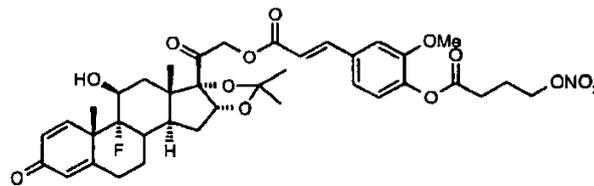


(3)

20

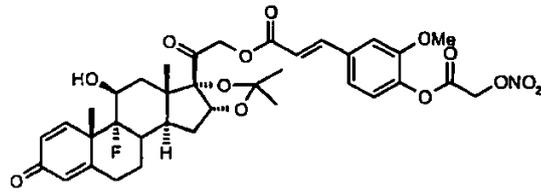


(5)

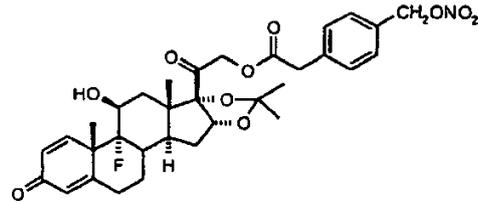


(6)

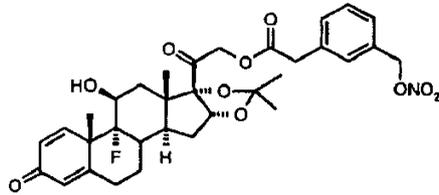
25



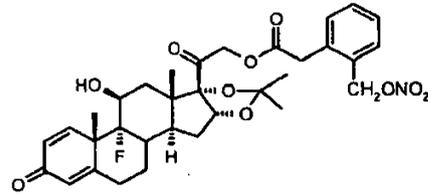
(7)



(8)

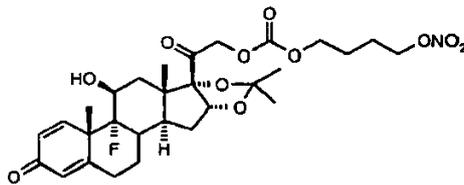


(9)

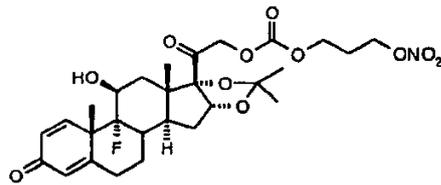


(10)

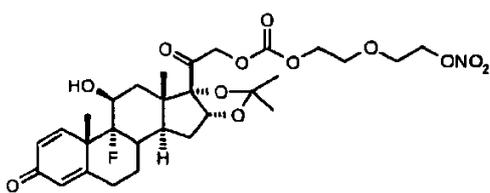
5



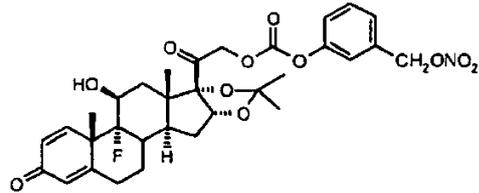
(15)



(16)

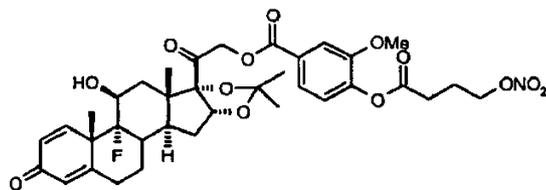


(17)

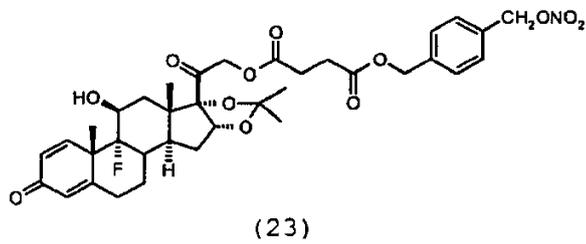
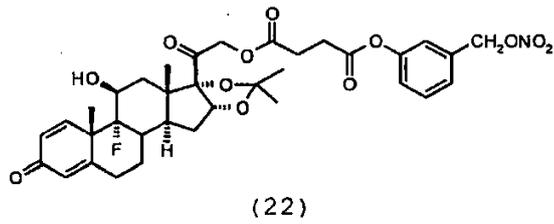
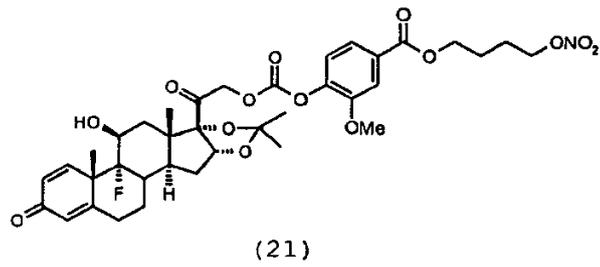
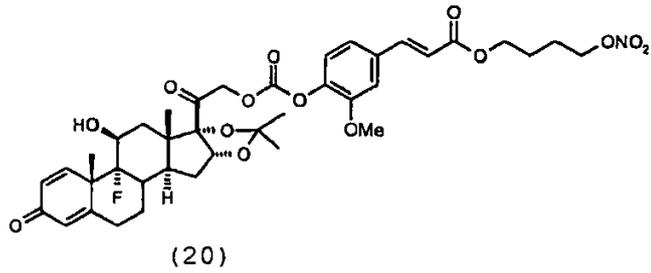


(18)

10

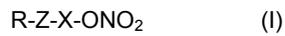


(19)



5

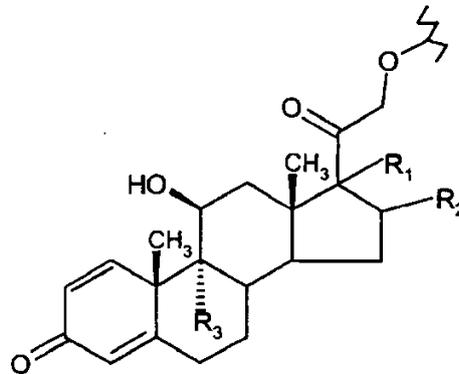
10 Otra modalidad de la presente invención es el uso de los compuestos de la Fórmula (I)



para tratar enfermedades o trastornos de la piel, en donde en la Fórmula (I):

15

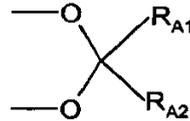
R es el residuo de corticosteroide de la Fórmula (II):



( II )

en donde

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y forman el grupo de la Fórmula (III)



( III )

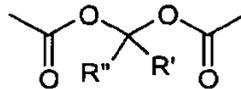
en donde R<sub>A1</sub> y R<sub>A2</sub> son -CH<sub>3</sub> y el grupo de la Fórmula (III) es un isopropilidenodioxo;

- 10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se unen a los átomos de carbono en 16 y 17 de la estructura esteroide en posición α;

R<sub>3</sub> es un átomo de flúor;

Z es un grupo capaz de unirse a X seleccionado del grupo que consiste de:

- 15 -C(O)-, -C(O)O- o



( IV )

- 20 en donde R' y R'' son independientemente seleccionados de H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo lineal o ramificado; preferentemente Z es -C(O)- o

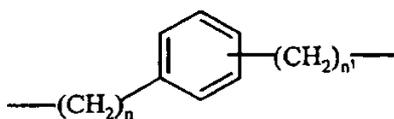
-C(O)O-;

- 25 X es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

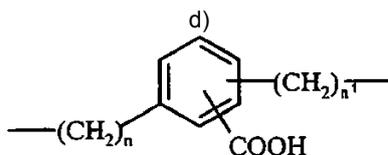
- 30 c) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilenos lineales o ramificados, preferentemente a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilenos lineales o ramificados, estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO<sub>2</sub> o T, en donde T es -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub> o -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub>; preferentemente X es un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilenos lineales;

d) un grupo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilenos opcionalmente sustituido con un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo lineal o ramificado, preferentemente CH<sub>3</sub>;

- 35 c)



(V)



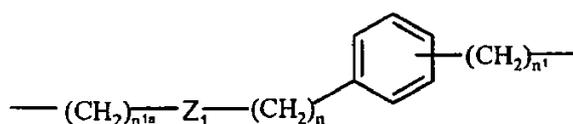
(V')

5

en donde n es un entero de 0 a 20, preferentemente n es un entero de 0 a 5; con mayor preferencia n es 0 ó 1;

10 n<sup>1</sup> es un entero de 1 a 20, preferentemente n<sup>1</sup> es un entero de 1 a 5; con mayor preferencia n<sup>1</sup> es 1;

e)



(VI)

15

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 20, preferentemente n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-; preferentemente Z<sub>1</sub> es -C(O)O-;

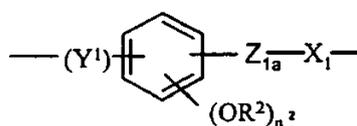
20 n es como se definió anteriormente;

n<sup>1</sup> es como se definió anteriormente;

25 preferentemente en la Fórmula (VI) n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10; Z<sub>1</sub> es -C(O)O-, n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>;

30 f)



(VII)

en donde

35 Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es un entero de 0 a 10; preferentemente n<sup>2a</sup> es 0 o es un entero de 1 a 6;

Z<sub>1a</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-;

$n^2$  es 0 ó 1; preferentemente  $n^2$  es 1;

$R^2$  es H o  $CH_3$ ; preferentemente  $R^2$  es  $CH_3$ ;

5

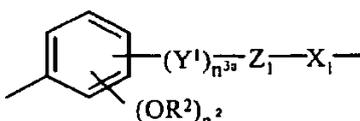
$X_1$  es  $-(CH)_n^{1a}$ - en donde  $n^{1a}$  es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde  $n$  y  $n^1$  son como se definieron anteriormente;

10

preferentemente en la Fórmula (VII)  $Y^1$  es  $-CH=CH-(CH_2)_n^{2a}$ - en donde  $n^{2a}$  es 0,  $Z_{1a}$  es  $-OC(O)-$ ,  $n^2$  es 1,  $R^2$  es  $CH_3$ ,  $X_1$  es  $-(CH)_n^{1a}$ -, en donde  $n^{1a}$  es un entero de 1 a 10;

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo  $-ONO_2$  de la Fórmula (I) se una al grupo  $X_1$ ;

g)



15

(VIII)

en donde

20

$Y^1$  es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n^{2a}$ -, o  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n^{2a}$ - en donde  $n^{2a}$  es un entero de 0 a 10; preferentemente  $n^{2a}$  es 0 o  $n^{2a}$  es un entero de 1 a 6;

$n^{3a}$  es 0 ó 1;

25

$Z_1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  o  $-\text{OC}(\text{O})-$ ;

$n^2$  es 0 ó 1; preferentemente  $n^2$  es 1;

$R^2$  es H o  $CH_3$ ; preferentemente  $R^2$  es  $CH_3$ ;

30

$X_1$  es  $-(CH)_n^{1a}$ - en donde  $n^{1a}$  es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde  $n$  y  $n^1$  son como se definieron anteriormente;

35

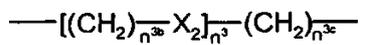
preferentemente en la Fórmula (VIII)  $n^{3a}$  es 1,  $Y^1$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n^{2a}$ - en donde  $n^2$  es 0,  $Z_1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $n^2$  es 1,  $R^2$  es  $CH_3$ ,  $X_1$  es  $-(CH)_n^{1a}$ - en donde  $n^{1a}$  es un entero de 1 a 10; o en la Fórmula (VIII)  $n^{3a}$  es 0,  $Z_1$  es  $-\text{OC}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $n^2$  es 1,

$R^2$  es  $CH_3$  y  $X_1$  es  $-(CH)_n^{1a}$ - en donde  $n^{1a}$  es un entero de 1 a 10;

40

siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo  $-ONO_2$  de la Fórmula (I) se una al grupo  $X_1$ ;

h)



(IX)

45

en donde

$X_2$  es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ;

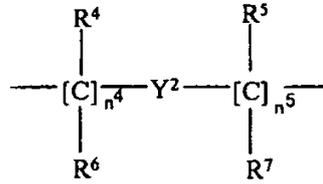
$n^3$  es un entero de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, y  $n^{3b}$  es un entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6,

50

con mayor preferencia  $n^{3b}$  es 1 ó 2;

$n^{3c}$  es un entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, con mayor preferencia  $n^{3c}$  es 2;

i)



(X)

5 en donde

$n^4$  es un número entero de 0 a 10;

$n^5$  es un número entero de 1 a 10;

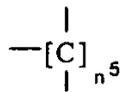
10

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  son los mismos o diferentes, y son H o

$\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo lineal o ramificado, preferentemente  $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  son H;

15

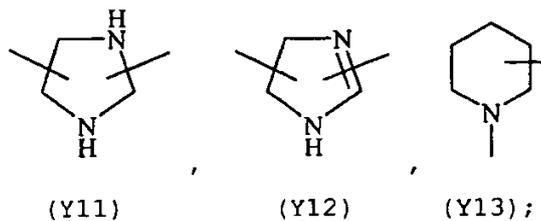
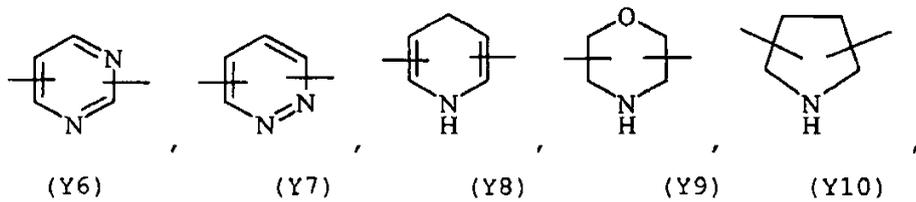
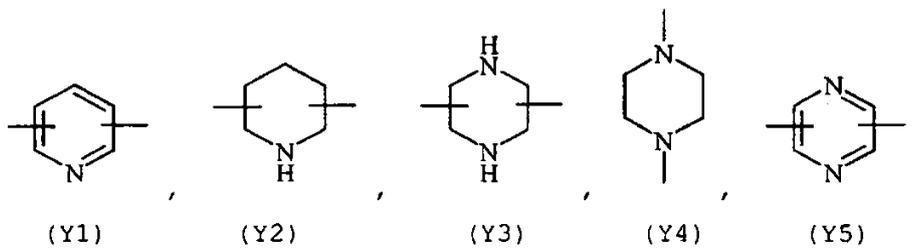
en donde el grupo  $\text{-ONO}_2$  de la Fórmula (I) se une a



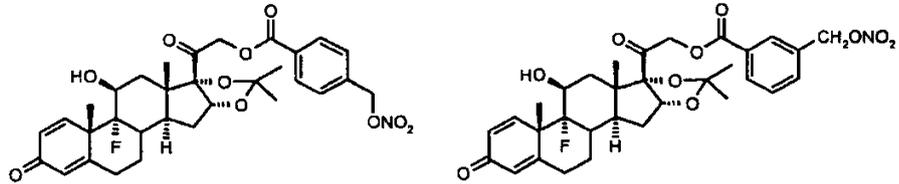
en donde  $n^5$  es como se definió anteriormente;

20  $\text{Y}^2$  es un anillo de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático heterocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,

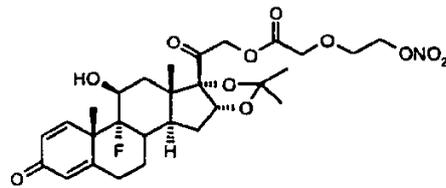
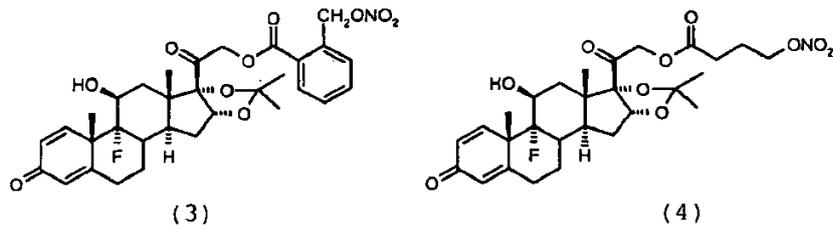
y se selecciona de



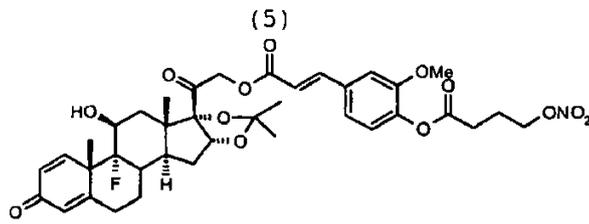
Los compuestos más preferidos de la Fórmula (I), mencionada anteriormente, que pueden usarse para tratar las enfermedades y trastornos de la piel son:



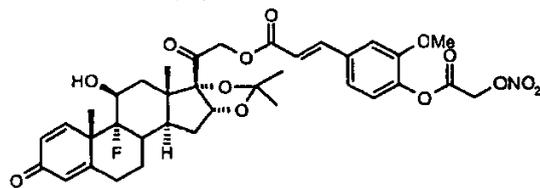
5



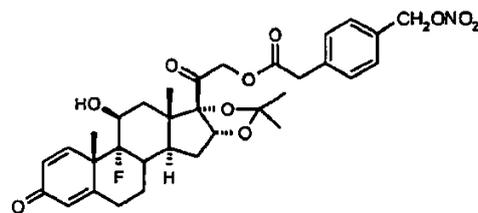
10



(6)

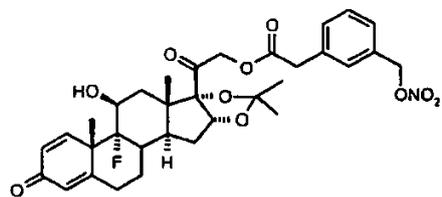


(7)

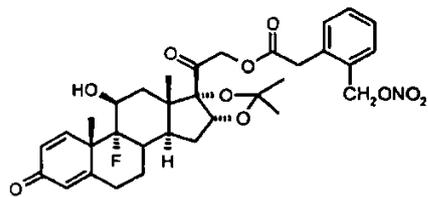


(8)

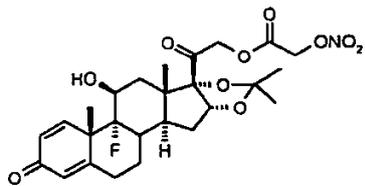
15



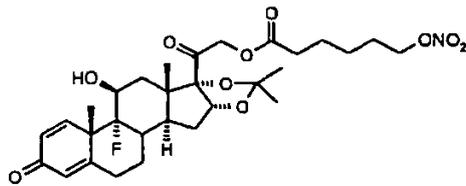
(9)



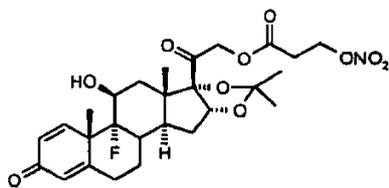
(10)



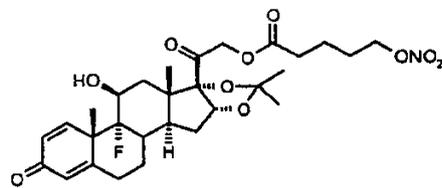
(11)



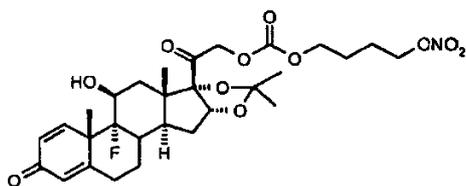
(12)



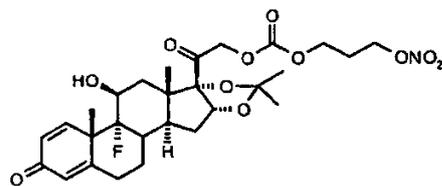
(13)



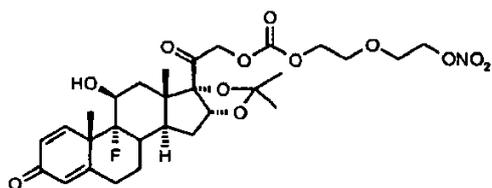
(14)



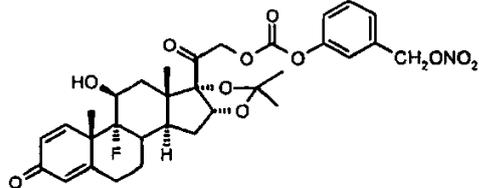
(15)



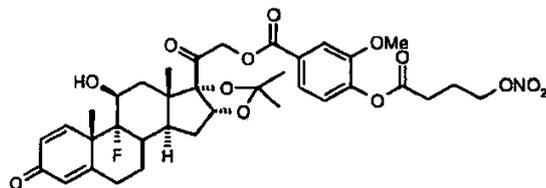
(16)



(17)



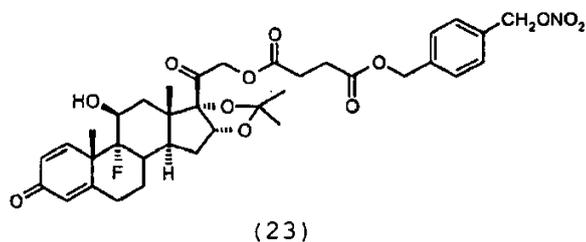
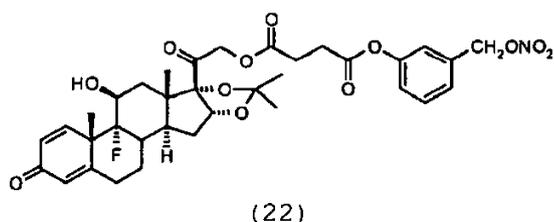
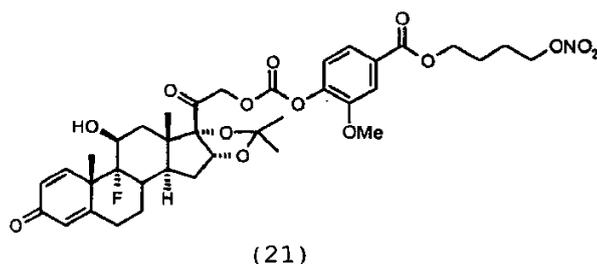
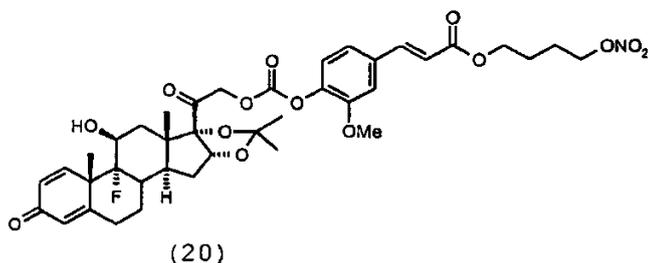
(18)



(19)

5

10



5

10 Los compuestos de la presente invención que son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel comprenden, pero sin limitarse a, dermatosis que responde a los corticoesteroides, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, inflamación, eczema, eritema, pápulas, escama, erosión, secreción, costras, prurito, psoriasis, epidermólisis bullosa, eritema, hidradenitis supurativa, verrugas, dermatitis del pañal, dermatofitosis de la ingle, liquen ruber plano, dermatitis seborreica que afecta el cuero cabelludo y otras áreas vellosas. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de la dermatosis que responde a los corticoesteroides, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, dermatitis seborreica.

15

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilenos" como se usa en la presente se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o recta de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, preferentemente con de 1 a 10 átomos de carbono tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, pentileno, n-hexileno y similares.

20

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo" como se usa en la presente se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que comprenden 1 a 10 átomos de carbono, que incluyen metilo, etil, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares.

25 El término "heterocíclico" como se usa en la presente se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros aromático o saturado, insaturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, tales como por ejemplo piridina, pirazina, pirimidina, pirrolidina, morfolina, imidazol y similares.

Esta invención incluye además las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I).

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas con bases inorgánicas, tales como los hidróxidos de sodio, potasio, calcio y aluminio, o con bases orgánicas, tales como lisina, arginina, trietilamina, dibencilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

5

Los ejemplos de ácidos orgánicos son: ácidos oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos son: ácidos nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

10

Las enfermedades o trastornos de la piel comprender, pero sin limitarse a, dermatosis que responde a los corticosteroides, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, inflamación, eczema, eritema, pápulas, escama, erosión, secreción, costras, prurito, psoriasis, epidermólisis bullosa, eritema, hidradenitis supurativa, verrugas, dermatitis del pañal, dermatofitosis de la ingle, liquen ruber plano.

15

Además dentro del alcance de la invención están las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención.

Las formas de dosificación farmacéuticas preferidas incluyen la formulación en crema, loción y pomada o las composiciones en aerosol tópicas.

20

Las formas de dosificación farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

25

La proporción del componente activo de la Fórmula (I) en la formulación tópica de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de la formulación a ser preparada pero generalmente estará dentro del orden de alrededor de 0.001-12% en peso, más preferentemente 0.001 a 10% en peso. Generalmente, sin embargo para la mayoría de los tipos de preparaciones de manera favorable la proporción usada estará dentro del orden de 0.001 a 1% en peso, más preferentemente 0.01-0.5%, y especialmente alrededor de 0.025 a 0.1%.

30

Varios ingredientes opcionales pueden además estar presentes en las formulaciones tópicas. Estos son: uno o más de varios solventes tales como varios alcoholes de cadena corta que incluyen, incluso, pero sin limitarse a, etil alcohol, propilenglicol, triacetina, hexilenglicol, y combinaciones de los mismos; agentes oclusivos adecuados que pueden estar presentes en la formulación tópica incluyen, pero sin limitarse a, vaselina, cera microcristalina, dimeticona, cera de abejas, aceite mineral, escualano, parafina líquida, mantequilla del shea, cera carnauba, SEPIGEL.RTM. (una mezcla de isoparafina/poliacrilamina- /lauret-7), y combinaciones de los mismos; surfactantes tales como, pero sin limitarse a, CETOMACROGOL.RTM. 1000, (Crodor, Inc.) monoestearato de glicerina, diestearato de glicerina, estearato de glicerilo, estearato de polioxietileno, una mezcla de estearato de glicerilo y estearato de PEG-100 (como ARLACEL 165), polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, CETETH-20.RTM., monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, y combinaciones de los mismos. Otros varios ingredientes opcionales pueden además estar presentes en la formulación tópica. Estos son portadores (tales como agua o aceite mineral), acondicionadores de la piel (tales como lanolina, glicerina, colesterol, alcohol cetosteárico, dimeticona PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400 o miristato de isopropilo), amortiguadores (tales como citrato sódico/ácido cítrico, fosfato sódico dibásico/ácido cítrico, o fosfato sódico monobásico/ácido cítrico), o conservantes (tales como imidurea, metilparabeno, o propilparabeno).

35

40

#### Parte experimental

45

#### Procedimiento de síntesis

El compuesto de la Fórmula general (I) como se definió anteriormente en donde Z es -CO- y X es como se definió anteriormente, puede obtenerse

50

1a) reaccionando un compuesto de la Fórmula (IIa), es decir, el precursor corticosteroide,



comercialmente disponibles o pueden ser sintetizados a partir del ácido hidroxilo correspondiente de la Fórmula HO-C(O)-X-OH por un proceso bien conocido en la técnica;

5 Los compuestos de la Fórmula (Ib) en donde Q es ONO<sub>2</sub> se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en donde Q es Z<sub>2</sub> por conversión al derivado nitro como se describió anteriormente en la Etapa 1b).

10 Los compuestos de la Fórmula (Ib) en donde W = -OC(O)R<sub>a</sub> y en donde R<sub>a</sub>, X y Q son como se definieron anteriormente se pueden obtener a partir de los ácidos correspondientes en donde W = -OH por reacción con un clorofornato tal como isobutilclorofornato, etilclorofornato en presencia de una base no nucleofílica tal como trietilamina en un solvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20°C y 40°C. La reacción se completó dentro de un intervalo de tiempo de 1 a 8 horas

15 Los compuestos de la Fórmula (Ib) en donde W = Cl se pueden obtener a partir de los ácidos correspondientes en donde W = -OH por reacción con un cloruro de oxalilo o tionilo, haluros de P<sup>III</sup> o P<sup>V</sup> en solventes inertes tales como tolueno, cloroforno, DMF.

El compuesto de la Fórmula general (I) como se definió anteriormente en donde Z es -C(O)O- y X es como se definió anteriormente, pueden sintetizarse

20 2a) reaccionando un compuesto de la Fórmula (IIa) mencionado anteriormente, con un compuesto de la Fórmula (Ic)



25 en donde X y Q son como se definieron anteriormente, R<sub>b</sub> es Cl, Br o R<sub>a1</sub> en donde R<sub>a1</sub> es como se definió anteriormente;

2b) cuando Q es Z<sub>2</sub>, convirtiendo el compuesto obtenido en la etapa 2a) en el derivado nitro por reacción con una fuente de nitrato como se describió anteriormente.

30 En la Etapa 2a) la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente polar/no polar aprótico tal como DMF, THF o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperaturas en el intervalo entre 0°-65°C o en un sistema de doble fase H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O a temperaturas en el intervalo entre 20°- 40°C; o en presencia de DMAP y un ácido de Lewis tal como Sc(OTf)<sub>3</sub> o Bi(OTf)<sub>3</sub> en solventes tales como DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

35 El compuesto de la Fórmula (Ic) en donde X y Q son como se definieron anteriormente y R<sub>b</sub> es Cl, Br se puede sintetizar a partir del alcohol correspondiente de la Fórmula (Id) HO-X-Q por procesos bien conocidos en la materia.

Los compuestos de la Fórmula (Ic) en donde Q es Z<sub>2</sub> se encuentran comercialmente disponibles.

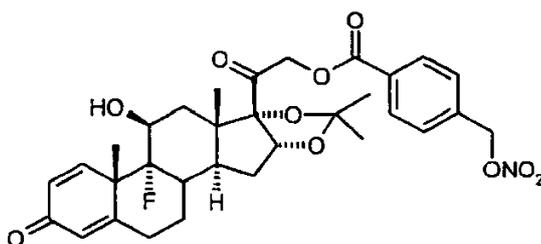
40 Los compuestos de la Fórmula (Ic) en donde Q es ONO<sub>2</sub> se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en donde Q es Z<sub>1</sub> por conversión al derivado nitro como se describió anteriormente. El compuesto de la Fórmula (Ic) R<sub>b</sub>-C(O)O-Y-Q en donde Y y Q son como se definieron anteriormente, R<sub>b</sub> es R<sub>a1</sub> y puede obtenerse reaccionando un compuesto de la Fórmula (Id) HO-X-Q, con un compuesto de la Fórmula (Ic') R<sub>b</sub>-C(O)O-Z<sub>2</sub> en donde Z<sub>2</sub> es como se definió anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente polar/no polar aprótico tal como DMF, THF o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperaturas en el intervalo entre 0°-65°C o en un sistema de doble fase H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O a temperaturas en el intervalo entre 20°- 40°C; o en presencia de DMAP y un ácido de Lewis tal como Sc(OTf)<sub>3</sub> o Bi(OTf)<sub>3</sub> en solventes tales como DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

45 Los compuestos de la Fórmula (Ic') en donde R<sub>b</sub> es R<sub>a1</sub> y Z<sub>2</sub> es como se definió anteriormente se encuentran comercialmente disponibles.

## EJEMPLOS

## Ejemplo 1

- 5 **Síntesis de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil etilidenobis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dieno-3,20-diona**



10

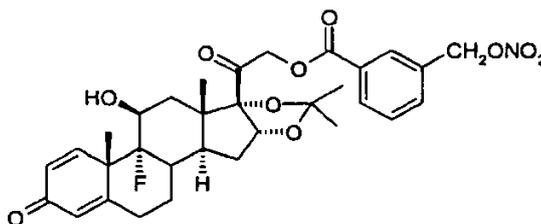
15 A una solución de acetonida de triamcinolona (2.47 g, 5.7 mmol) en diclorometano (55 ml), se añadieron ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (1.38 g, 7.0 mmol), DMAP (0.07 g, 0.54 mmol) y EDAC (1.39 g, 7.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se trató con agua, las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida, eluyente diclorometano/acetato de etilo 95/5. El producto (1.2 g) se obtuvo como un polvo blanco.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 8.05 (2H, d); 7.64 (2H, d); 7.29 (1H, d); 6.23 (1H, dd); 6.01 (1H, s); 5.68 (2H, s); 5.52 (1H, d); 5.42 (1H, d); 5.01 (1H, d); 4.86 (1H, d); 4.2 (1H, bs); 2.7-2.25 (4H, m); 2.15-1.72 (4H, m); 1.65-1.45 (5H, m); 1.36 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.87 (3H, s).

20

## Ejemplo 2

- 25 **Síntesis de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilidenobis(oxi)]-21-[1-oxo-[3-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dieno-3,20-diona**



30

- 30 **E) (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[3-(clorometil)benzoxi]]pregna-1,4-dieno-3,20-diona**

35 A una solución de acetonida de triamcinolona (1.5 g, 3.4 mmol) en diclorometano (35 ml), se añadieron ácido 3-(clorometil)benzoico (0.83 g, 4.9 mmol), DMAP (0.042 g, 0.34 mmol) y EDAC (0.84 g, 4.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto (1.86 g) se obtuvo como un polvo blanco.

40

- 40 **F) (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[3-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dieno-3,20-diona**

45 Una solución del compuesto E (1.8 g, 3.07 mmol) y nitrato de plata (1.1 g, 6.5 mol) en acetonitrilo (25 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C, en la oscuridad, por 18 horas. El precipitado (sales de plata) se filtró y el

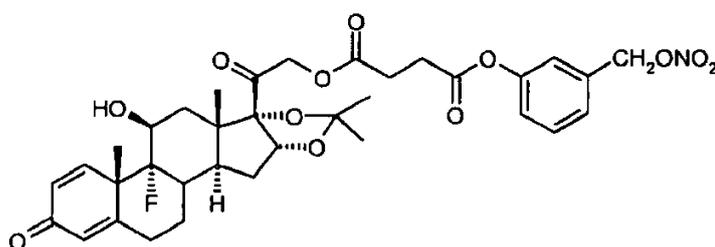
45

solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 65/35. El producto (1.3 g) se obtuvo como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 8.12 (1H, s); 8.03 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.63 (1H, t); 7.30 (1H, d); 6.23 (1H, dd); 6.01 (1H, s); 5.66 (2H, s); 5.46 (1H, bd); 5.45-5.37 (1H, m); 5.05-4.98 (1H, m); 4.86 (1H, bd); 4.22 (1H, bs); 2.72-2.29 (3H, m); 2.13-1.71 (4H, m); 1.62-1.49 (5H, m); 1.42-1.29 (4H, m); 1.2 (3H, s); 0.9 (3H, s).

### Ejemplo 3

**Síntesis de (11β,16α)-9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[1-metiletilidenobis(oxi)]pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-[3-carboxi-1-oxopropoxi]-3-(nitrooximetil)bencono]**



**G) (11β,16α)-9-Fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[1-metil etilidenobis(oxi)]pregna-1,4-dieno-3,20-diona 21-hemisuccinato**

A una solución de acetónida de triamcinolona (1.0 g, 2.3 mmol) en terc-butanol (20 ml), se añadieron anhídrido succínico (0.72 g, 7.0 mmol) y trietilamina (0.98 ml, 7.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución se trató con una solución de ácido fosfórico 2.5% y diclorometano, las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto (1.33 g) se obtuvo como un polvo blanco H) (11β,16α)-9-Fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[1-metil etilidenobis(oxi)]pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-[3-carboxi-1-oxopropoxi]-3-(nitrooximetil)bencono]

A una solución del compuesto obtenido en la Etapa G (1.23 g, 2.3 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadieron 3-(nitrooximetil)fenol (0.43 g, 2.53 mmol), DMAP (0.028 g, 0.23 mmol) y EDAC (0.56 g, 2.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se trató con agua, las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida, eluyente n-hexano/acetona 7/3. El producto (1.13 g) se obtuvo como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 7.5-7.41 (1H, m); 7.40-7.31 (1H, m); 7.30 (2H, m); 7.19-7.12 (1H, dd); 6.25-6.18 (1H, dd); 6.01 (1H, s); 5.54 (2H, s); 5.43 (1H, dd); 5.22-5.12 (1H, d); 4.85 (1H, d); 4.83-4.73 (1H, m); 4.20 (1H, bs); 2.92-2.79 (4H, m); 2.72-2.24 (4H, m); 2.15-1.72 (4H, m); 1.65-1.45 (5H, m); 1.36 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.87 (3H, s).

### Ejemplos farmacológicos

#### Ejemplo 4

**Determinación in vivo de la inhibición del edema de la oreja inducido por TPA después de la administración tópica de los compuestos de prueba.**

Los compuestos probados son:

- (11β,16α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]] pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparado como se describió en el Ejemplo 1;

- Acetonida de triamcinolona que es el compuesto de referencia para el compuesto del Ejemplo 1;

Las pruebas se realizaron de acuerdo con los métodos descritos por Carlson y otros, Agents Actions 17:197-204, 1985, y Lucas y otros, J Pharmacol Exp Ther 304:1172-1180, 2003.

Se usaron grupos de 5-9 ratones Suizos macho  $27 \pm 5$  g. La dermatitis por inflamación se indujo aplicando 2  $\mu\text{g}$ /oreja de TPA (tetradecanoilo forbol acetato) disuelto con etanol absoluto en la superficie del aspecto dorsal de las dos orejas (20  $\mu\text{l}$ /oreja).

5

15 min antes de la aplicación de TPA, los ratones recibieron en forma tópica 20  $\mu\text{l}$  de una solución de los compuestos de prueba (0.39 nM en etanol) por sitio aplicada directamente sobre la piel de la oreja izquierda y el vehículo (etanol 100%) en la oreja derecha. Los ratones tratados con vehículo-vehículo se incluyeron como grupo control negativo. Los compuestos se probaron a dosis equimoleculares. Los animales se sacrificaron a las 3h o 5h post dosis de TPA. Se perforaron secciones iguales de ambas orejas inmediatamente después y se pesaron. El porcentaje de cambio del peso de la oreja izquierda versus el peso de la oreja derecha se calculó para cada animal, y el porcentaje de inhibición de cambio del peso de los animales tratados versus el cambio del peso de los animales no tratados (control negativo) se midió. Los resultados de esta prueba se dan en la Tabla 1.

10

15 Tabla 1

Compuesto	% inhibición 3 horas post-tratamiento	% inhibición 5 horas post-tratamiento
Compuesto del Ej. 1	22.70	21.01
Acetonida de triamcinolona	14.90	12.19

### Ejemplo 5

**Efectos de los compuestos de prueba en el 12-O-tetradecanoilforbol acetato (TPA)-indujo aumento de los marcadores inflamatorios ( $\text{PGE}_2$  y  $\text{TNF-}\alpha$ ) en la oreja del ratón.**

20

Los compuestos probados son:

- 25
- (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]] pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparado como se describió en el Ejemplo 1;
  - Acetonida de triamcinolona que es el compuesto de referencia para el compuesto del Ejemplo 1;

30 Diez ratones macho Suizos se usaron para el grupo de tratamiento. 12-O-Tetradecanoilforbol acetato (2.0  $\mu\text{g}$ , TPA) disuelto en 20  $\mu\text{l}$  etanol absoluto se aplicó en 10  $\mu\text{l}$  volúmenes en las superficies interna y externa de la oreja derecha de los ratones. Una sección de la oreja derecha de los ratones se homogeneizó en 500  $\mu\text{l}$  de solución salina, y después de la centrifugación a 1,200 g por 15 min a 4°C, los niveles de  $\text{PGE}_2$  y  $\text{TNF-}\alpha$  se determinaron por radioinmunoensayo (Hoult y otros, Methods Enzymol 1994) o por inmunoensayo a tiempo resuelto (Pennanen y otros, Int J Immunopharmacol. 1995), respectivamente. Los compuestos de prueba disueltos en el vehículo se aplicaron en forma tópica 15 min antes de la administración de TPA. Los resultados se reportan en la Tabla 2.

35

Tabla 2

Compuesto	TNF $\alpha$ (pg/ml)	$\text{PGE}_2$ (ng/ml)
Vehículo + TPA	316.2 $\pm$ 35.5	97.9 $\pm$ 6.1
Compuesto del Ejemplo 1 (0.48 $\mu\text{g}$ /oreja)	149.5**149.5 $\pm$ 149.5149.5	53.253.2 $\pm$ 4.5**
Acetonida de triamcinolona (1 $\mu\text{g}$ /oreja)	158.0**158.0 $\pm$ 158.0158.0	43.043.0 $\pm$ 3.8**

Los resultados muestran media $\pm$ S.E.M. (n=10).  
\*\* P<0.01 con respecto al grupo vehículo-TPA

40

Los resultados demuestran que a dosis inferiores, el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención mostró reducción del nivel  $\text{PGE}_2$  que a dosis más altas del compuesto del arte anterior, los resultados muestran que el compuesto de la invención es más efectivo para reducir la inflamación que el compuesto parental correspondiente.

45

Sorprendentemente, los resultados muestran que el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención inhibe la liberación de  $\text{TNF-}\alpha$  en una potencia superior que el compuesto del arte anterior como se muestra en la tabla 2, por lo tanto es más efectivo para reducir los niveles de inflamación.

**Ejemplo 6****Propiedades antiinflamatorias en un modelo de dermatitis de contacto inducida por benzalconio en ratones.**

5

Los compuestos probados son:

- (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]] pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparado como se describió en el Ejemplo 1;
- Acetonida de triamcinolona que es el compuesto de referencia para el compuesto del Ejemplo 1 (compuesto de ref.);

10

15 La dermatitis de contacto irritante se indujo al aplicar 5% de cloruro de benzalconio (100  $\mu$ l por sitio, disuelto en aceite de oliva: acetona, 1:5 v/v) sobre el aspecto dorsal de las dos orejas. El diámetro de la oreja se midió como un parámetro para la formación del edema, antes y cada hora por 6 horas después de la aplicación del cloruro de benzalconio, usando un calibrador electrónico. La última medición se realizó a 8-horas después de la inducción de la dermatitis.

20 Los compuestos probados se aplicaron en forma tópica disueltos en etanol:agua estéril (1:1) y se aplicaron a un volumen final de 100  $\mu$ l, cinco minutos después que se indujo la dermatitis de contacto irritante.

El valor del edema de la oreja (orejas izquierdas) por un tiempo de 1 a 4 horas después del estímulo irritante con cloruro de benzalconio se representa en la tabla 3.

25

El compuesto de la presente invención (comp. Ej. 1) mostró un efecto dependiente de la dosis para inhibir el edema de la oreja con un perfil mejor que la acetonida de triamcinolona, principalmente en los primeros momentos.

Tabla 3

Tratamiento	Tiempo después de la aplicación del benzalconio (horas)			
	1	2	3	4
Comp. Ej. 1 0.3 nmol	0.026 $\pm$ 0.005	0.035 $\pm$ 0.008	0.053 $\pm$ 0.009	0.047 $\pm$ 0.007
Comp. Ej. 1 1 nmol	0.020 $\pm$ 0.006	0.035 $\pm$ 0.008	0.057 $\pm$ 0.011	0.065 $\pm$ 0.010
Comp. Ej. 1 3 nmol	0.018 $\pm$ 0.004	0.042 $\pm$ 0.007	0.042 $\pm$ 0.010	0.070 $\pm$ 0.007
Comp. de ref. 3 nmol	0.037 $\pm$ 0.005	0.063 $\pm$ 0.010	0.041 $\pm$ 0.018	0.068 $\pm$ 0.022
Vehículo	0.039 $\pm$ 0.007	0.052 $\pm$ 0.008	0.067 $\pm$ 0.007	0.079 $\pm$ 0.007

30

**Ejemplo 7****4- Propiedades antiinflamatorias en un modelo de microscopía intravital en ratones**

35 Los compuestos probados son:

- (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilideno bis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]] pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparado como se describió en el Ejemplo 1;
- Acetonida de triamcinolona que es el compuesto de referencia para el compuesto del Ejemplo 1;

40

45 Ratones macho C57B16 se anestesiaron por inyección intraperitoneal de una mezcla de 10 mg/kg xilazina (MTC Pharmaceuticals, Cambridge, Ontario, Canadá) y 200 mg/kg clorhidrato de ketamina (Rogar/STB, London, Ontario, Canadá). La microscopía intravital se realiza en un pliego de la piel, cuyo espesor no permite visualizar la interacción de las células leucocito/endotelio por simple transiluminación. Por lo tanto, después de la anestesia, los ratones reciben una

inyección intravenosa de un colorante fluorescente, rodamina 6G (Sigma, St. Louis, MO, USA, 0.3 mg/kg). A esta dosis, la rodamina 6G marca los leucocitos y plaquetas y se demostró que no tiene efecto sobre la cinética de los leucocitos. Después, una abdominal incisión en la línea media se realiza, desde el diafragma, extendiéndose hasta la región pélvica. La piel se separa cuidadosamente del tejido subyacente, pero sigue unida lateralmente, de modo que el suministro de sangre al pliego de la piel permanece intacto. El pliego de la piel se extenderá sobre un pedestal de visualización para exponer la microvasculatura dérmica y asegurarla a lo largo de los bordes usando 4.0 suturas. Los tejidos dérmicos expuestos se superfusionan con un tampón de bicarbonato salino pH 7.4, para evitar la deshidratación del tejido. La microcirculación se observa usando un microscopio invertido (Nikon) con una lente de objetivo X20, y la rodamina 6G permite la visualización y cuantificación del número de leucocitos rodantes y adherentes, por epi-iluminación a 510-560 nm, usando un filtro de emisión 590-nm. Una vénula sencilla no ramificada (20-40 µm de diámetro) se selecciona para el estudio. Las imágenes de la vénula seleccionada se registran por-5 min, después un período de equilibrio de 15-min y al final este intervalo de 5-min se consideró como el tiempo 0. La adherencia del leucocito se determina por reproducción del vídeo, en 100 µm de longitud del vaso (tabla 4). Un leucocito se considera adherente al endotelio si permanece estacionario por 30 s o más. El flujo de leucocitos se define como el número de leucocitos por minuto en movimiento a una velocidad menos que la de los eritrocitos, que pasaron un punto de referencia en la vénula. Los cambios en el flujo de los leucocitos rodantes se evalúan como las diferencias entre el número de leucocitos rodantes en cada intervalo y el número basal de leucocitos rodantes (tabla 5).

Los compuestos probados se aplicaron en forma tópica disueltos en etanol: agua estéril (1:1) y se aplicaron a un volumen final de 100 µl, cinco minutos después que se indujo la dermatitis de contacto irritante.

Los resultados demostraron que el compuesto de la invención mostró estadísticamente cambios significativos en el diámetro del vaso (Tabla 4), además, ambos compuestos probados redujeron estadísticamente los leucocitos rodantes (Tabla 5), un punto final de la inflamación primaria, en mayor grado que los compuestos del arte anterior.

Tabla 4: Cambios en el diámetro del vaso

Tratamiento	Área bajo la curva (cambio en el diámetro del vaso)
Vehículo	546 ± 135
Compuesto Ej. 1 (3 nmol)	114 ± 32*
Triamcinolona (3 nmol)	278 ± 78
* Estadísticamente diferente del vehículo	

Tabla 5: Leucocitos rodantes

Tratamiento	Área bajo la curva (cambio en el flujo de leucocitos rodantes)
Vehículo	941 ± 188
Compuesto Ej. 1 (3 nmol)	247 ± 35*
Triamcinolona (3 nmol)	376 ± 129*
* Estadísticamente diferente del vehículo	

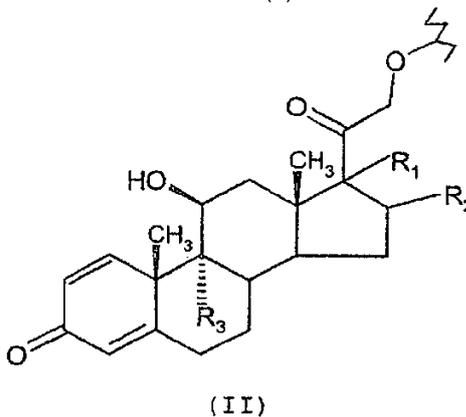
30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la Fórmula general (I)

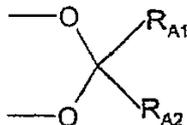
5 R-Z-X-ONO<sub>2</sub> (I)

en donde R es el residuo de corticosteroide de la Fórmula (II):



10 en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> ambos en la posición α se toman juntos y forman el grupo de la Fórmula (III)

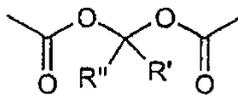


15 en donde RA<sub>1</sub> y RA<sub>2</sub> son -CH<sub>3</sub>;

20 R<sub>3</sub> es un átomo de flúor;

Z es un grupo capaz de unirse a X seleccionado del grupo que consiste de:

-C(O)-, -C(O)O- o



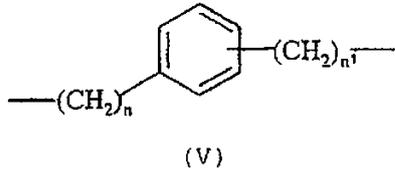
25 (IV)  
en donde R' y R'' son independientemente seleccionados de H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo lineal o ramificado;

30 X es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

a) C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilenos lineal o ramificado, estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO<sub>2</sub> o T, en donde T es -OC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub> o -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)-ONO<sub>2</sub>;

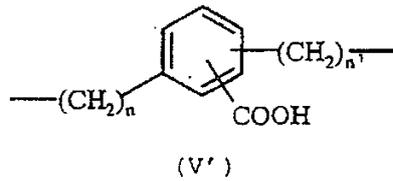
35 b) un grupo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilenos opcionalmente sustituido con un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo lineal o ramificado;

c)



d)

5

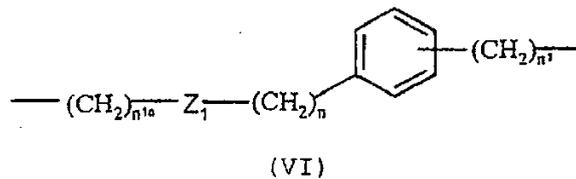


en donde n es un entero de 0 a 20;

10

n<sup>1</sup> es un número entero de 1 a 20;

e)



15

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 20;

Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-;

20

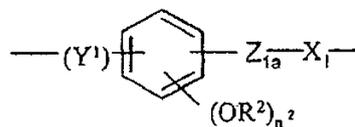
n es como se definió anteriormente;

n<sup>1</sup> es como se definió anteriormente;

25

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>1</sup></sub>-;

f)



30

en donde

Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es un entero de 0 a 10;

35

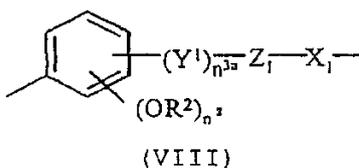
Z<sub>1a</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-;

$n^2$  es 0 ó 1;

$R^2$  es H o  $CH_3$ ;

5  $X_1$  es  $-(CH)_{n^{1a}}$ - en donde  $n^{1a}$  es como se definió anteriormente, o el radical bivalente de la Fórmula (V) en donde  $n$  y  $n^1$  son como se definieron anteriormente; siempre que en la Fórmula (VII) el grupo  $-ONO_2$  group de la Fórmula (I) esté unido al grupo  $X_1$ ;

10 g)



en donde

15  $Y^1$  es  $-CH_2-CH_2-(CH_2)_{n^{2a}}$ - o  $-CH=CH-(CH_2)_{n^{2a}}$ - en donde  $n^{2a}$  es un entero de 0 a 10;

$n^{3a}$  es 0 ó 1;

20  $Z_1$  es  $-C(O)O-$  o  $-OC(O)-$ ;

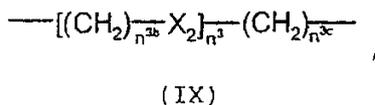
$n^2$  es 0 ó 1;

$R^2$  es H o  $CH_3$ ;

25  $X_1$  es  $-(CH)_{n^{1a}}$ - en donde  $n^{1a}$  es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde  $n$  y  $n^1$  son como se definieron anteriormente;

siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo  $-ONO_2$  de la Fórmula (I) se una al grupo  $X_1$ ;

30 h)



en donde

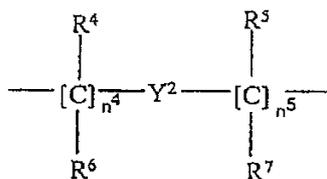
35  $X_2$  es  $-O-$  o  $-S-$ ;

$n^3$  es un número entero de 1 a 6;

40  $n^{3b}$  es un número entero de 1 a 10;

$n^{3c}$  es un número entero de 1 a 10;

i)



45

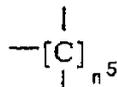
en donde

$n^4$  es un número entero de 0 a 10;

$n^5$  es un número entero de 1 a 10;

$R^4, R^5, R^6, R^7$  son los mismos o diferentes y son H o  $C_1-C_4$  alquilo lineal o ramificado;

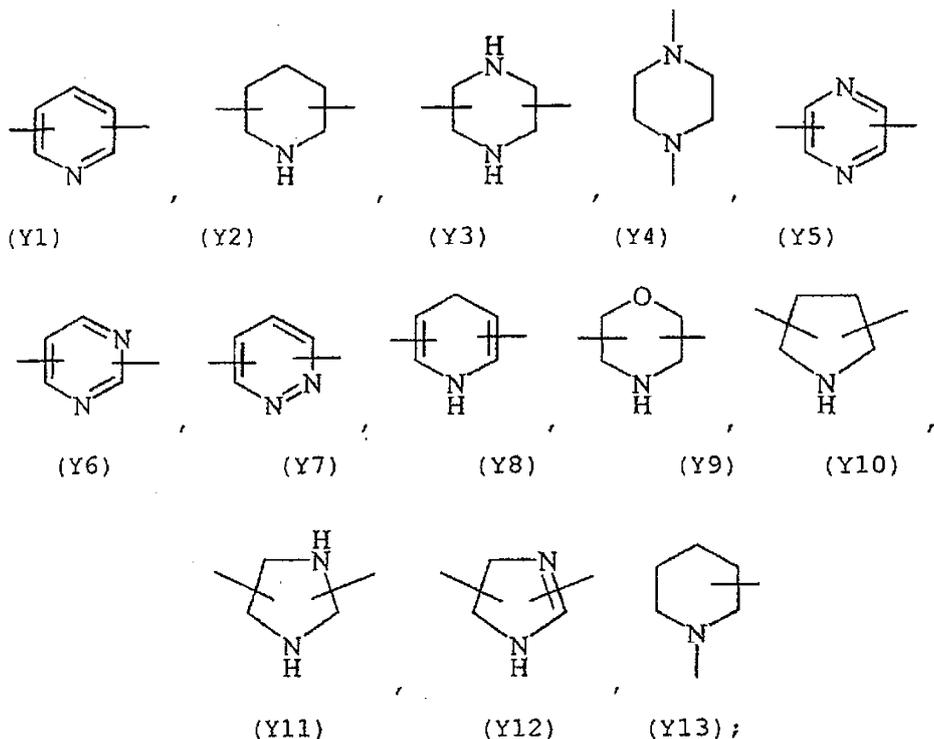
en donde el grupo  $-ONO_2$  de la Fórmula (I) se une a



en donde  $n^5$  es como se definió anteriormente;

$Y^2$  es un anillo de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático heterocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,

y se selecciona de



siempre que cuando en la Fórmula (I) Z es  $-C(O)-$  entonces X no tenga el siguiente significado:

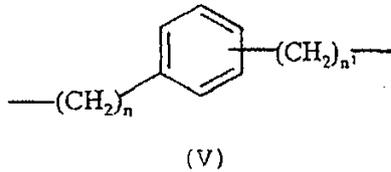
a)  $C_1-C_{20}$  alquileo lineal o ramificado estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo,  $-ONO_2$  o T, en donde T es  $-OC(O)(C_1-C_{10}$  alquil)- $ONO_2$  o  $-O(C_1-C_{10}$ alquil)- $ONO_2$ .

2. Compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Z es  $-C(O)-$  o  $-C(O)O-$ ;

X tiene los siguientes significados:

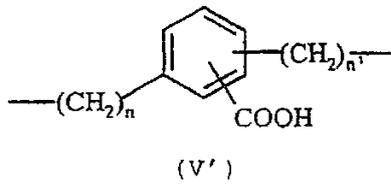
a) un  $C_1-C_{10}$  alquileo lineal o ramificado, estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo,  $-ONO_2$  o T, en donde T es  $-OC(O)(C_1-C_{10}$  alquil)- $ONO_2$  o  $-O(C_1-C_{10}$ alquil)- $ONO_2$ ;

c)



5

d)



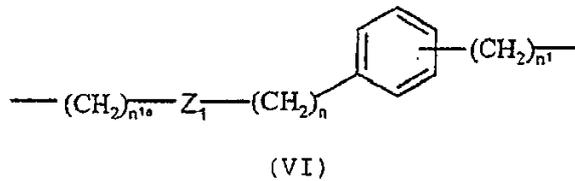
10

en donde n es un entero de 0 a 5;

n<sup>1</sup> es un número entero de 1 a 5;

15

e)



20

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-;

n es como se definió anteriormente;

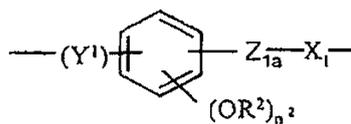
25

n<sup>1</sup> es como se definió anteriormente;

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-;

30

f)



35

en donde

Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2a</sup></sub>- en donde n<sup>2a</sup> es 0 o es un entero de 1 a 6;

Z<sub>1a</sub> es -OC(O)- o -C(O)O-;

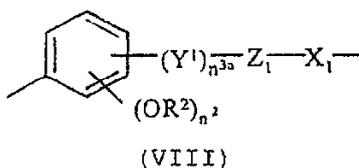
n<sup>2</sup> es 0 ó 1;

R<sup>2</sup> es H o CH<sub>3</sub>;

X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n</sub><sup>1a</sup>- en donde n<sup>1a</sup> es como se definió anteriormente, o el radical bivalentes de la Fórmula (V) en donde n y n<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente;

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

g)



en donde

Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>2a</sup>-, o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>2a</sup>- en donde n<sup>2a</sup> es 0 o n<sup>2a</sup> es un entero de 1 a 6;

n<sup>3a</sup> es 0 ó 1;

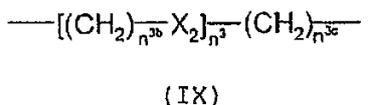
Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -OC(O)-;

n<sup>2</sup> es 0 ó 1;

R<sup>2</sup> es H o CH<sub>3</sub>;

X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n</sub><sup>1a</sup>- en donde n<sup>1a</sup>, es como se definió anteriormente, o el radical bivalente de la Fórmula (V) en donde n y n<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente; siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) esté unido al grupo X<sub>1</sub>;

h)



en donde

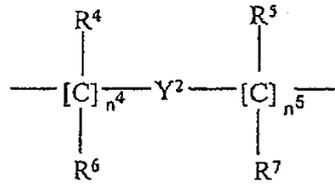
X<sub>2</sub> es -O- o -S-,

n<sup>3</sup> es un entero de 1 a 6,

n<sup>3b</sup> es un entero de 1 a 6,

n<sup>3c</sup> es un número entero de 1 a 6;

i)



(X)

en donde

5

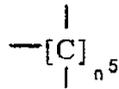
$n^4$  es un número entero de 0 a 10;

$n^5$  es un número entero de 1 a 10;

10

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  son H;

en donde el grupo  $-\text{ONO}_2$  de la Fórmula (I) se une a

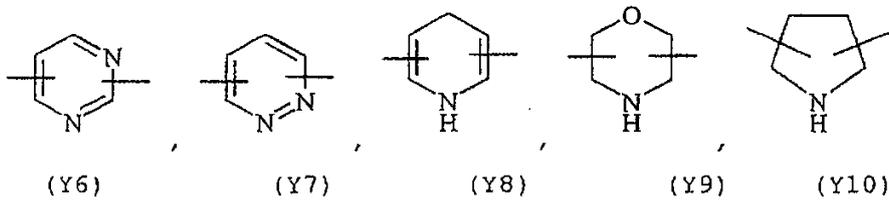
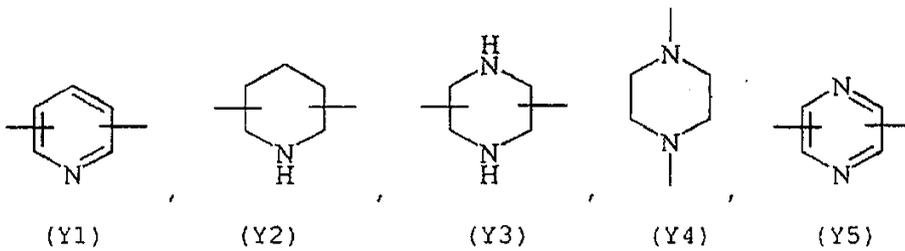


15

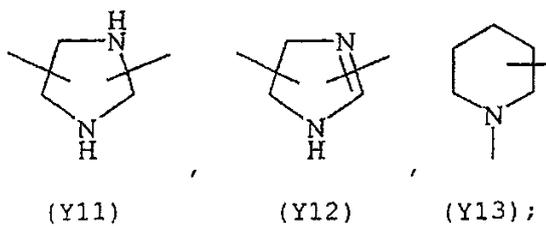
en donde  $n^5$  es como se definió anteriormente;

$\text{Y}^2$  es un anillo de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático heterocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y se selecciona de

20



25



siempre que cuando en la Fórmula (I) Z sea -C(O)-, entonces, X no tenga el siguiente significado:

5

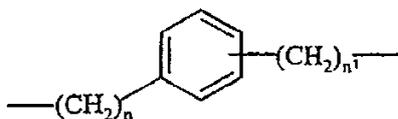
a) un C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal o ramificado, estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO<sub>2</sub> o T, en donde T es -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -ONO<sub>2</sub> o -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-ONO<sub>2</sub>

3. Compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde X tiene los siguientes significados:

10

a) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquileo lineal;

c)



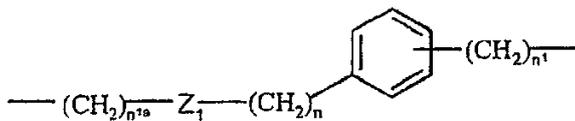
(V)

15

en donde n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

e)

20



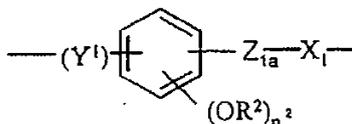
(VI)

en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10, Z<sub>1</sub> es -C(O)O- o -O(CO)-, n es 0 ó 1 y n<sup>1</sup> es 1;

25

siempre que cuando X se seleccione de los radicales bivalentes mencionados bajo c)-e), el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) está unido al grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>;

f)



(VII)

30

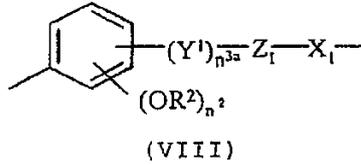
en donde

35

Y<sup>1</sup> es -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>2a</sup> en donde n<sup>2a</sup> es 0, Z<sub>1a</sub> es -OC(O)-, n<sup>2</sup> es 1, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es -(CH)<sub>n</sub><sup>1a</sup>-, en donde n<sup>1a</sup> es un entero de 1 a 10;

siempre que en la Fórmula (VII) el grupo -ONO<sub>2</sub> de la Fórmula (I) se una al grupo X<sub>1</sub>;

g)



en donde

5  $n^{3a}$  es 1,  $Y^1$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^{2a}}-$  en donde  $n^{2a}$  es 0,  $Z_1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $n^2$  es 1,  $R^2$  es  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  es  $-(\text{CH})_{n^{1a}}-$  en donde  $n^{1a}$  es un entero de 1 a 10;

10 o en la Fórmula (VIII)  $n^{3a}$  es 0,  $Z_1$  es  $-\text{OC}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $n^2$  es 1,  $R^2$  es  $\text{CH}_3$  y  $X_1$  es  $-(\text{CH})_{n^{1a}}-$  en donde  $n^{1a}$  es un entero de 1 a 10;

siempre que en la Fórmula (VIII) el grupo  $-\text{ONO}_2$  de la Fórmula (I) se una al grupo  $X_1$ ;

h)



en donde

20  $X_2$  es  $-\text{O}-$ ;

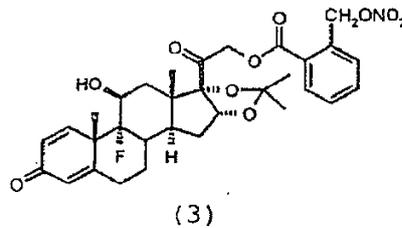
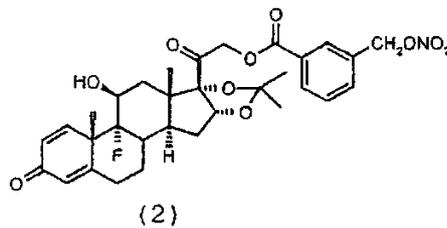
$n^3$  es un número entero de 1 a 4;

25  $n^{3b}$  es 1;

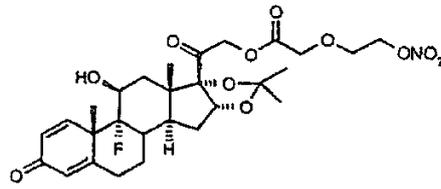
$n^{3c}$  es 2;

siempre que cuando en la Fórmula (I) Z sea  $-\text{C}(\text{O})-$ , entonces, X no sea  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  alquileo lineal.

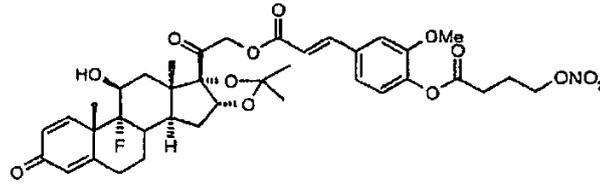
30 4. Compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionados del siguiente grupo:



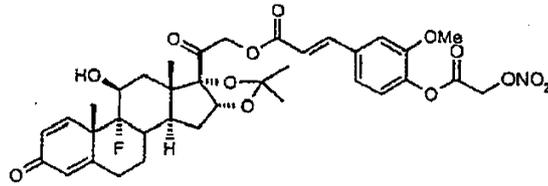
35



(5)

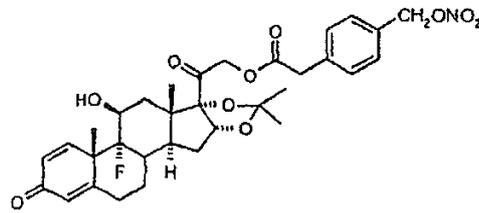


(6)

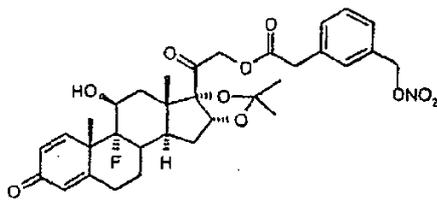


(7)

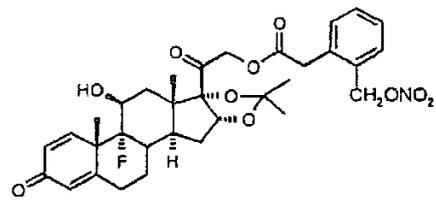
5



(8)

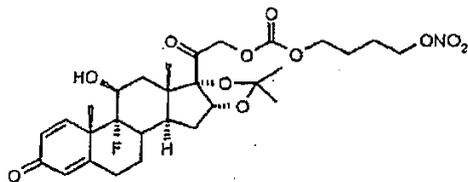


(9)

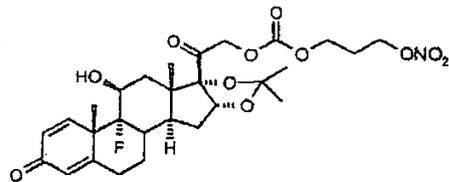


(10)

10



(15)

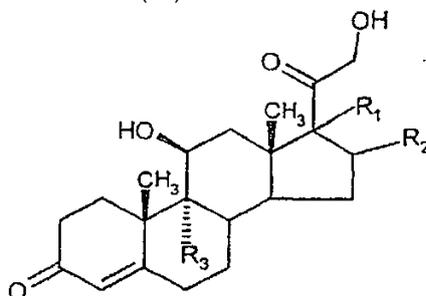


(16)



- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
5. Compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metiletilidenobis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]] pregna-1,4-dieno-3,20-diona.
  6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamentos.
  7. Uso de los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de fármacos para tratar dermatosis que responde a los corticoesteroides, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, soriasis, dermatitis seborreica.
  8. Uso de los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de fármacos para tratar enfermedades o trastornos de la piel que comprenden eczema, eritema, pápulas, escama, erosión, secreción, costras, prurito, inflamación, epidermolisis bullosa, eritema, verrugas, dermatitis del pañal, dermatofitosis de la ingle, liquen ruber plano.
  9. Uso del compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 5 para la preparación de fármacos para tratar dermatosis que responde a los corticoesteroides, inflamación, eczema, eritema, pápulas, escama, erosión, secreción, costras, prurito, epidermolisis bullosa, eritema, verrugas, dermatitis del pañal, dermatofitosis de la ingle, liquen ruber plano, dermatitis seborreica.
  10. Uso del compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 5 para la preparación de fármacos para tratar la dermatitis atópica.
  11. Uso del compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 5 para la preparación de fármacos para tratar la dermatitis de contacto.
  12. Uso del compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 5 para la preparación de fármacos para tratar la soriasis.
  13. Formulación farmacéutica tópica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
  14. Formulaciones farmacéuticas tópicas de acuerdo con la reivindicación 13 seleccionadas del grupo que comprenden formulaciones en cremas, lociones, pomada o composiciones de aerosol tópico.
  15. Formulación farmacéutica tópica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
  16. Formulaciones farmacéuticas tópicas de acuerdo con la reivindicación 15 seleccionadas del grupo que comprenden formulaciones en cremas, lociones, pomada o composiciones de aerosol tópico.
  17. Proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 1 en donde Z es -CO- que comprende:

1a) reaccionar un compuesto de la Fórmula (IIa)

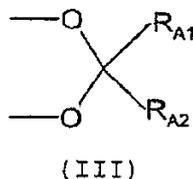


(IIa)

45

en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando se toman juntos son el grupo de la Fórmula (III)



en donde  $R_{A1}$  y  $R_{A2}$  son  $CH_3$ ;

5

$R_1$  y  $R_2$  se unen a los átomos de carbono en 16 y 17 de la estructura esteroide en posición  $\alpha$ ;

$R_3$  es un átomo de flúor;

10

con un compuesto de la Fórmula (Ib)



15

en donde

W es -OH, Cl, o  $-OC(O)R_a$  en donde  $R_a$  es in  $C_1-C_5$  alquilo lineal o ramificado o  $R_a$  es  $R_{a1}$  seleccionado del grupo que consiste de: pentafluorfenoxi, 4-nitrofenoxi o succimidiniloxi;

20

X es como se describió en la reivindicación 1

Q es  $-ONO_2$  o  $Z_2$  en donde  $Z_2$  se selecciona del grupo que consiste de: un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilo o un grupo tosilo, en presencia de un agente de condensación, y

25

1b) cuando Q es  $Z_2$ , convirtiendo el compuesto obtenido en la etapa a) en un derivado nitro por la reacción con una fuente de nitrato.

18.

Proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde cuando W es -OH en la Etapa 1a) el agente de condensación es seleccionado del grupo que comprende dicitohexilcarbodiimida, clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y un catalizador, N,N-dimetilamino piridina o N,N'-carbonildiimidazol.

30

19.

Proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde cuando W es  $-OC(O)R_a$  en la Etapa 1a) el agente de condensación es un catalizador seleccionado del grupo que comprende: N,N-dimetilamino piridina y un ácido de Lewis seleccionado de  $Sc(OTf)_3$  o  $Bi(OTf)_3$ .

35

20.

Proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde cuando W es Cl y Q es  $Z_2$ , en la Etapa 1a) el agente de condensación es una base orgánica seleccionada del grupo que comprende: N,N-dimetilamino piridina, trietilamina o piridina.

40

21.

Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 en donde la Etapa 1a) se lleva a cabo en un solvente orgánico adecuado seleccionado de N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano o un hidrocarburo alifático polihalogenado, a una temperatura de  $-20^\circ C$  y  $40^\circ C$ .

45

22.

Proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde en la Etapa 1b) la fuente de nitrato es seleccionada del grupo que comprende: nitrato de plata, nitrato de litio, nitrato sódico, nitrato, potásico, nitrato magnésico, nitrato cálcico, nitrato de hierro, nitrato de zinc o nitrato de tetraalquilamonio.

50

23.

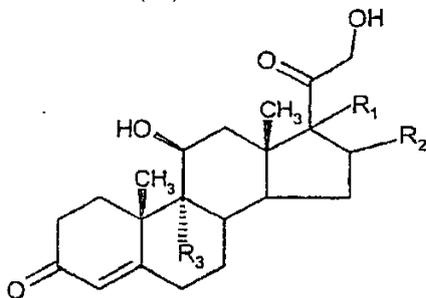
Proceso de acuerdo con la reivindicaciones 17 y 22 en donde la Etapa 1b) se lleva a cabo en la oscuridad, en un solvente seleccionado del grupo que comprende: acetonitrilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, acetato de etilo o N,N'-dimetilformamida, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del solvente.

55

24.

Proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 1 en donde Z es  $-C(O)O-$  que comprende:

2a) reaccionar un compuesto de la Fórmula (IIa)

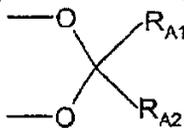


(IIa)

en donde

5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando se toman juntos son el grupo de la Fórmula (III)



(III)

en donde R<sub>A1</sub> y R<sub>A2</sub> son CH<sub>3</sub>;

10

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se unen a los átomos de carbono en 16 y 17 de la estructura esteroide en posición α;

R<sub>3</sub> es un átomo de flúor;

15

con un compuesto de la Fórmula (Ic)



20

en donde Q es -ONO<sub>2</sub> o Z<sub>2</sub> en donde Z<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de: un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilo o un grupo tosilo;

R<sub>b</sub> es Cl, Br o R<sub>A1</sub> en donde R<sub>A1</sub> se selecciona del grupo que consiste de: pentafluorfenoxi, 4-nitrofenoxi o succimidiniloxi; X es como se definió en la reivindicación 1

25

2b) cuando Q es Z<sub>2</sub>, convirtiendo el compuesto obtenido en la etapa 2a ) en el derivado nitro por la reacción con una fuente de nitrato.

30

**25.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la Etapa 2a) se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente polar/no polar aprótico seleccionada del grupo que comprende:

N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano o un hidrocarburo alifático polihalogenado, a temperaturas en el intervalo entre 0°-65°C.

35

**26.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la Etapa 2a) se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica en un sistema de doble fase H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O a temperaturas en el intervalo entre 20°- 40°C.

40

**27.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la Etapa 2a) se lleva a cabo en presencia de N,N'-dimetilamino piridina y un ácido de Lewis seleccionado de Sc(OTf)<sub>3</sub> o Bi(OTf)<sub>3</sub>, en un solvente seleccionado de N,N'-dimetilformamida o un hidrocarburo alifático polihalogenado.

- 28.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 24 en donde en la Etapa 2b) la fuente de nitrato es seleccionada del grupo que comprende: nitrato de plata, nitrato de litio, nitrato sódico, nitrato de potasio, nitrato magnésico, nitrato cálcico, nitrato de hierro, nitrato de zinc o nitrato de tetraalquilamonio.
- 5 **29.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 24 y 28 en donde la etapa 2b) se lleva a cabo en la oscuridad, en un solvente seleccionado del grupo que comprende: acetonitrilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, acetato de etilo o N,N'-dimetilformamida, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del solvente.