

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 821**

51 Int. Cl.:

C07J 3/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

C07D 239/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2004 E 04763226 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1644398**

54 Título: **Compuesto glucocorticosteroide específico que tiene actividad anti-inflamatoria**

30 Prioridad:

11.07.2003 GB 0316290

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2013

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;
JOHN, MATTHEW, PETER y
NEEDHAM, DEBORAH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 821 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

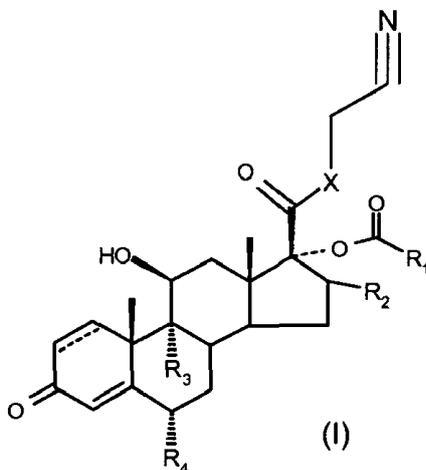
Compuesto glucocorticoesteroide específico que tiene actividad anti-inflamatoria.

La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas de receptor de glucocorticoides de la serie del androstano y a procesos para su preparación. La presente invención se refiere, también, a formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y a los usos terapéuticos de los mismos, particularmente para el tratamiento de estados inflamatorios y alérgicos.

Los glucocorticoesteroides que tienen propiedades anti-inflamatorias son conocidos y ampliamente usados en el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como asma y rinitis. Por eso, varios glucocorticoesteroides se describen en WO02/00679, GB1514476, US3856828, WO89/03390, GB2079755, GB2137206, GB1384372 y Ueno H et al., "Synthesis and evaluation of anti-inflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" J Med Chem, American Chemical Society Vol 34, 1 August 1991, n° 8, pág. 2468-2473.

Sin embargo, los autores de la invención han identificado una nueva serie de glucocorticoesteroides.

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



15 en la que

X representa O ó S;

20 R₁ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilmetilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales, opcionalmente, puede ser sustituido por uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa arilo, 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo,

3-difluorometiltiofenilo y 4-cianofenilo, heteroarilo; 5-cloro-4-metoxitiofen-3-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-4-ilo,

5-trifluorometilfuran-2-ilo, 5-metilsulfonil-tiofen-2-ilo,

5-metiltio-tiofen-2-ilo o 5-etil-isoxazol-3-ilo;

R₂ representa hidrógeno, metilo, que puede estar tanto en configuración α como β, o metileno;

25 R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;

y --- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal fisiológicamente aceptable o

30 un solvato de la misma.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Las referencias en lo sucesivo en la presente memoria a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto los compuestos de fórmula (I) como las sales y solvatos de los mismos.

Se comprenderá que la invención incluye dentro de su alcance todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

- 5 Preferiblemente, la estereoquímica absoluta será como se muestra en la representación de los compuestos de fórmula (I).

Preferiblemente, X representa O.

Ejemplos preferidos de grupos alquilo C₁₋₆ que pueden representar R₁ incluyen 2,2-dimetil-propilo.

- 10 Ejemplos preferidos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ que pueden representar R₁ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y derivados sustituidos tal como metilciclopropilo (p. ej., 1-metilciclopropilo), diclorodimetilciclopropilo (p. ej., 2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilo) y tetrametilciclopropilo (p. ej., 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo).

Ejemplos preferidos de grupos cicloalquilmetilo C₃₋₈ que pueden representar R₁ incluyen ciclopentilmetilo.

- 15 Ejemplos preferidos de grupos cicloalqueno C₃₋₈ que pueden representar R₁ incluyen grupos alqueno que contienen 1 o más dobles enlaces (sin ser grupos aromáticos) tal como ciclohexeno, p. ej., ciclohexen-2,3-ilo.

En algunas realizaciones se prefiere que R₁ represente un grupo arilo sustituido.

Ejemplos preferidos de grupos heteroarilo que R₁ puede representar incluyen quinolin-2-ilo.

- 20 Los autores de la invención prefieren que R₁ represente cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo y/o halógenos. Particularmente, los autores de la invención prefieren que R₁ represente cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo y/o cloro.

Los grupos más preferidos que pueden representar el R₁ incluyen tetrametilciclopropilo, diclorodimetilciclopropilo, ciclohexilo, y ciclopentilmetilo, especialmente 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y 2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilo, lo más especialmente 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

Los autores de la invención prefieren que R₂ represente metilo, especialmente metilo en la configuración α.

- 25 Compuestos de fórmula (I) en los que R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno represente hidrógeno, metilo, flúor, o cloro, particularmente se prefieren hidrógeno o flúor. Especialmente preferidos son los compuestos en los que tanto R₃ como R₄ son flúor.

Preferiblemente,  representa un doble enlace.

- 30 Debe comprenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos incluyen:

Éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

- 35 Éster S-cianometílico del ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

Éster S-cianometílico del ácido 17α-(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

- 40 Éster cianometílico del ácido 17α-(ciclohexilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;

Éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-(2,6-difluorobenzoil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;

Éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17α-(4-metoxibenzoil)oxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;

- Éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 5 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 10 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 15 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 20 Éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico.
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androst-4-en-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 25 Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- 30 Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico; y
- 35 Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Particularmente preferidos son los compuestos:
- Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- 40 Éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 45 Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometilitio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;

- 5 Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;

Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

- 10 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico; y

- 15 Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Especialmente preferidos son:

Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

- 20 Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico; y

Los compuestos de la fórmula (I) tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, en particular por administración tópica, que se demuestra, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoide y para desencadenar una respuesta a través de ese receptor. Por tanto, los compuestos de la fórmula (I) son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

- 25

Los ejemplos de estados de enfermedad en los que pueden tener utilidad los compuestos de la invención incluyen enfermedades cutáneas tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; estados inflamatorios de la nariz, garganta o pulmones, tales como asma (incluidas las reacciones asmáticas inducidas por un alérgeno), rinitis (incluida la fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis; afecciones inflamatorias del intestino, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

- 30

Los compuestos de la invención también pueden tener utilidad en el tratamiento de la conjuntiva y de conjuntivitis.

Los expertos en la técnica entenderán que en la presente memoria la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis y al tratamiento de las afecciones establecidas.

- 35 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en la medicina humana o en veterinaria, en particular como agentes anti-inflamatorios y anti-alérgicos.

Así, se proporciona, como un aspecto adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable para uso en medicina humana o en veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con estados inflamatorios y/o alérgicos.

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

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con un estado inflamatorio y/o alérgico, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable.

- 45

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para la administración en cualquier forma conveniente, y por lo tanto la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que

comprenden un compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable en mezcla, si se desea, con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Además, se proporciona un procedimiento para preparar tales composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular, por ejemplo, para la administración por vía oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente para administración local.

La expresión administración local, tal como se emplea en la presente memoria, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparaciones para administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para suministro a través de parches transdérmicos, 10 polvos, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o bien gotas (por ejemplo, gotas oculares o nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos o pastillas masticables o para chupar (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o bien liposomas o preparaciones por microencapsulación.

Las pomadas, cremas y geles se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Así, por ejemplo, tales bases incluyen, por ejemplo, 15 agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y los agentes gelificantes que se pueden utilizar dependiendo de la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de 20 glicerilo y/o agentes emulsionantes no-iónicos.

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

Los polvos para aplicación externa se pueden formar con ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, 25 talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o varios agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Las composiciones de pulverización se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser tanto una 30 suspensión como una solución, y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, en particular hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de ambos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo etanol.

35 Ventajosamente, las formulaciones de la invención pueden estar tamponadas mediante la adición de agentes tampón adecuados.

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del 40 compuesto de fórmula (I). Como alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones para administración local de acuerdo con la invención depende del tipo exacto de formulación que haya que preparar, pero generalmente estará en el intervalo de 0.001 a 10% en peso. Generalmente, sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones, 45 ventajosamente, la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1% y preferiblemente de 0,01 a 0.5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,1 a 5%.

Las formulaciones de aerosol están dispuestas preferiblemente de manera que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contiene entre 20 µg-2000 µg, preferiblemente aproximadamente 20 µg-500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede realizarse una vez al día o bien varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, al día, 50 administrando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total en el caso de un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg-10 mg, preferiblemente de 200 µg-2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida entregada a través de cápsulas y cartuchos en un inhalador o un insuflador será, generalmente, el doble de la que se suministra con las formulaciones en aerosol.

Las preparaciones tópicas se pueden administrar a través de una o más aplicaciones diarias en la zona afectada; sobre zonas de piel se pueden emplear ventajosamente vendajes oclusivos. Se puede conseguir un suministro continuo o prolongado por medio de un sistema de depósito adhesivo.

5 Para la administración por vía interna, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular, por ejemplo, de manera convencional para la administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que típicamente contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes, sales tamponadoras, agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado. No obstante, se prefieren formas unitarias de dosificación tal como se describe más adelante.

Las formas preferidas de preparación para administración interna son formas unitarias de dosificación, es decir, comprimidos y cápsulas. Tales formas unitarias de dosificación contienen desde 0,1 mg a 20 mg preferiblemente desde 2,5 a 10 mg de los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en general mediante administración por vía interna en casos en los que esté indicada la terapia adreno-cortical sistémica.

En términos generales, las preparaciones para administración interna pueden contener desde 0,05 a 10% de ingrediente activo dependiente del tipo de preparación involucrado. La dosis diaria puede variar desde 0,1 mg hasta 60 mg, por ejemplo, 5-30 mg, dependiendo del estado del sujeto tratado, y la duración deseada del tratamiento.

20 Pueden resultar ventajosas formulaciones revestidas para liberación lenta o entérica, en particular para el tratamiento de trastornos inflamatorios intestinales.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con, o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo seleccionados entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de receptor β_2 -adrenérgico, agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivíricos) o antihistamínicos. En un aspecto adicional, la invención proporciona así una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado del mismo fisiológicamente funcional, farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, seleccionados entre un agente antiinflamatorio (por ejemplo, otro corticosteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, un agonista del β_2 -adrenorreceptor, un agente antiinfeccioso (p. ej., un antibiótico o un antivírico) o una antihistamina. Combinaciones preferidas son las que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un agonista de receptor β_2 -adrenérgico, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Son combinaciones preferidas las que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

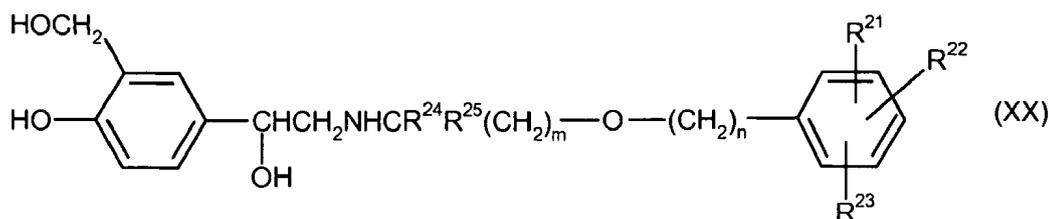
35 Será evidente para una persona especialista en la técnica que, cuando sea apropiado, el otro o los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición con ácido), o bien profármacos, o ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos podrán usarse en forma ópticamente pura.

40 Particularmente, se prefiere una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agonista del β_2 -adrenorreceptor.

Los ejemplos de agonistas de receptor adrenérgico β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma de racemato o de un sólo enantiómero, por ejemplo el enantiómero *R*), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sus sales, por ejemplo, la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas β_2 -adrenorreceptores de acción prolongada, especialmente aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un período de 24 horas, como salmeterol o formoterol.

Agonistas preferidos del β_2 -adrenorreceptor de acción prolongada incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/4219 y WO03/042160.

50 Los agonistas del β_2 -adrenorreceptor de acción prolongada especialmente preferidos incluyen los compuestos de fórmula (XX):



o una de sus sales o solvatos, en donde:

m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 3 a 11,

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

R²¹ es -XSO₂NR²⁶R²⁷ en donde X es -(CH₂)_p- o bien alquenileno C₂₋₆;

R²⁶ y R²⁷ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(O)NR²⁸R²⁹, fenilo, y fenil(alquilo C₁₋₄),

10 o R²⁶ y R²⁷, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo que contiene 5-, 6- ó 7- miembros, y R²⁶ y R²⁷ son cada uno de ellos opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -CO₂R²⁸, -SO₂NR²⁸R²⁹, -CONR²⁸R²⁹, -NR²⁸C(O)R²⁹, o un anillo heterocíclico de 5-, 6- ó 7- miembros;

R²⁸ y R²⁹ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

15 cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y fenil(alquilo C₁₋₄); y

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

R²² y R²³ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, fenilo, y haloalquilo C₁₋₆; y

20 R²⁴ y R²⁵ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R²⁴ y R²⁵ no sea mayor de 4.

Los agonistas del β₂-adrenorreceptor de acción prolongada especialmente preferidos son:

3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)bencensulfonamida;

3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil)bencensulfonamida;

4-((1R)-2-[[6-[[2-((2,6-diclorobencil)oxi)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol

25 4-((1R)-2-[[6-[[4-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol;

N-[2-hidroxil-5-[[1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2-((2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida, y

N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil-prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-ílico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, ésteres de beclometasona (p.ej., el éster 17-propionato o el éster 17-21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (p.ej., el éster furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16α,17-[[R)-ciclohexilmetil]bis(oxi)]-11β,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-

dien-17 β -carbotioico, más preferiblemente éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

Compuestos no esteroideos con agonismo glucocorticoide que pueden poseer selectividad para transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los cubiertos por las siguientes patentes: WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277.

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

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (p. ej., teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de las PDE3/PDE4), antagonistas de leukotrieno, inhibidores de la síntesis de leukotrieno (p. ej., montelukast), inhibidores iNOS, inhibidores de la triptasa y de la elastasa, antagonistas de la beta-2-integrina y agonistas del receptor adenosina o antagonistas (p. ej., agonistas de la adenosina 2a), antagonistas de la citocina (p. ej., antagonistas de la quimiocina, tal como un antagonista de CCR3) o inhibidores de síntesis de la citocina, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Otros agonistas adecuados del β_2 -adrenorreceptor incluyen salmeterol (por ejemplo, como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales. Un iNOS (inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa) es preferible para la administración por vía oral. Los inhibidores de iNOS adecuados incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO02/26722.

Tiene un interés particular el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que sean sólo inhibidores de la PDE4, no un compuesto que inhiba otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, además de inhibir la PDE4.

Los compuestos de interés incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. Además, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas, que se describe en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que se describen se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia.

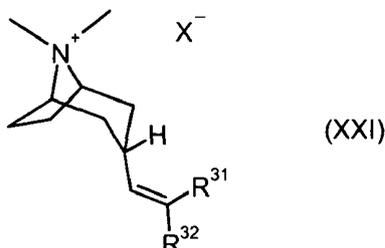
AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. *et al.* 15^o EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edimburgo) 1998, Res. P.98; referencia CAS n^o 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Génova) 1998] 1998, 12 (Supl. 28: Res. P2393); roflumilast (referencia CAS N^o 162401-32-3) y una ftalazinona (WO99/47505, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina que se está desarrollando en Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o bien T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

Otros compuestos de interés están divulgados en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd).

Son agentes anticolinérgicos adecuados aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o bien pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ilustrativos para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en la forma del bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, como el hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que está divulgado en el documento WO01/04118. Los compuestos ilustrativos para administración por vía oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o bien CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro comercializado con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre de Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o bien CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre de Spasmomen), cloruro de

trospro (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o bien CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre de Vesicare).

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



5

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

R³¹ y R³² se seleccionan, de manera independiente, del grupo consistente en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

10

X⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo N. X⁻ puede ser pero sin limitarse únicamente a ello, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencen-sulfonato y toluen-sulfonato,

que incluye, por ejemplo:

15

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

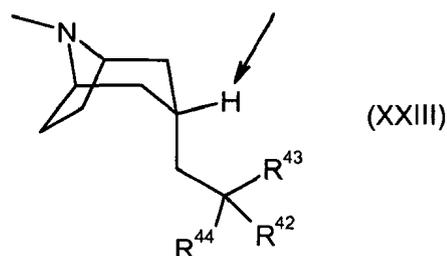
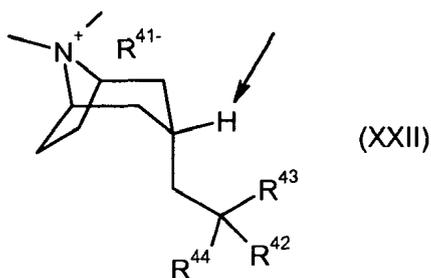
4-metilbencensulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

20

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmulas (XXII) ó (XXIII), que están divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 60/511009:



en donde:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

25

R⁴¹ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R⁴¹ puede ser, pero sin quedar limitado a éstos, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencensulfonato y toluensulfonato;

30

R⁴² y R⁴³ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena recta o ramificada (que preferentemente tienen de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R^{44} se selecciona del grupo consistente en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{12}), heterocicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_7), arilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_6)-arilo, alquil (C_1-C_6)-heteroarilo, $-OR^{45}$, $-CH_2OR^{45}$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2O(CO)R^{46}$, $-CO_2R^{47}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$, $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$, $-CON(R^{47})(R^{48})$, $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$, $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$, $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$, $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$;

R^{45} se selecciona entre el grupo consistente en alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-arilo, alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;

10 R^{46} se selecciona entre el grupo consistente en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{12}), heterocicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_7), arilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_6)-arilo, alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;

R^{47} y R^{48} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{12}), heterocicloalquilo (C_3-C_7), alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquilo (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_7), alquilo (C_1-C_6)-arilo, y alquilo (C_1-C_6)-heteroarilo.

que incluye, por ejemplo:

15 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;

(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

20 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;

N-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

25 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;

30 Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencensulfonamida;

[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o

Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

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

Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o

Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas del receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para uso en seres humanos.

- 5 Los antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas, por ejemplo difenilhidramina, pirlamina, clemastina, clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina y cetirizina.

Los ejemplos de antihistamínicos preferidos incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.

- 10 Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un inhibidor de PDE4.

- 15 La invención proporciona, por ello, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un agonista β_2 -adrenorreceptor.

La invención proporciona, por ello, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un anticolinérgico.

- 20 La invención proporciona, por ello, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un antihistamínico.

La invención proporciona, por ello, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un inhibidor PDE4 y un agonista β_2 -adrenorreceptor.

- 25 La invención proporciona, por ello, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un anticolinérgico y un inhibidor PDE-4.

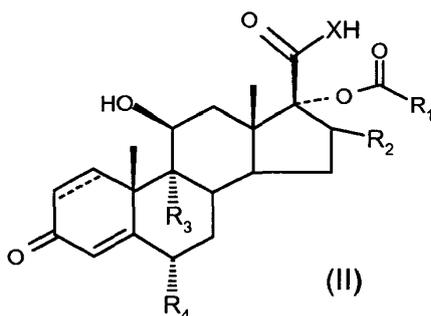
- 30 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables representan un aspecto adicional de la invención.

- 35 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien de manera secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales de tales combinaciones pueden ser administrados simultáneamente en una combinación farmacéutica combinada. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) y los solvatos de los mismos pueden prepararse por la metodología que se describe a continuación en la presente memoria, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) y los solvatos de los mismos pueden prepararse por la metodología que se describe a continuación, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico (X=O) o un ácido carbotoico (X=S) de fórmula (II)



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y ----- son como se ha definido anteriormente.

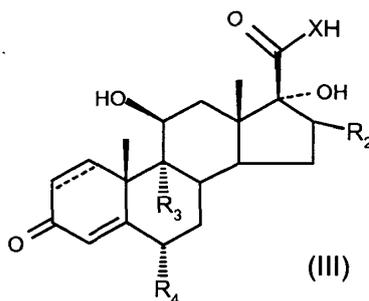
con un compuesto de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ en la que L representa un grupo saliente.

- 5 En este proceso el compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ en la que L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo tosililo o mesilo o similar, en condiciones estándar. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico polar inerte, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio y bicarbonato sódico.

Compuestos de fórmula (II) pueden emplearse convenientemente como sales cuando tales sales pueden ser preparadas en forma cristalina, o como solvatos.

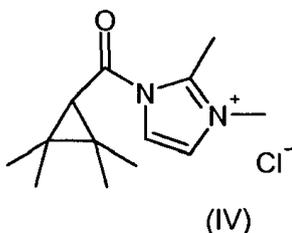
- 10 Compuestos de fórmula $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ son o conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos.

Compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados a partir del correspondiente 17α -hidroxil-derivado de fórmula (III):



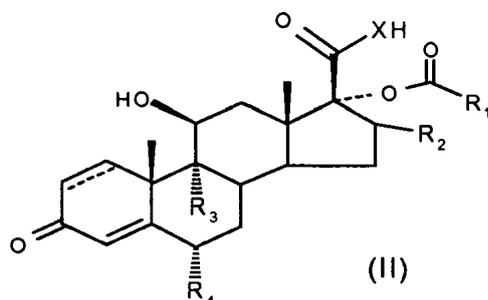
en el que R_2 , R_3 , R_4 , X y ----- son como se ha definido anteriormente.

- 15 usando por ejemplo la metodología descrita por G. H. Phillipps *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, (1994), **37**, 3717-3729. La etapa comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación a éster tal como un compuesto de fórmula $R_1\text{COOH}$ o un derivado activado del mismo, por ejemplo, un éster, anhídrido o haluro activado del mismo, especialmente un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido en presencia de una base moderada por ejemplo trietilamina. Ésteres de imidazolio pueden ofrecer alternativas convenientes al cloruro de ácido en esta reacción. Por ejemplo, el éster 1,2-dimetil-1*H*-imidazolio (IV) representa un
- 20 conveniente derivado activado cristalino del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico.

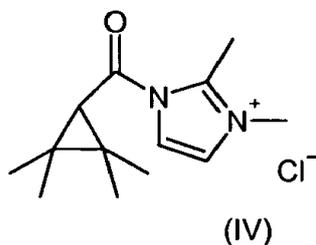


- 25 Generalmente, el cloruro de ácido u otro derivado activado de ácido carboxílico se emplearía en una cantidad al menos 2 veces molar respecto al compuesto de fórmula (III). El segundo mol de cloruro de ácido tiende a reaccionar con el resto de ácido carboxílico/carbotioico en el compuesto de fórmula (III) y necesitaría ser retirado por reacción con una amina tal como dietilamina o 1-metilpiperazina..

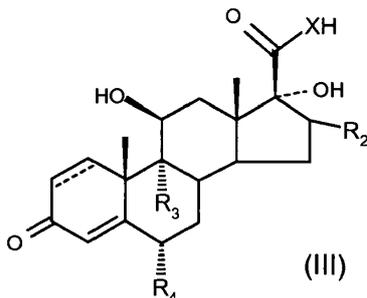
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II)



- 5 en donde R₁ representa 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilo y R₂, R₃, R₄, X y son como las anteriormente definidas, cuyo procedimiento comprende la reacción del éster 1,2-dimetil-1*H*-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



con el correspondiente 17α-hidroxil-derivado de fórmula (III)



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

Los siguientes compuestos de fórmula (II) son nuevos y forman un aspecto de la invención:

- Ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- 15 Ácido 6α,9α-difluoro-17α-(2,6-difluorobenzoil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- Ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17α-(4-metoxibenzoil)oxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- Ácido 17α-(4-cianobenzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- Ácido 6α,9α-difluoro-17α-(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- 20 Ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17α-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- Ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;
- Ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico;

Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

5 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,

10 Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,

Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,

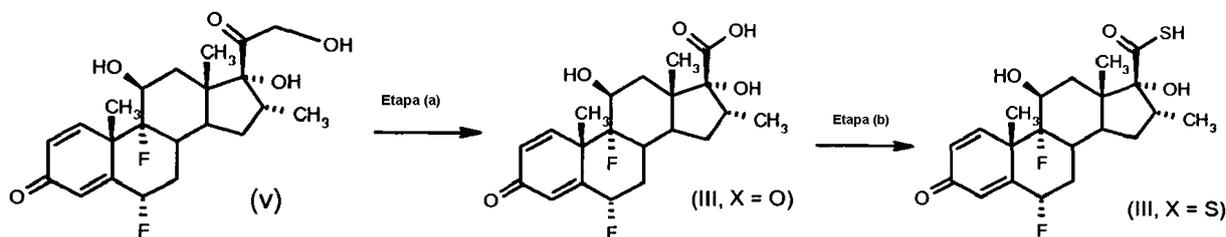
Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,

15 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico, y

6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico.

El compuesto de fórmula (IV), cloruro de 3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-imidazol-3-ilo es nuevo y forma un aspecto de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (III) pueden también prepararse por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



25 La etapa (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (V) para dar el ácido carboxílico (III, X = O);

Preferiblemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de dietilenglicol. Por ejemplo, para realzar el rendimiento y la producción los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y más preferiblemente son agua o tetrahidrofurano, especialmente agua y tetrahidrofurano como disolvente. Dioxano y dimetiléter de dietilenglicol son también disolventes preferidos que pueden, opcionalmente (y preferiblemente), ser empleados junto con agua. Preferiblemente, el disolvente estará presente en una cantidad entre 3 y 10 volúmenes respecto a la cantidad de material de partida (1 peso), más preferiblemente entre 4 y 6 vol, especialmente 5 vol. Preferiblemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares respecto a la cantidad de material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa al 50 % peso/peso de ácido peryódico, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad entre 1,1 y 10 pesos respecto a la cantidad de material de partida (1 peso), más preferiblemente entre 1,1 y 3 pesos, especialmente 3 pesos. Preferiblemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente químico oxidante. Más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o ácido yódico o una sal del mismo. Lo más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato sódico, especialmente ácido peryódico. Alternativamente (o además), se comprenderá que la etapa de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo, una que utilice aire y/u oxígeno. Si la reacción de oxidación utiliza aire y/u oxígeno, el disolvente usado en dicha reacción será preferiblemente metanol. Preferiblemente, la etapa (a) estará involucrada incubando los reactivos a temperatura ambiente o a pequeño calentamiento, digamos alrededor de 25 °C durante, por ejemplo, 2 horas. El compuesto de fórmula (III, X=O) puede ser aislado por recristalización en el seno de la mezcla de reacción añadiendo un antidisolvente. Un adecuado

antidisolvente del compuesto de fórmula (III, X=O) es agua. Sorprendentemente, los autores de la invención han descubierto que es muy deseable controlar las condiciones bajo las cuales el compuesto de fórmula (III, X=O) se hace precipitar por adición de un antidisolvente, por ejemplo agua. Cuando la recristalización se realiza usando agua helada (por ejemplo, mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5 °C) aunque pueden esperarse mejores propiedades antidisolvente los autores de la invención han encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se parece a un gel blando y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitado por la teoría los autores de la invención creen que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado dentro del retículo del cristal. Por el contrario, si se usan condiciones de alrededor de 10 °C o más (por ejemplo, alrededor de temperatura ambiente) se produce un producto granulado de una consistencia arenosa que se filtra muy fácilmente. Bajo estas condiciones, la cristalización comienza típicamente después de aproximadamente 1 hora y termina típicamente en unas pocas horas (por ejemplo, 2 horas). Sin estar limitado por la teoría los autores de la invención creen que este producto granular contiene poco o ningún disolvente solvatado dentro del retículo del cristal.

La etapa (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para transformar el ácido carboxílico (III, X = O) en ácido carbotioico (III, X = S) usando, por ejemplo, gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.

Solvatos de compuestos de fórmula (I) que no son fisiológicamente aceptables pueden ser útiles como intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) o solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables.

Compuestos de fórmula (I) y/o sales o solvatos de los mismos demuestran agonismo del receptor glucocorticoide.

Compuestos de fórmula (I) y/o sales o solvatos de los mismos pueden demostrar buenas propiedades antiinflamatorias, con un predecible comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. También pueden tener un atractivo perfil de efecto secundario demostrado, por ejemplo, al incrementar la selectividad del receptor glucocorticoide sobre el receptor de la progesterona y/o una selectividad incrementada para la transrepresión mediada por un receptor glucocorticoide sobre la transactivación y que serán probablemente compatibles con un régimen conveniente de tratamiento en pacientes humanos.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplos

Generalidades

La purificación cromatográfica se realizó usando cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados Bond Elut, disponibles comercialmente de Varian o mediante cromatografía instantánea en columnas de sílice pre-empaquetada Biotage. Estos cartuchos se acondicionaron previamente con diclorometano antes de usar. La LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) se realizó en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm DI (diám. interior)) eluyendo con 0,1 % HCO₂H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y 0,05 % HCO₂H y 5 % de agua en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min 0 % B, 0,7-4,2 min 100 % B, 4,2-5,3 min 0 % B, 5,3-5,5 min 0 % B a un caudal de 3 ml/min. Se registraron los espectros de masas mediante un espectrómetro Fisons VG Platform usando modos de electropulverización positivo y negativo (ES+vo y ES-vo). Los espectros de ¹H NMR se obtuvieron en CDCl₃ en un espectrómetro Bruker DPX 400 funcionando a 400,13 MHz y 9,4 Tesla usando como patrón interno la señal del disolvente protonado residual 7,25 ppm.

Intermedios

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

Cloruro de oxalilo (3 ml, 34,9 mmol) se añadió a una solución agitada y enfriada (con hielo) de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboxílico (2,48 g, 17,45 mmol) en diclorometano seco (70 ml) conteniendo dietilformamida (2 gotas) y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el cloruro de ácido residual se redisolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió a una solución agitada y enfriada (con hielo) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (G. H. Phillipps *et al.*, (1994) Journal of Medicinal Chemistry, **37**, 3717-3729) (3 g, 7,27 mmol) en diclorometano (120 ml) conteniendo trietilamina (2,03 ml, 14,5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 1,5 h se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso (150 ml), de ácido hidroclicórico 1 M (150 ml) y salmuera (150 ml) y se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El sólido residual se disolvió en dioxano (140 ml) y se añadió 1-metilpiperazina (3,23 ml, 29,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se añadió entonces lentamente a una mezcla enérgicamente agitada de ácido hidroclicórico 2 M (200 ml) y hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (300 ml) y el extracto se lavó con agua y se secó a través una frita hidrófoba y se evaporó. Este material se disolvió en dioxano (80 ml) y se trató de nuevo con 1-metilpiperazina (3,23 ml) durante 20 h. La mezcla se añadió entonces lentamente a una mezcla enérgicamente agitada de ácido hidroclicórico 2 M (200 ml) y hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con

diclorometano (300 ml) y el extracto se lavó con agua y se secó a través una frita hidrófoba y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en un cartucho Biotage de 90 g usando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano:acetato de etilo (3:1) produjo el compuesto del título (1,33 g): Tiempo de retención por LCMS, 3,99 min.

5 Intermedio 2: Ácido 17 α -(4-[(Dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico;

Cloruro de 4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil (134 mg) se añadió a una solución agitada de Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (200 mg) en piridina (8 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 h. Con más cloruro de Ácido (134 mg) la mezcla se agitó durante unas 2 h adicionales. Después, se añadió HCl 6 M (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M (30 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco: Tiempo de retención por LCMS, 4,26 min.

Intermedio 3: Ácido 17 α -(5-Cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 2. Tiempo de retención por LCMS, 4,06 min.

15 Intermedio 4: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Preparado a partir de Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico (G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,59 min.

20 Intermedio 5: Ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Cloruro de ciclohexancarboxilato 0,081-, 0,6 mmol) se añadió a una solución agitada y enfriada (con hielo) de Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) en piridina (3 ml) y la mezcla se agitó 2 h y después se vertió en HCl 2 M. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con HCl 2 M y salmuera y se evaporaron para dar el compuesto del título (296 mg): Tiempo de retención por LCMS, 3,67 min.

Intermedio 6: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,45 min.

30 Intermedio 7: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,38 min.

Intermedio 8: Ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

35 Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,36 min.

Intermedio 9: Ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,65 min.

40 Intermedio 10: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,46 min.

Intermedio 11: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,38 min.

45 Intermedio 12: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo- 17 α -(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,46 min.

Intermedio 13: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,61 min.

5 Intermedio 14: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,28 min.

Intermedio 15: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

10 Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,69 min.

Intermedio 16: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico:

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,45 min.

15 Intermedio 17: Ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado a partir de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico (G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, **37**, 3717-3729) y cloruro de 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonilo usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,75 min.

20 Intermedio 18: Ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 5. Tiempo de retención por LCMS, 3,59 min.

Intermedio 19: Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

25 Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,58 min.

Intermedio 20: Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 4,10 4.19 min.

30 Intermedio 21: Ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 4,17 min.

Intermedio 22: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 4,10 min.

35 Intermedio 23: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 4,45 min.

Intermedio 24: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzol)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

40 Preparado usando métodos similares al descrito para el Intermedio 1. Tiempo de retención por LCMS, 4,23 min.

Intermedio 25: Cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-imidazol-3-io

Cloruro de oxalilo (360 ml, 4,1 mol) se añadió a lo largo de 65 min a una solución agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (600 g, 4,2 mol) en diclorometano (3,6 l) a 34°C. La solución se calentó después a reflujo durante 30 min y después se enfrió a 5°C. Una solución de 1,2-dimetilimidazol (490 g, 5,1 mol) en diclorometano (1,2 l) se añadió a lo largo de 45 min manteniendo la temperatura interna a alrededor de 5°C. La suspensión resultante se calentó entonces a 18°C y se añadió acetona (4,8 l) a lo largo de 45 minutos manteniendo la temperatura interna a alrededor de 18°C. La suspensión se enfrió a 5°C a lo largo de unos 30 minutos, se agitó a 5°C durante 30 minutos y después se filtró. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetona:diclorometano (3:1, 3x1.2 l), se succionó en seco y después se secó en una estufa de vacío a 25-30 °C durante 10 horas para dar el Intermedio 25 en forma de un sólido de color blanco (890 g) mediante ¹H NMR: δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8,45 (d, J 2,4Hz, 1H), 8,11 (d, J 2,4Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplos

Ejemplo 1: Éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico

Bromoacetnitrilo (0,042 ml, 0,6 mmol) se añadió a una solución agitada y enfriada (con hielo) de Intermedio 1 (120 mg, 0,22 mmol) y hidrogenocarbonato sódico (21 mg, 0,245 mmol) en DMF (3 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió dietilamina (0,03 ml, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min cuando se añadieron HCl 2 M (4 ml) y después agua (5 ml) y diclorometano (5 ml). La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso (5 ml) y salmuera (5 ml) y se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó hasta sequedad. La purificación en un cartucho Bon Elut usando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano:acetato de etilo 3:1 dio el compuesto del título (86 mg): Tiempo de retención por LCMS, 3,82 minutos, *m/z* 576 MH⁺

Ejemplo 2: Éster S-cianometílico del ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

EL Ejemplo 2 se preparó a partir del Intermedio 2 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,62 minutos, *m/z* 691 MH⁺

Ejemplo 3: Éster S-cianometílico del ácido 17α-(5-Cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

El Ejemplo 3 se preparó a partir de Intermedio 3 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,58 minutos, *m/z* 626/628 MH⁺

Ejemplo de referencia 4: Éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-difluorobenzoil)oxi androsta-1,4-dien-17β-carboxílico

Método A

Bromoacetnitrilo (0,229 ml, 3,29 mmol) se añadió a una solución agitada y enfriada (con hielo) de Intermedio 4 (634 mg, 1,22 mmol) y carbonato sódico (1,29 g, 12,2 mmol) en DMF (15 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más carbonato sódico (258 g) y la mezcla se agitó durante 18 horas más. Se añadió HCl 2 M (20 ml) gota a gota seguido de agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron hasta sequedad. La purificación en un cartucho Bon Elut usando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano:acetato de etilo 3:1 dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (485 mg): Tiempo de retención por LCMS, 3,79 minutos, *m/z* 560 MH⁺

Método B:

Ácido 6α,9α-difluoro-11β,17α-dihidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico (490 g, 1,2 mol) y el Intermedio 25 (790 g, 3,1 mol) se sometieron a suspensión en 3-pentanona (7,3 l). A la suspensión agitada se añadió a lo largo de unos 10 minutos una solución de 1,2-dimetilimidazol (120 g, 1,2 mol) en agua (730 ml) manteniendo la temperatura interna a alrededor de 19°C. Después de 35 min, se añadió 1-metilpiperazina (230 ml, 2,1 mol) a lo largo de unos 10 min manteniendo la temperatura interna a alrededor de 19 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y después se lavó secuencialmente con HCl 2 M (290 ml) y agua (290 ml). Diisopropiltilamina (430 ml, 2,5 mol) y bromoacetnitrilo (120 ml, 1,7 mol) se añadieron secuencialmente a la solución y la mezcla se calentó a 53°C durante 13 horas. La solución se enfrió a 34°C y se añadió 1-metilpiperazina (105 ml). La mezcla se agitó a alrededor de 34°C durante una hora más, se enfrió a 25°C y se lavó secuencialmente con HCl 2 M (290 ml), agua (290 ml), solución de carbonato de potasio al 2% (290 ml) y agua (290 ml). La solución orgánica se concentró a 3,9 l mediante destilación atmosférica, se enfrió a 75°C y se sembró con cristales del Ejemplo 4. Se añadió 2,2,4-trimetilpentano (6,83 l) a lo largo de 3 horas a 75°C y la suspensión se enfrió después hasta 10°C a lo largo de unas

2 horas, se agitó durante unos 30 min adicionales y después se filtró. El producto se lavó con 3-pentanona:2,2,4-trimetilpentano (1:3, 3 x 1 l), se succionó en seco y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 12 horas para dar el Ejemplo 4 en forma de un sólido de color blanco (640 g) idéntico al material obtenido usando el Método A.

5 Ejemplo 5: Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 5 se preparó a partir de Intermedio 5 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,65 minutos, m/z 546 MH⁺

10 Ejemplo 6: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoi)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 6 se preparó a partir de Intermedio 6 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,48 min, m/z 576 MH⁺

Ejemplo 7: Éster cianometílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoi)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

15 El Ejemplo 7 se preparó a partir de Intermedio 7 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,53 min, m/z 570 MH⁺

Ejemplo 8: Éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoi)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

20 El Ejemplo 8 se preparó a partir de Intermedio 8 usando un método similar al descrito por el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,44 min, m/z 565 MH⁺

Ejemplo 9: Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 9 se preparó a partir de Intermedio 9 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,69 min, m/z 546 MH⁺

25 Ejemplo 10: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 10 se preparó a partir de Intermedio 10 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,60 min, m/z 534 MH⁺

30 Ejemplo 11: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 11 se preparó a partir de Intermedio 11 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,50 min, m/z 589 MH⁺

Ejemplo 12: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

35 El Ejemplo 12 se preparó a partir de Intermedio 12 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,61 min, m/z 591 MH⁺

Ejemplo 13: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

40 El Ejemplo 13 se preparó a partir de Intermedio 13 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,72 min, m/z 598 MH⁺

Ejemplo 14: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 14 se preparó a partir de Intermedio 14 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,29 min, m/z 624 MH⁺

45 Ejemplo 15: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carboxílico

El Ejemplo 15 se preparó a partir de Intermedio 15 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,64 min, m/z 592 MH⁺

Ejemplo 16: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

5 El Ejemplo 16 se preparó a partir de Intermedio 16 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,44 min, m/z 559 MH⁺

Ejemplo 17: Éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

10 El Ejemplo 17 se preparó a partir de Intermedio 17 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,77 min, m/z 542 MH⁺

Ejemplo 18: Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androst-4-en-17 β -carboxílico

15 Una solución del Ejemplo 4 (1,8 g, 3,2 mmol) y catalizador de Wilkinson (0,5 g, 0,54 mmol) en una mezcla 2:1 de tolueno y acetato de etilo (130 ml) se hidrogenó durante 5 días. Un lote adicional de catalizador (0,5 g) se añadió después de 1 día. La solución se evaporó y el residuo se cromatógrafió en un cartucho de sílice de 100 g usando primeramente un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 0-30 % a lo largo de 15 min y después ciclohexano:acetato de etilo 30 % durante 10min. Las fracciones pertinentes se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg). Tiempo de retención por LCMS, 3,73 min, m/z 579 MH

20 Ejemplo 19: Éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 19 se preparó a partir de Intermedio 18 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,57 minutos, m/z 610, 612 MH⁺

25 Ejemplo 20: Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

El Ejemplo 20 se preparó a partir de Intermedio 19 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4. Tiempo de retención por LCMS, 3,62 min, m/z 600, 602, 604 MH⁺

Ejemplo 21: Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

30 El Ejemplo 21 se preparó a partir de Intermedio 20 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,58 minutos, m/z 616, 618, 620 MH⁺

Ejemplo 22: Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

35 El Ejemplo 22 se preparó a partir de Intermedio 21 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,60 min, m/z 562 MH⁺

Ejemplo 23: Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

El Ejemplo 23 se preparó a partir de Intermedio 22 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,30 min, m/z 640 MH⁺

40 Ejemplo 24: Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

El Ejemplo 24 se preparó a partir de Intermedio 23 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,60 min, m/z 614 MH⁺

45 Ejemplo 25: Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoi)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

El Ejemplo 25 se preparó a partir de Intermedio 24 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 1. Tiempo de retención por LCMS, 3,65 min, m/z 638 MH⁺

Actividad farmacológica

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

5 El ensayo funcional basado en el descrito por K.P. Ray et al., Biochem J. (1997), **328**, 707-715 proporciona una medida de actividad transrepresiva de un agonista glucocorticoide. Células A549 transfectadas de forma estable con un gen informador conteniendo elementos de respuesta NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) se trataron con compuestos del ensayo en dosis apropiadas durante 1 hora a 37°C. Las células son entonces estimuladas con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, en cuyo momento la cantidad de fosfatasa alcalina producida se mide mediante un ensayo colorimétrico estándar. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de EC₅₀.

10 Los valores de EC₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 1 a 25 fueron < 10 nM.

Los valores de EC₅₀ < 1 nM se observaron en los Ejemplos 1 a 11, 14 a 22, y 25

Los valores de EC₅₀ ≤ 0,1 nM se observaron en los Ejemplos 4, 8, 15 y 20

15 El ensayo funcional basado en lo descrito por R.J.H. Austin et al., Eur Resp J. (2002), **20**,1386-1392 mide la capacidad de los compuestos para transactivar directamente la expresión del gen. Las células A549 transfectadas de forma estable con un gen informador que contiene la región de respuesta glucocorticoide de la repetición de terminal larga del virus de tumores de mama de ratón (MMTV-LTR) acoplado a renilla luciferasa se trataron con compuestos de ensayo a dosis apropiadas durante 6 horas a 37°C. La cantidad de actividad de luciferasa presente dentro de las células se determina entonces midiendo la luz emitida después de la incubación con un sustrato adecuado. Se construyeron curvas dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de EC₅₀ y a partir de ellos se calcularon las máximas respuestas respecto a dexametasona (100 %).

20

Compuestos de los Ejemplos 1 a 25 mostraron respuestas máximas de <35% en este ensayo.

Compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 9 a 11, 13 y 15 a 25 mostraron respuestas máximas de <20 % en este ensayo.

Compuestos de los Ejemplos 2 y 4 mostraron respuestas máximas de <5% en este ensayo.

25 Ensayo de la actividad del receptor de progesterona

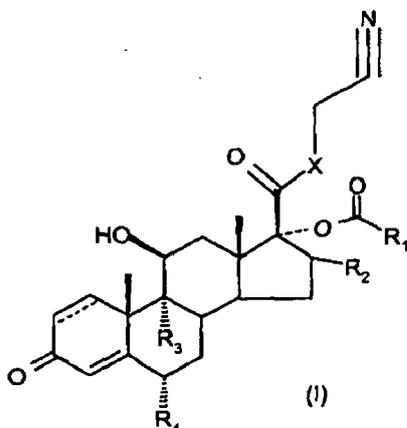
30 La estirpe celular del cáncer de mama humana T47D se ha informado que actúa regulando la fosfatasa alcalina endógena en respuesta a progestinas (Di Lorenzo et al., Cancer Research (1991) **51**, 4470-4475. Las células T47D se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 1x10⁵ células por pocillo y se dejaron crecer durante la noche a 37°C. Los esteroides se disolvieron en DMSO, se añadieron a las células (concentración final de DMSO del 0,7%), y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las células se lavaron después con PBS y se lisaron con tampón RIPA (1% IGEPAL, 0,5% de desoxicolato sódico, 0,1% de SDS en solución salina tamponada con fosfato). La actividad de la fosfatasa alcalina se midió espectrofotométricamente (405 nm) usando p-nitrofenilfosfato (1,5 mg/ml) como un sustrato disuelto en dietanolamina 1M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM. Se construyeron curvas dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de EC₅₀.

35 Los valores de EC₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 4, 5, 8, 11, 18, 20, 23, 24 y 25 en este ensayo fueron >100nM

40 A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende(n)", se entenderá que implican la inclusión de una entidad completa mencionada, o etapa o grupo de entidades completas, sin la exclusión de cualquier otra entidad completa, o etapa o grupo de entidades completas o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 X representa O ó S;

R₁ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilmetilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa arilo, 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo, 4-cianofenilo, heteroarilo, 5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-4-ilo, 5-trifluorometilfuran-2-ilo, 5-metilsulfonil-tiofen-2-ilo, 5-metiltio-tiofen-2-ilo ó 5-etil-isoxazol-3-ilo;

R₂ representa hidrógeno, metilo, que puede estar tanto en configuración α como β, o metileno;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno, independientemente, representa hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;

y $\text{---}\text{---}\text{---}$ representa un enlace sencillo o uno doble;
o una sal o solvato del mismo fisiológicamente aceptable.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que X representa O.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo o cloro.

4 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

20 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₂ representa metilo en configuración α.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que tanto R₃ como R₄ son flúor.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que $\text{=}\text{=}\text{=}\text{=}\text{=}$ representa un doble enlace.

25 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es:

Éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

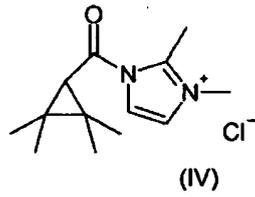
Éster S-cianometílico del ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

30 Éster S-cianometílico del ácido 17α-(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico;

- Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 5 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 10 Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 15 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 20 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 25 Éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-4-en-17 β -carboxílico;
- 30 Éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster *S*-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- 35 Éster *S*-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Éster *S*-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- 40 Éster *S*-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico; o
- Éster *S*-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, que es:
- 45 Éster *S*-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

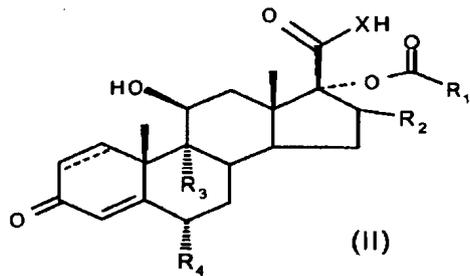
- Éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 5 Éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 10 Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 15 Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 20 Éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico; o
- Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, que es:
- 25 Éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.
11. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable para uso en veterinaria o en la medicina humana.
- 30 12. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable, para uso en el tratamiento de pacientes con estados inflamatorios y/o alérgicos.
13. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable según se define en la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de pacientes con eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito, reacciones de hipersensibilidad, asma, rinitis, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y conjuntivitis.
- 35 14. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable según se ha definido en la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de pacientes con dermatitis alérgica.
15. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable según se ha definido en la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de pacientes con asma.
- 40 16. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable según se ha definido en la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de pacientes con rinitis.
17. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable según se ha definido en la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de pacientes con pólipos nasales.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados inflamatorios y/o alérgicos.
- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable en mezcla, si se desea, con uno o más disolventes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 10 20. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable, y como propelente un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contenga hidrógeno, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.
21. Un compuesto que es:
- Ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-14-dien-17 β -carbotioico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 15 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 20 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 25 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltio-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etil-isoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico;
- 30 Ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,
- Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico
- Ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- 35 Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonil-tiofen-2-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- Ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, o
- 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.
- 40 22. Un compuesto de fórmula (IV):

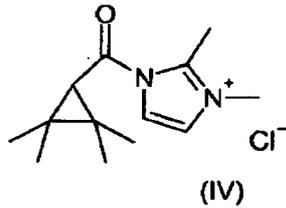


cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-imidazol-3-io.

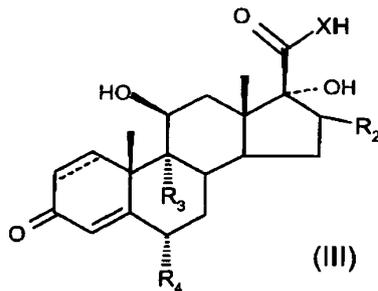
23. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II)



- 5 en donde R₁ representa 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilo y R₂, R₃, R₄, X y ----- son como las anteriormente definidas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 cuyo proceso comprende la reacción del éster 1,2-dimetil-1*H*-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropancarboxílico (IV):



con el correspondiente 17 α -hidroxil-derivado de fórmula (III)



10

24. Un procedimiento según la reivindicación 23, en el que X representa O.