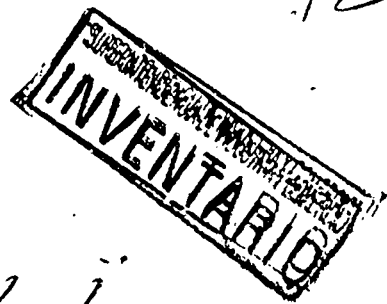


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

1/2



2001
LIT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

01-63014

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "NUEVOS DERIVADOS DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK 31/568

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO GREENFORD, MIDDLESEX, REINO UNIDO

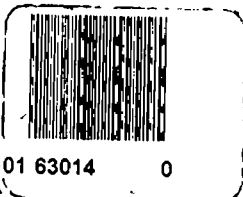
74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTA, D. C.

03 AGO 2001

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01063014 00000000 Folios: 104
Fecha (AMD): 2001-08-03 13:55:17
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE. 2000-3

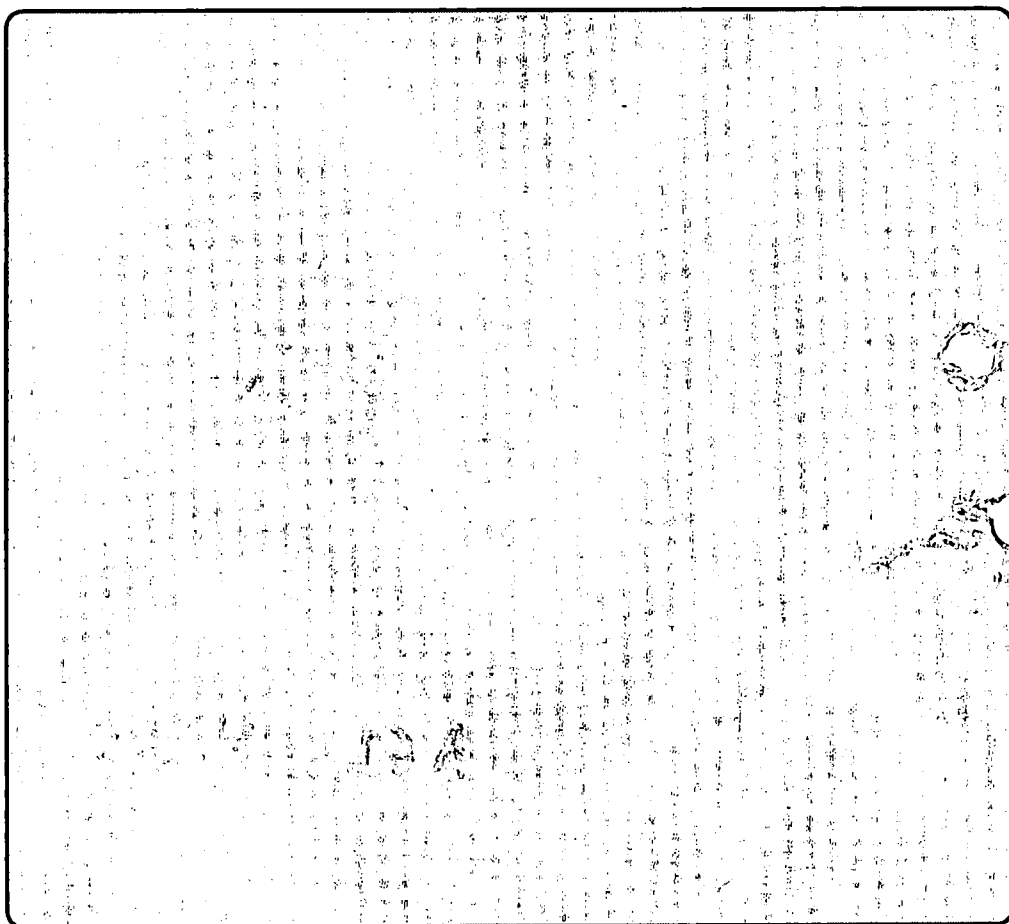
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Glaxo Group Limited. Sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Reino Unido. Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlessex, UB6 ONN, Reino Unido Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: Greenford, Middlesex, Reino Unido..		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia Teléfono: 57 1 3264270 Fax: 57 1 2126426 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 17.159.681 TP 10.784
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Keith Biggadike, Paul Jones y Jeremy John Payne. Dirección: VER ANEXO Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: Reino Unido		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
5 TÍTULO (54) "NUEVOS DERIVADOS DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIOS"			
6 Clasificación Internacional (51) <u>A 61 K 31/568</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐ D. 486	(33) País de Origen GB GB	(32) Fecha 7-04-01 5-08-00	(31) Número de Solicitud 0108800.4 0019172.6 ?
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 05 FEB. 2002 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>19.739, 22.750 y 22.752</u> Fecha <u>27-03-01 y 9-04-01</u>			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuere el caso 13.957
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784

ANEXO :
DIRECCION DE LOS INVENTORES.

Todos residentes en GlaxoSmithKline, Gunnels Wood road, Stevenage,
Hertfordshire, SG1 2NY, Reino Unido



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176989-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01063014 002000006

Folios: 104

Fecha (AMD): 2001-03-03 13:56:17

Trabite : 002 PATENTES E 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,739

FECHA : MARZO 27 DE 2001

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2878298	27/03/2001	720,720.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

CON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01063014 00000000

Folios: 104

Fecha (AMD): 2001-08-03 13:56:17

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 22,750
FECHA : ABRIL 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4097970	09/04/2001	6,345,280.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 22,752
FECHA : ABRIL 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4097970	09/04/2001	6,345,280.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
TOTAL :			\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

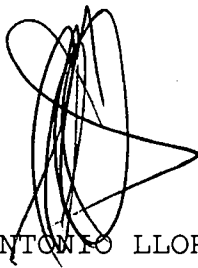
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED

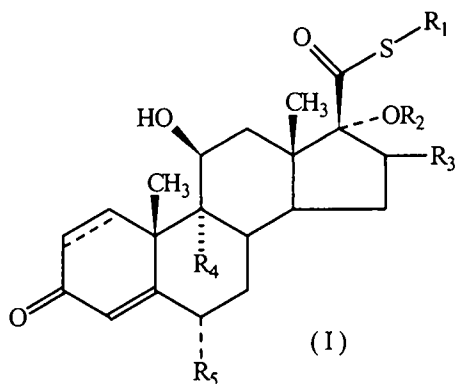
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan, de acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I)

5



R₁ representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ representa -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo;

10 R₃ representa hidrógeno, metilo (el cual puede estar ya sea en la configuración α o β) o metileno;

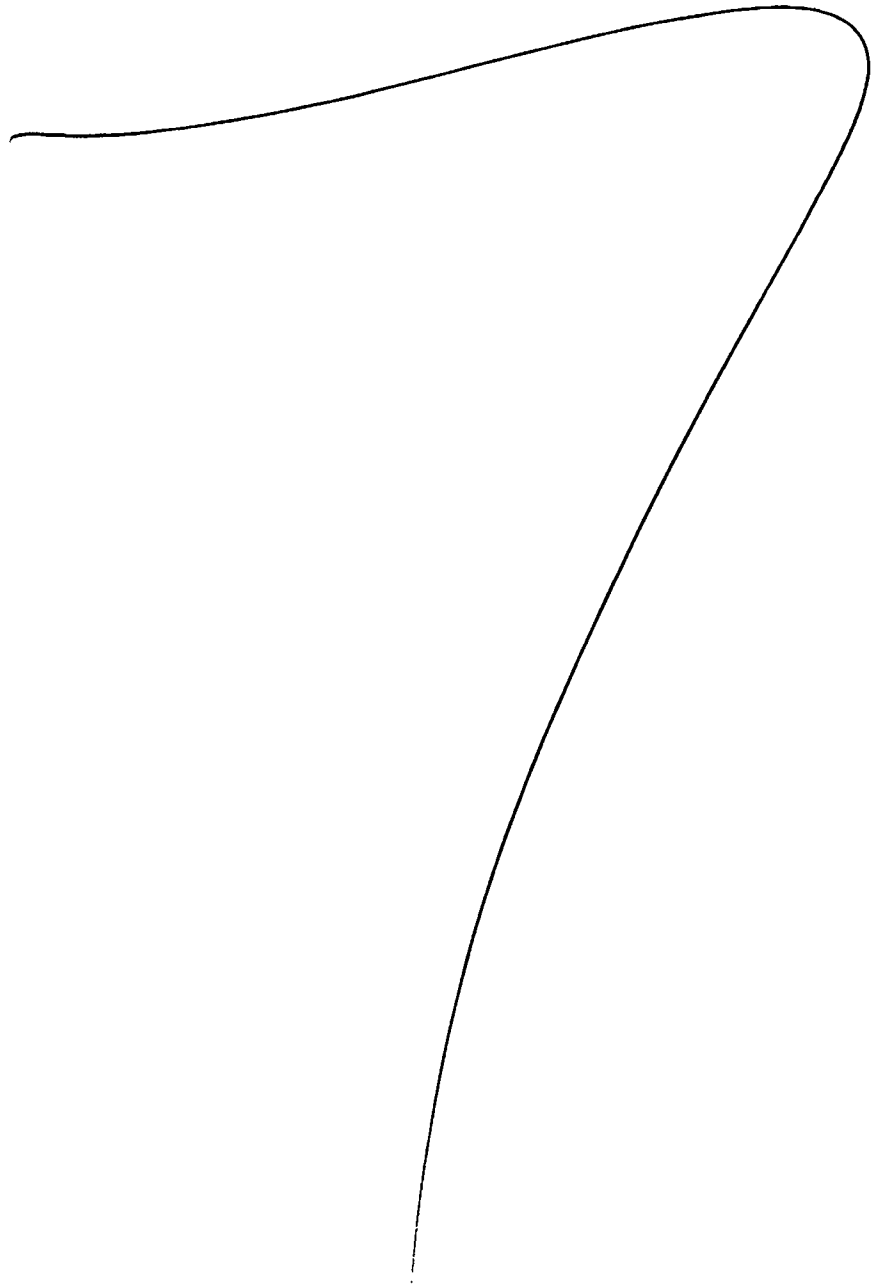
R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o halógeno; y

----- representa un enlace simple o un enlace doble;

15 y las sales y solvatos del mismo.

Se proporcionan también los procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y el uso de

los compuestos en terapia, especialmente en el tratamiento de condiciones inflamatorias y alérgicas.



NUEVOS DERIVADOS DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

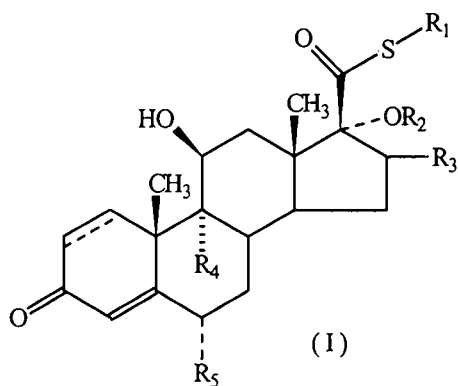
5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto anti-inflamatorio y anti-alérgico de la serie del androstano y a los procesos para su preparación. La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto y a los usos
10 terapéuticos del mismo, particularmente para el tratamiento de condiciones inflamatorias y alérgicas.

 Los glucocorticoides que tienen propiedades anti-inflamatorias son conocidos y son ampliamente utilizados para el tratamiento de desórdenes o enfermedades
15 inflamatorias tales como el asma y la rinitis. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4335121 describe el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (conocido por el nombre
20 genérico de propionato de fluticasona) y los derivados del mismo. El uso de los glucocorticoides en general, y especialmente en niños, ha sido limitado en algunos casos por problemas sobre los efectos colaterales potenciales. Los efectos colaterales que son temidos con los
25 glucocorticoides incluyen la supresión del eje

hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), efectos sobre el desarrollo óseo en niños y sobre la densidad ósea en ancianos, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides tienen también vías complejas del metabolismo en donde la producción de los metabolitos activos puede hacer a la farmacodinámica y a la farmacocinética de tales compuestos difícil de comprender. Mientras que los esteroides modernos son mucho más seguros que aquellos originalmente introducidos, sigue siendo un objetivo de investigación producir nuevas moléculas que tengan excelentes propiedades anti-inflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil atractivo de efectos colaterales, y con un régimen de tratamiento conveniente.

Se ha identificado ahora un nuevo compuesto glucocorticoide, el cual cumple sustancialmente con estos objetivos.

De este modo, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



en donde

5 R_1 representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_2 representa $-C(=O)-$ arilo o $-C(=O)-$ heteroarilo;

R_3 representa hidrógeno, metilo (el cual puede estar ya sea en la configuración α o β) o metileno;

10 R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o halógeno; y ---- representa un enlace simple o un enlace doble;

y las sales y solvatos de los mismos.

15 Las referencias al término "arilo" incluyen referencias a fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Las referencias al término "heteroarilo" incluyen referencias a anillos aromáticos heterocíclicos de 5 ó 6

miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo (por ejemplo tien-2-ilo o tien-3-ilo), furanilo (por ejemplo furan-2-ilo o furan-3-ilo),
5 pirrolilo (por ejemplo 1H-pirrol-2-ilo), oxazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo o 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)). En un aspecto, el heterociclo es preferentemente tiofenilo, pirrolilo o furanilo, más preferentemente tiofenilo o furanilo. Los
10 ejemplos adicionales incluyen tiazolilo (por ejemplo 1,3-tiazolil-5-ilo o 1,3-tiazolil-4-ilo), isoxazolilo (por ejemplo isoxazol-5-ilo o isoxazol-4-ilo), isotiazolilo (por ejemplo isotiazol-3-ilo o isotiazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo 1H-pirazol-5-ilo) e imidazolilo (por ejemplo 1H-
15 imidazol-5-ilo).

Todos los heterociclos previamente nombrados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 ó 2).

Los ejemplos de sustituyentes para arilo y
20 heteroarilo incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo) o halógeno (por ejemplo cloro o bromo). Otros ejemplos incluyen alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metoxi o etoxi).

Los ejemplos de furanilo sustituido incluyen 3-
25 Me-furan-2-ilo, 5-Br-furan-2-ilo, 2-Me-furan-3-ilo y 2,5-

diMe-furan-3-ilo. Los ejemplos de tienilo sustituido incluyen 3-Me-tien-2-ilo, 5-Me-tien-2-ilo, 5-Cl-tien-2-ilo, 3-Cl-tien-2-ilo, 3-Br-tien-2-ilo, 3-etoxi-tien-2-ilo, 4-metoxi-tien-3-ilo, 2,5-diCl-tien-3-ilo y 4-metoxi-5-Cl-tien-3-ilo. Los ejemplos de pirrolilo sustituido incluyen 1-Me-1H-pirrol-2-ilo. Los ejemplos de tiazolilo sustituido incluyen 4-Me-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-diMe-1,3-tiazol-5-ilo y 2-Me-1,3-tiazol-4-ilo. Los ejemplos de tiadiazolilo sustituido incluyen 4-Me-1,2,3-tiadiazol-5-ilo. Los ejemplos de isoxazolilo sustituido incluyen 3-Me-isoxazol-5-ilo, 5-Me-isoxazol-3-ilo, 5-Me-isoxazol-4-ilo y 3,5-diMe-isoxazol-4-ilo. Los ejemplos de pirazolilo sustituido incluyen 1,3-diMe-1H-pirazol-5-ilo y 1-Et-3-Me-1H-pirazol-5-ilo. Los ejemplos de imidazolilo sustituido incluyen 1-Me-1H-imidazol-5-ilo.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los ejemplos de sales de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales fisiológicamente aceptables que pueden ser formadas con compuestos básicos (tales como cuando heteroarilo es básico) por ejemplo, acetato, benzoato, citrato, succinato, lactato, tartrato, fumarato y maleato.

Las referencias más adelante en la presente a un compuesto de acuerdo a la invención incluyen los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos,

particularmente las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

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

Los ejemplos de haloalquilo de 1 a 6 átomos de
10 carbono que R_1 puede representar, incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, preferentemente un átomo de halógeno. Los átomos de halógeno preferidos son seleccionados de bromo, cloro y flúor. Los ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
15 que R_1 puede representar incluyen metilo.

Se prefiere que R_1 represente fluorometilo, clorometilo, bromometilo o 2'-fluoroetilo, especialmente fluorometilo.

Se prefiere que R_1 represente $-C(=O)$ -heteroarilo.
20 Preferentemente, el heteroarilo es un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. En un aspecto, preferentemente el heteroarilo representa
25 furanilo, pirrolilo o tiofenilo, más preferentemente

furanilo o tiofenilo, por ejemplo 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, especialmente furanilo, particularmente 2-furanilo.

De interés particular son los compuestos en los
5 cuales el heteroarilo es un anillo aromático heterocíclico
de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados del
oxígeno, nitrógeno y azufre. De este modo, un grupo
adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
representa tiazolilo opcionalmente sustituido. Un grupo
10 adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
representa isotiazolilo opcionalmente sustituido. Un grupo
adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
representa pirazolilo opcionalmente sustituido. Un grupo
adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
15 representa isoxazolilo opcionalmente sustituido. Un grupo
adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
representa isotiazolilo opcionalmente sustituido. Un grupo
adicional de los compuestos preferidos es aquél en el cual
 R_2 representa imidazolilo opcionalmente sustituido.

20 De interés particular son los compuestos en los
cuales el heteroarilo es un anillo aromático heterocíclico
de 5 miembros que contiene 3 heteroátomos seleccionados de
oxígeno, nitrógeno y azufre. De este modo, un grupo
adicional de compuestos preferidos es aquél en el cual R_2
25 representa tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos en los cuales R_2 representa $-C(=O)$ -arilo (preferentemente arilo representa fenilo) son también de interés particular.

Se prefiere que R_3 represente metilo, especialmente metilo en la configuración α . Los compuestos en los cuales R_3 representa metilo en la configuración β , son también de interés particular.

Los compuestos de la fórmula (I) en los cuales R_4 y R_5 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, flúor o cloro, particularmente hidrógeno o flúor, son preferidos. Especialmente preferidos son los compuestos en los cuales R_4 y R_5 son flúor.

Preferentemente ---- representa un doble enlace. Los compuestos en los cuales ---- representa un enlace simple son también de interés particular.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) en los cuales R_1 es fluorometilo; R_2 es $-C(=O)$ -2-furanilo; R_3 es metilo; R_4 y R_5 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o flúor, especialmente flúor, y ---- representa un enlace simple o un enlace doble.

Se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de compuestos particularmente preferidos referidos anteriormente.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I)
5 incluyen:

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;

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

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

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

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

Éster S-fluorometílico del ácido 9 α -fluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico; y

Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-4-en-17 β -carbotioico;
o una sal o solvato de los mismos.

5 Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) incluyen:

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;

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

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

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

20 Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androst-4-en-17 β -carbotioico;
o una sal o solvato de los mismos.

Los compuestos nombrados como Ejemplos 8-43 son también de interés particular, especialmente los Ejemplos

8-22 y 24-43, más especialmente los ejemplos 8-9, 11-13, 15-22 y 24-43.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen efectos anti-inflamatorios o anti-alérgicos potencialmente
5 benéficos, particularmente después de la administración tópica, demostrados por ejemplo, por su habilidad para enlazarse al receptor de glucocorticoide y para promover una respuesta vía ese receptor. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento
10 de desórdenes inflamatorios y/o alérgicos.

Se describe que los compuestos de la fórmula (I) sufren metabolismo hepático altamente eficiente para producir el ácido 17β -carboxílico (X) correspondiente en el cual R_2 - R_4 y ---- son como se definen anteriormente como el
15 único metabolito mayor en sistemas *in vitro* de rata y humano. Se ha establecido que este es el caso para el Ejemplo 1 y el metabolito (X) para el Ejemplo 1 ha sido sintetizado y demostrado que es 1000 veces menos activo que el compuesto progenitor en ensayos de agonista de
20 glucocorticoide funcional, *in vitro*. Los análogos de (X) en donde R_2 representa un grupo diferente de 2-furanilcarbonilo se espera que tengan también muy baja actividad.

Este metabolismo hepático eficiente es reflejado
25 por los datos *in vivo* en la rata para ciertos ejemplos, los

5 cuales han demostrado despejo plasmático a una velocidad que se aproxima al flujo sanguíneo hepático (Ejemplos 1, 4, 19, 25 y 28) y una biodisponibilidad oral menor de 1%, de acuerdo con el metabolismo extenso de primer paso (Ejemplo 1).

10 Los estudios del metabolismo *in vitro* en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) es metabolizado de una manera idéntica al propionato de fluticasona pero esa conversión del ejemplo (I) al metabolito de ácido inactivo ocurre aproximadamente 5 veces más rápidamente que con el propionato de fluticasona. Esta inactivación hepática muy eficiente podría ser esperada que minimice la exposición sistémica en humanos, conduciendo a un perfil de seguridad mejorado.

15 Los esteroides inhalados son también absorbidos a través del pulmón y esta ruta de absorción realiza una contribución significativa a la exposición sistémica. La absorción pulmonar reducida podría por lo tanto proporcionar un perfil de seguridad mejorado. Los estudios con el ejemplo (I) han mostrado significativamente menor exposición al ejemplo (I) que con el propionato de fluticasona después de la administración del polvo seco a los pulmones de cerdos anestesiados.

20 Los ejemplos de estados de enfermedad en los cuales
25 los compuestos de la invención tienen utilidad incluyen

enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; condiciones inflamatorias de la nariz, de la garganta o de los pulmones tales como el asma
5 (incluyendo las reacciones asmáticas inducidas por alergenitos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis; condiciones inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerativa y
10 enfermedad de Crohn; y enfermedades auto-inmunes tales como artritis reumatoide.

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

15 Podrá ser apreciado por aquellos expertos en la técnica que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de condiciones establecidas.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es útil en medicina humana o veterinaria, en particular como un agente anti-inflamatorio y anti-alérgico.
20

De este modo, se proporciona como un aspecto adicional de la invención el compuesto de la fórmula (I) o
25 una sal un solvato fisiológicamente aceptable del mismo

para el uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

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

En un aspecto alternativo o adicional, se
10 proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal, con una condición inflamatoria y/o alérgica, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) o el solvato fisiológicamente aceptable del
15 mismo.

El compuesto de acuerdo a la invención puede ser formulado para la administración de cualquier manera conveniente, y la invención por lo tanto incluye también dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que
20 comprenden el compuesto de la fórmula (I) o un solvato o sal fisiológicamente aceptable del mismo, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

Además, se proporciona un proceso para la preparación de tales composiciones farmacéuticas, que comprende la mezcla de los ingredientes.

5 El compuesto de acuerdo a la invención puede, por ejemplo, ser formulado para la administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente la administración local.

10 La administración local como se utiliza en la presente, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparación para la administración local incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la administración por parches transdérmicos, polvos, rocíos, aerosoles, cápsulas o cartuchos para el uso en un inhalador
15 o insuflador o gotas (por ejemplo gotas oftálmicas o nasales, soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y tabletas masticables o chupables o pellas (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones liposomales
20 o de microencapsulamiento.

Ventajosamente, las composiciones para la administración tópica a los pulmones incluyen composiciones de polvo seco y composiciones de rocío.

25 Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón pueden por ejemplo ser

presentadas en cápsulas y en cartuchos, para el uso en un inhalador o insuflador por ejemplo de gelatina. Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvo para la inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 20 µg-10 mg del compuesto de la fórmula (I). Alternativamente, el compuesto de la invención puede ser presentado sin excipientes. El envasado de la formulación puede ser adecuado para la dosis unitaria o para la administración por dosis múltiples. En el caso de la administración por dosis múltiples, la formulación puede ser pre-dosificada (como en Diskus, ver Patente Británica GB-2242134 o Diskhaler, ver Patentes Británicas GB-2178965, 21-29691 y 2169265) o dosificado en el uso (por ejemplo como en Turbuhaler, ver Patente Europea EP-69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (ver Patente Británica GB-2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una hoja base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una hoja de tapa hermética pero desprendible, sellada a ésta para definir una pluralidad de recipientes, cada recipiente contiene una formulación inhalable que contiene un compuesto de la fórmula (I), preferentemente combinado con lactosa, preferentemente, la

tira es suficientemente flexible para ser enrollada sobre un rollo. La hoja de tapa y la hoja base tendrán preferentemente porciones extremas delanteras que no están selladas una a la otra, y al menos una de las porciones extremas delanteras está construida para ser acoplada a un medio de enrollamiento. También, preferentemente, el sello hermético entre las hojas base y de tapa se extiende sobre su anchura de tapa. La hoja de tapa puede preferentemente ser desprendida de la hoja de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de la hoja de base.

Las composiciones de rocío pueden por ejemplo ser formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución, y en general contiene el compuesto de la fórmula (I) y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como los surfactantes, por

ejemplo, ácido oleico o lecitina y cosolventes, por ejemplo etanol. Una formulación ejemplar está libre de excipiente y consiste esencialmente de (por ejemplo consiste de) un compuesto de la fórmula (I) (opcionalmente junto con otro
5 ingrediente activo) y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos. Otra formulación ejemplar comprende el compuesto particulado de la fórmula (I), un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano,
10 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos, y un agente suspensor el cual es soluble en el propelente, por ejemplo un ácido oligoláctico o un derivado del mismo, como se describe en el documento WO94/21229. El propelente preferido es el 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las
15 formulaciones presurizadas serán retenidas en general en un recipiente (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y ajustada dentro de un accionador provisto con una pieza bucal.

20 Los medicamentos para la administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño controlado de partícula. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación dentro del sistema bronquial es usualmente 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un
25 tamaño por arriba de 20 μm son en general demasiado grandes

cuando son inhaladas, para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partícula las partículas del compuesto de la fórmula (I) como son producidas pueden ser reducidas en tamaño por medios
5 convencionales, por ejemplo mediante micronización. La fracción deseada puede ser separada mediante clasificación por corriente de aire o tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, preparadas por ejemplo mediante un proceso que comprende el mezclado en una celda
10 de flujo continuo, en presencia de radiación ultrasónica de una solución que fluye, del compuesto de la fórmula (I) como medicamento en un solvente líquido, con un anti-solvente líquido que fluye para dicho medicamento (por ejemplo como se describe en la Solicitud de Patente
15 Internacional PCT/GB/99/04368) o incluso por un proceso que comprende la admisión de una corriente de solución de la sustancia en un solvente líquido, y una corriente del antisolvente líquido para dicha sustancia, tangencialmente en una cámara mezcladora cilíndrica que tiene una compuerta
20 de salida axial tal que las corrientes son de este modo íntimamente mezcladas a través de la formación de un remolino, y la precipitación de las partículas cristalinas de la sustancia es provocada de esta forma (como se describe en la Solicitud de Patente Internacional
25 PCT/GB00/04327). Cuando un excipiente tal como lactosa es

empleado, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho más grande que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa ésta típicamente estará presente como lactosa triturada, en
5 donde no más de 85% de partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no menos de 15% tendrán un MMD menor de 15 μm .

Las formulaciones para la administración tópica a la nariz incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y
10 formulaciones acuosas administradas a la nariz por una bomba presurizada.

Las formulaciones acuosas para la administración a los pulmones o a la nariz pueden ser proporcionadas con excipientes convencionales tales como agentes
15 amortiguadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas pueden también ser administradas a la nariz mediante nebulización.

Otras posibles presentaciones incluyen las siguientes:

20 Ungüentos, cremas y geles, que pueden por ejemplo ser formuladas con una base acuosa o aceitosa con la adición de un espesante adecuado y/o un agente de gelificación y/o solventes. Tales bases pueden de este modo, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como
25 parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de

cacahuete o aceite de ricino, o un solvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y los agentes gelificantes que pueden ser utilizados de acuerdo a la naturaleza de la base incluyen parafina suave, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, 5 grasa de lana, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsificantes no iónicos.

Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más 10 agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes suspensores o agentes espesantes.

Los polvos para la aplicación externa pueden ser formados con la ayuda de cualquier base para polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas 15 pueden ser formuladas con una base acuosa o no acuosa, que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes suspensores o conservadores.

Si es apropiado, las formulaciones de la invención pueden ser amortiguadas por la adición de agentes 20 amortiguadores adecuados.

La proporción del compuesto activo de la fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo a la invención depende del tipo preciso de formulación que va a ser 25 preparada, pero en general estará dentro del intervalo de

0.001 a 10% en peso. En general, no obstante, para la mayoría de los tipos de preparaciones ventajosamente la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0.005 a 1% y preferentemente 0.01 a 0.5%. No obstante, en polvos para inhalación o insuflación la proporción utilizada estará usualmente dentro del intervalo de 0.1 a 5%.

Las formulaciones de aerosol están preferentemente acomodadas de modo que cada dosis medida o "bocanada" del aerosol contiene 1 µg-2000 µg, por ejemplo 20 µg-2000 µg, preferentemente aproximadamente 20 µg-500 µg de un compuesto de la fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es administrado una o dos veces al día. La dosis diaria total con un aerosol estará típicamente dentro del intervalo de 10 µg-10 mg, por ejemplo 100 µg-10 mg, preferentemente 200 µg-2000 µg.

Las preparaciones tópicas pueden ser administradas mediante una o más aplicaciones por día al área afectada; sobre áreas de la piel, pueden ser utilizados ventajosamente apósitos oclusores. La administración continua o prolongada puede ser lograda por un sistema de depósito de adhesivo.

Para la administración interna los compuestos de acuerdo a la invención pueden, por ejemplo, ser formulados de una manera convencional para la administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para la administración oral incluyen jarabes, elíxires, polvos, gránulos, tabletas y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegradores, agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsificantes, conservadores, sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y/o endulzantes, según sea conveniente. Las formas de dosis unitaria son, no obstante, preferidas como se describe más adelante.

Las formas preferidas de preparación para la administración interna son formas de dosis unitaria por ejemplo tabletas y cápsulas. Tales formas de dosis unitaria contienen de 0.1 mg a 20 mg, preferentemente de 2.5 a 10 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de acuerdo a la invención pueden en general ser administrados mediante administración interna en casos donde es indicada la terapia adrenocortical sistémica.

En términos generales, las preparaciones para la administración interna pueden contener de 0.05 a 10% del ingrediente activo, dependiendo del tipo de preparación

involucrada. La dosis diaria puede variar de 0.1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la condición que es tratada, y la duración del tratamiento deseado.

5 Las formulaciones recubiertas con capa entérica o de liberación lenta pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de desórdenes inflamatorios del intestino.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden también ser utilizadas en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2 , un antihistamínico o un anti-alérgico. La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal o un solvato
15 fisiológicamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista de β_2 -adrenorreceptor, un anti-histamínico o un anti-alérgico.

20 Los ejemplos de agonistas del β_2 -adrenorreceptor incluyen salmeterol (por ejemplo, como racemato o un enantiómero simple como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal de xinafoato de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. Los ejemplos de anti-
25 histamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios por ejemplo NSAIDs (por ejemplo cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas de la adenosina 2a) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales).

De interés particular es el uso del compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa inhíba la enzima PDE4 o el cual se descubra que actúe como un inhibidor de PDE4, y los cuales sean solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia PDE así como PDE4. En general, se prefiere utilizar un inhibidor de PDE4 el cual tenga una proporción de IC_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor con respecto a la IC_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se enlaza a rolipram con una alta afinidad dividido por la IC_{50} para la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad. Para fines de esta descripción, el sitio catalítico del AMP cíclico (AMPC) que se enlaza al rolipram R y S con una baja afinidad, es denominado el sitio de enlace de "baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este

sitio catalítico que se enlaza a rolipram con una alta afinidad es denominado el sitio de enlace de "alta afinidad" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debe ser confundido con el término "hPDE4" el cual es utilizado para denotar PDE4 humano. Los experimentos iniciales fueron conducidos para establecer y validar un ensayo de enlace al [³H]-rolipram. Los detalles de este trabajo se dan en los Ensayos de Enlace descritos con detalle más adelante.

Los inhibidores de PDE4 preferidos de uso en esta invención serán aquellos compuestos que tengan una proporción terapéutica saludable, por ejemplo, los compuestos que inhiban preferentemente la actividad catalítica del AMPc donde la enzima está en la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad, con lo cual se reducen los efectos colaterales que aparentemente están ligados para inhibir la forma que se enlaza al rolipram con una alta afinidad. Otra manera para establecer esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción IC₅₀ de aproximadamente 0.1 o mayor con respecto a la IC₅₀ para la forma catalítica de PDE4 que se enlaza a rolipram con una alta afinidad, dividida por la IC₅₀ para la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad. Una refinación adicional de este estándar es aquél en donde el inhibidor de PDE4 tiene una proporción de IC₅₀ de aproximadamente 0.1 o mayor dicha proporción es la proporción del valor de IC₅₀

para la competencia con el enlace de [³H]R-rolipram 1 nM a una forma de PDE4 que se enlaza al rolipram con una alta afinidad sobre el valor de IC₅₀ para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad utilizando 1 μM de [³H]-AMPc como el sustrato.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 útiles son:

(R) - (+) - 1 - (4-bromobencil) - 4 - [(3-ciclopentiloxi) - 4-metoxifenil] - 2-pirrolidona;

10 (R) - (+) - 1 - (4-bromobencil) - 4 - [(3-ciclopentiloxi) - 4-metoxifenil] - 2-pirrolidona;

3 - (ciclopentiloxi-4-metoxifenil) - 1 - (4-N' - [N2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil) - 2-pirrolidona;

15 ácido cis-4-ciano-4 - (3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico;

cis - [4-ciano-4 - (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol];

[4 - (3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R) - (+) - etilo; y

20 [4 - (3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S) - (-) - etilo.

Más preferidos son aquellos inhibidores de PDE4 que tienen una proporción IC₅₀ mayor de 0.5, y particularmente aquellos compuestos que tienen una proporción mayor de 1.0. Los compuestos preferidos son el

25

ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se enlazan preferentemente al sitio de enlace de baja afinidad y los cuales tienen una proporción de IC₅₀ de 0.1 o mayor.

Otros compuestos de interés incluyen:

Los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,552,438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe son incorporados en la misma completamente por referencia. El compuesto de interés particular, el cual se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,552,438, es el ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas; AWD-12-281 de Astra (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (sept 6-10, Edimburgo) 1998, Extracto p. 98); un derivado de 9-benciladenina nominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Shering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como Cl-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de benzodioxol Kyowa Hakko descrito en WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells,

L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): extracto p. 2393); roflumilast (referencia CAS No. 162401-32-3) y una ftalazinona (WO 9947505) de Byk-Gulden; o un compuesto
5 identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162).

Ensayos de Enlace de Fosfodiesterasa y Rolipram

10 Método de ensayo 1A

El PDE4 y el hrPDE de monocitos humanos aislados (PDE4 recombinante humano) se determinó que existe principalmente en la forma de baja afinidad. Por lo tanto,
15 la actividad de los compuestos de prueba contra la forma de baja afinidad de PDE4 puede ser evaluada utilizando ensayos estándares para la actividad catalítica de PDE4 empleando [3H]-AMPC 1 µM como un sustrato (Torphy et al., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3, pp. 1798-1804, 1992).

20 Se utilizaron sobrenadantes a alta velocidad de cerebro de rata como una fuente de proteína y ambos enantiómeros de [3H]-rolipram fueron preparados a una actividad específica de 25.6 Ci/mmol. Las condiciones de ensayo estándares fueron modificadas a partir del
25 procedimiento publicado para ser idénticas a las

condiciones de ensayo de PDE, excepto por el último del
AMPC: Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), cloruro de magnesio 5 mM,
5'-AMP 50 μ M y [3 H]-rolipram 1 nM (Torphy et al., J. of
Biol. Chem., Vol. 267, No. 3, pp. 1798-1804, 1992). El
5 ensayo fue corrido por 1 hora a 30°C. La reacción se
terminó y el ligando enlazado fue separado desde el ligando
libre utilizando un cosechador de células Brandel. La
competencia para el sitio de enlace de alta afinidad fue
evaluada bajo condiciones que fueron idénticas a aquellas
10 utilizadas para medir la actividad PDE de baja afinidad,
esperar que [3 H]-AMPC no estuviera presente.

Método de ensayo 1B

15 Medición de la Actividad de Fosfodiesterasa

La actividad de PDE fue ensayada utilizando un
ensayo enzimático de [3 H]-AMPC SPA o [3 H]-GMPC SPA como se
describe por el proveedor (Amersham Life Sciences). Las
20 reacciones fueron conducidas en placas de 96 pozos a
temperatura ambiente, en 0.1 ml del amortiguador de
reacción que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl
50 mM, pH 7.5, cloruro de magnesio 8.3 mM, EGTA 1.7 mM
[3 H]-AMPC o [3 H]-GMPC (aproximadamente 2000 dpm/pmol),
25 enzima y varias concentraciones de los inhibidores. El

ensayo se dejo proceder por una hora y fue terminado mediante la adición de 50 µl de esferas de silicato de itrio de SPA en presencia de sulfato de zinc. Las placas fueron agitadas y dejadas reposar a temperatura ambiente por 20 minutos. La formación del producto radiomarcado se evaluó mediante espectrometría de cintilación.

Ensayo de enlace de [³H]-R-rolipram

El ensayo de enlace de [³H]-rolipram fue realizado mediante la modificación del método de Schneider y colaboradores, ver Nicholson et al., Trends Pharmacol., Sci., Vol. 12, pp. 19-27 (1991) y McHale et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991). R-rolipram se enlaza al sitio catalítico de PDE4 ver Torphy et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991). En consecuencia, la competencia para el enlace al [³H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias del inhibidor de PDE4 de los competidores no marcados. El ensayo fue realizado a 30°C por 1 hora en 0.5 µl de amortiguador que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, cloruro de magnesio 5 mM, albúmina sérica bovina al 0.05%, [³H]R-rolipram 2 nM (5.7×10^4 dpm/pmol) y diversas concentraciones de inhibidores no radiomarcados. La reacción fue detenida por la adición de

2.5 ml del amortiguador de reacción enfriado con hielo (sin [³H]R-rolipram) y filtración rápida a vacío (Cosechador de Células Brandel) a través de filtros Whatman GF/B que habían sido remojados en 0.3% de polietilenimina. Los
5 filtros fueron lavados con 7.5 ml adicionales de amortiguador frío, secados, y contados por medio de espectrometría de cintilación líquida.

La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el
10 compuesto de la fórmula (I) o una sal o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

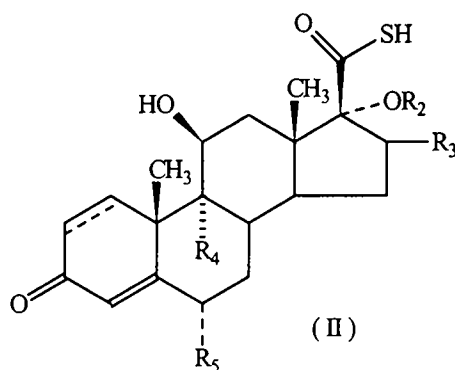
La combinación a la que se hace referencia anteriormente puede convenientemente ser presentada para el
15 uso en la forma de una formulación farmacéutica y de este modo las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente, junto con un diluyente o portador fisiológicamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención.

20 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o de manera simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente
25 apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos pueden ser preparados mediante la metodología descrita más adelante en la presente, que constituye un aspecto adicional de esta invención.

5

Un proceso de acuerdo a la invención para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) comprende la alquilación de un tioácido de la fórmula (II)



10

en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y ---- son como se definen anteriormente,
o una sal de los mismos.

En este proceso, el compuesto de la fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula R_1-L en donde L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo tosilo o mesilo, o similares, por ejemplo, un haluro de alquilo o haloalquilo apropiado, bajo condiciones estándares.

15

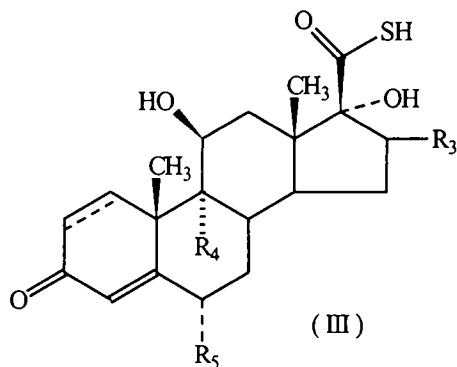
Los compuestos de la fórmula (II) pueden convenientemente ser empleados como sales cuando tales sales pueden ser preparadas en la forma cristalina.

5 Cuando R_1 representa fluorometilo, el haluro de haloalquilo preferido es bromofluorometano.

En un proceso preferido para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo se puede tratar con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un
10 catalizador de transferencia de fase y opcionalmente en presencia de una base agregada. Un solvente preferido es el acetato de metilo, o más preferentemente acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad del material inicial y del
15 producto, y el uso de un catalizador de transferencia de fase da como resultado un incremento en la velocidad de reacción. Los ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que pueden ser empleados incluyen (pero no están restringidos a) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de
20 tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltriocetilamonio. El tetrahidrofurano puede también ser ventajosamente empleado como solvente para el catalizador
25 de transferencia de fase.

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

5



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y ---- son como se definen anteriormente, utilizando por ejemplo, la metodología descrita por G. H. Phillipps y colaboradores (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo, el paso comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para la realización de la esterificación al éster tal como un haluro de arilo o heteroarilcarbonilo, por ejemplo, cloruro de 2-furanoilo en presencia de una base suave, por ejemplo, trietilamina. En general, el haluro de arilo o de heteroarilcarbonilo podría ser empleado en al menos 2 veces la cantidad molar con relación al compuesto de la fórmula (III). La segunda mol del haluro de arilo o heteroarilcarbonilo tiende a reaccionar con la porción

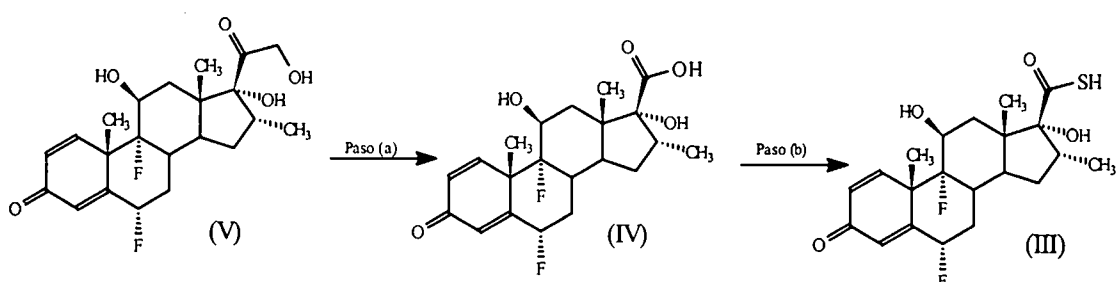
10

15

tioácido en el compuesto de la fórmula (III) y podría necesitar ser removido por reacción con una amina tal como dietilamina.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en la Patente Británica GB-2088877B.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden también ser preparados mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:



El Paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de la fórmula (V). Preferentemente, el paso (a) será realizado en presencia de un solvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol. Por ejemplo, para aumentar el rendimiento y la producción, los solventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y más preferentemente son agua o tetrahidrofurano, especialmente

agua y tetrahidrofurano como el solvente. El dioxano y el éter dimetílico de dietilenglicol son también solventes preferidos los cuales pueden opcionalmente (y preferentemente) ser empleados junto con el agua.

5 Preferentemente, el solvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 volúmenes con relación a la cantidad del material inicial (1% en peso), más preferentemente entre 4 y 6 volúmenes, especialmente 5 volúmenes. Preferentemente, el agente oxidante está
10 presente en una cantidad de 1 a 9 equivalentes molares con relación a la cantidad del material inicial. Por ejemplo, cuando una solución acuosa al 50% p/p del ácido peryódico es empleada, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad de entre 1.1 y 10% en peso con relación a la
15 cantidad del material inicial (1% en peso), más preferentemente entre 1.1 y 3% en peso, especialmente 1.3% en peso. Preferentemente, el paso de oxidación comprenderá el uso de un agente químico oxidante. Más preferentemente, el agente oxidante será el ácido peryódico o el ácido
20 yódico o una sal de los mismos. Más preferentemente, el agente oxidante será el ácido peryódico o el peryodato de sodio, especialmente ácido peryódico. Alternativamente (o en adición), se apreciará también que el paso de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada,
25 por ejemplo, una que utilice aire y/o oxígeno. Cuando la

reacción de oxidación utiliza aire y/o oxígeno, el solvente utilizado en dicha reacción será preferentemente el metanol. Preferentemente, el paso (a) involucrará la incubación de los reactivos a temperatura ambiente o un poco más caliente, es decir alrededor de 25°C, por ejemplo por 2 horas. El compuesto de la fórmula (I) puede ser aislado mediante recristalización a partir de la mezcla de reacción por adición de un anti-solvente. Un anti-solvente adecuado para el compuesto de la fórmula (I) es el agua. Sorprendentemente, se ha descubierto que es altamente deseable controlar las condiciones bajo las cuales el compuesto de la fórmula (IV) es precipitado, por la adición del anti-solvente por ejemplo agua. Cuando la recristalización es realizada utilizando agua fría (por ejemplo mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5°C) aunque mejores propiedades anti-solventes pueden ser esperadas, se ha encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se asemeja a un gel suave y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de solvente solvatado dentro de la red cristalina. En contraste, cuando son utilizadas condiciones de alrededor de 10°C o mayores (por ejemplo alrededor de la temperatura ambiente) un producto granular de una consistencia en forma de arena que es muy fácilmente

filtrado, es producido. Bajo estas condiciones, la cristalización típicamente comienza después de alrededor de 1 hora y es típicamente completada dentro de unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin estar limitado por
5 ninguna teoría, se cree que este producto granular contiene poco o ningún solvente solvatado dentro de la red cristalina.

El Paso (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para la conversión de un ácido
10 carboxílico a un ácido carbotioico, por ejemplo utilizando gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.

15 Las ventajas de los compuestos de la fórmula (I) y/o la sal y los solvatos de los mismos pueden incluir el hecho de que las sustancias parecen demostrar excelentes propiedades anti-inflamatorias, con un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible, con un perfil
20 atractivo de efectos colaterales (demostrado por ejemplo, por la selectividad incrementada para el receptor de glucocorticoide sobre el receptor de progesterona) y son compatibles con un régimen conveniente de tratamiento a pacientes humanos. Las ventajas adicionales pueden incluir
25 el hecho de que las sustancias tienen propiedades físicas y

químicas deseables que permiten la fácil fabricación y almacenamiento.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

5

EJEMPLOS

General

10 Se registraron los espectros de RMN ^1H a 400 MHz y los desplazamientos químicos son expresados en ppm con relación al tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas para describir las multiplicidades de las señales: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q
15 (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y b (amplio). Biotage se refiere a los cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados que contienen KP-Sil corrido sobre el módulo de cromatografía instantánea 12i. LCMS fue conducido sobre una columna
20 Supelcosil LCABZ-PLUS (de 3.3 cm x 4.6 cm de diámetro interno) eluyendo con 0.1% de HCO_2H y acetato de amonio 0.01 M en agua (solvente A), y 0.05% de HCO_2H -5% de agua en acetonitrilo (solvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución de 0-0.7 minutos de 0% de B, 0.7-4.2
25 minutos de 100% de B, 4.2-5.3 minutos de 0% de B, 5.3-5.5

minutos de 0% de B a una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. Los espectros de masa fueron registrados en un espectrómetro de Plataforma Fisons VG utilizando el modo positivo y negativo de electrorrocío (ES+ve y ES-ve).

5

Intermediarios

Intermediario 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
10 1,4-dien-17 β -carbotioico

Una solución del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la
15 Patente Británica GB-2088877B) (18 g, 43.64 mmol) en 200 ml de diclorometano anhidro y trietilamina (15.94 ml, 114 mmol) se trató a <5°C con una solución de cloruro de 2-furoilo (11.24 ml, 114 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro en aproximadamente 40 minutos. La solución se
20 agitó a <5°C por 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavo sucesivamente con solución acuosa al 3.5% de carbonato ácido de sodio, agua, ácido clorhídrico 1 M, y agua y se secó a vacío a 60°C para dar un sólido de color crema. El filtrado de diclorometano
25 se lavó sucesivamente con una solución al 3.5% de carbonato

ácido de sodio, agua, ácido clorhídrico 1 M, agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un sólido de color crema el cual se combinó con aquél aislado anteriormente. 26.9 g de sólidos combinados se suspendieron en 450 ml de acetona y se agitaron. Se agregó dietilamina (16.8 ml, 162 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. La mezcla se concentró y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con una poca de acetona. Los lavados y filtrado se combinaron, se concentraron y se cargaron sobre una columna de gel de sílice Biotage la cual se eluyó con cloroformo:metanol 24:1. Las fracciones que contenían el componente más polar fueron combinadas y evaporadas para dar un sólido de color crema. Éste se combinó con el sólido aislado anteriormente y se secó a vacío para dar 19.7 g de un sólido de color beige pálido. Éste se disolvió en agua caliente, el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar, después del secado a 50°C, el compuesto del título como un sólido de color crema (18.081 g, 82%): LCMS tiempo de retención 3.88 minutos, m/z 507 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7.61 (1H, m), 7.18-7.12 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4, 2Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.47 y 5.35 (1H, 2m), 4.47 (1H, d amplio, J 9Hz),

3.37 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7Hz).

Los siguientes intermediarios fueron preparados utilizando un método análogo a aquél descrito por el

5 intermediario 1:

Intermediario 2: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 LCMS tiempo de retención 3.75 min, m/z 507 MH⁺

Intermediario 3: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α [(2-tienilcarbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 LCMS tiempo de retención 3.93 min, m/z 523 MH⁺

Intermediario 4: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-tienilcarbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

20 LCMS tiempo de retención 3.95 min, m/z 523 MH⁺

Intermediario 5: ácido 17 α -[benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.02 min, m/z 517 MH⁺

25

Intermediario 6: ácido 9 α -fluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El intermediario 6 fue preparado a partir del ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Phillips y colaboradores, (1994), J. Med. Chem. 37, 3717-3729). LCMS tiempo de retención 3.61 min, m/z 489 MH⁺.

10

Intermediario 7: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metiltiofen-2-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.01 min, m/z 537 MH⁺

15

Intermediario 8: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-5-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.69 min, m/z 508 MH⁺

20

Intermediario 9: ácido 17 α -[(5-clorotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.36 min, m/z 557/559 MH⁺

25

Intermediario 10: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.71 min, m/z 536 MH⁺

5

Intermediario 11: ácido 17 α -[(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.18 min, m/z 587/589 MH⁺

10

Intermediario 12: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.06 min, m/z 539 MH⁺

15

Intermediario 13: ácido 17 α -[(3-bromotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.31 min, m/z 601/603 MH⁺

20

Intermediario 14: ácido 17 α -[(2,5-diclorotiofen-3-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.59 min, m/z 591/593/595 MH⁺

25

Intermediario 15: ácido 17 α -[(5-bromofuran-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.14 min, m/z 585/587 MH⁺

5

Intermediario 16: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.02 min, m/z 535 MH⁺

10

Intermediario 17: ácido 17 α -[(3-clorotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.27 min, m/z 557/559 MH⁺

15

Intermediario 18: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metilfuran-3-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.92 min, m/z 521 MH⁺

20

Intermediario 19: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilfuran-2-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.85 min, m/z 521 MH⁺

25

Intermediario 20: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-4-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.74 min, m/z 522 MH⁺

5

Intermediario 21: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.78 min, m/z 520 MH⁺

10

Intermediario 22: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-4-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.48 min, m/z 524 MH⁺

15

Intermediario 23: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.72 min, m/z 552 MH⁺

20

Intermediario 24: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-3-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.72 min, m/z 522 MH⁺

25

Intermediario 25: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilisoxazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.84 min, m/z 522 MH⁺

5

Intermediario 26: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.72 min, m/z 535 MH⁺

10

Intermediario 27: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.89 min, m/z 525 MH⁺

15

Intermediario 28: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.78 min, m/z 508 MH⁺

20

Intermediario 29: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.74 min, m/z 553 MH⁺

25

Intermediario 30: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.70 min, m/z 538 MH⁺

5

Intermediario 31: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3-etoxi-tiofen-2-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.85 min, m/z 567 MH⁺

10

Intermediario 32: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-4-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.70 min, m/z 526 MH⁺

15

Intermediario 33: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-pirrol-2-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.75 min, m/z 506 MH⁺

20

Intermediario 34: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-5-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.29 min, m/z 524 MH⁺

25

Intermediario 35: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-tiadiazol-5-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.65 min, m/z 525 MH⁺

5

Intermediario 36: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-3-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.44 min, m/z 524 MH⁺

10

Intermediario 37: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-5-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.60 min, m/z 524 MH⁺

15

Intermediario 38: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metiltiofen-2-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.31 min, m/z 537 MH⁺

20

Intermediario 39: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.19 min, m/z 538 MH⁺

25

Intermediario 40: ácido 17 α -[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 4.33 min, m/z 549 MH⁺

5

Intermediario 41: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

LCMS tiempo de retención 3.91 min, m/z 521 MH⁺

10

Ejemplos

Ejemplo 1: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15

Una suspensión del intermediario 1 (2.5 g, 4.94 mmol) se disolvió en 25 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se agregó carbonato ácido de sodio (465 mg, 5.53 mmol). La mezcla se agitó a -20°C y se agregó bromofluorometano (0.77 ml, 6.37 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C por 2 horas. Se agregó dietilamina (2.57 ml, 24.7 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C por 30 minutos. La mezcla se agregó a 93 ml de ácido clorhídrico 2 M y se agitó por 30 minutos. Se agregaron 300 ml de agua y el precipitado se

20

25

recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para dar un sólido blanco que se recrystalizó a partir de acetona/agua y se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (2.351 g, 88%): LCMS tiempo de retención 3.66 minutos, m/z 539 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7.60 (1H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4.2 Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.95 y 5.82 (2H, dd, J 51, 9 Hz), 5.48 y 5.35 (1H, 2m), 4.48 (1H, m), 3.48 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7 Hz).

Ejemplo 2: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 2 se preparó a partir del intermediario 2 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.72 minutos, m/z 539 MH⁺.

Ejemplo 3: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-tienilcarbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 3 se preparó a partir del intermediario 3 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.81 minutos, m/z 555 MH⁺.

10 Ejemplo 4: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-tienilcarbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 4 se preparó a partir del intermediario 4 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.82 minutos, m/z 555 MH⁺.

20 Ejemplo 5: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -(benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 5 se preparó a partir del intermediario 5 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.73 minutos, m/z 549 MH⁺.

Ejemplo 6: Éster S-fluorometílico del ácido 9 α -fluoro-17 α -
[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-
5 androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 6 se preparó a partir del intermediario 6 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.61 minutos, m/z 521 MH⁺.

Ejemplo 7: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-
17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
15 androsta-4-en-17 β -carbotioico

A una solución del Ejemplo 1 (500 mg, 0.93 mmol) y 150 mg del catalizador de Wilkinson en una mezcla de 14 ml de tolueno y 7 ml de etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno por 23 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage utilizando acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) como eluyente para dar 435 mg de un sólido amarillo el cual se recristalizó (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (364 mg, 72%).

20

25 LCMS tiempo de retención 3.57 minutos, m/z 541 MH⁺.

Ejemplo 8: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-5-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 8 se preparó a partir del intermediario 8 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.47 minutos, m/z 540 MH⁺.

10 Ejemplo 9: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-clorotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 9 se preparó a partir del intermediario 9 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.89 minutos, m/z 589/591 MH⁺.

20 Ejemplo 10: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 10 se preparó a partir del intermediario 10 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.70 minutos, m/z 568 MH⁺.

5 Ejemplo 11: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 11 se preparó a partir del intermediario 11 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.99 minutos, m/z 619/621 MH⁺.

15 Ejemplo 12: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 12 se preparó a partir del intermediario 12 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

20 LCMS tiempo de retención 3.74 minutos, m/z 571 MH⁺.

Ejemplo 13: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(3-bromotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 13 se preparó a partir del intermediario 13 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.92 minutos, m/z 633/635 MH⁺.

10 Ejemplo 14: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(2,5-diclorotiofen-3-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 14 se preparó a partir del intermediario 14 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 4.17 minutos, m/z 623/625/627 MH⁺.

20 Ejemplo 15: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-bromofuran-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 15 se preparó a partir del intermediario 15 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.78 minutos, m/z 615/617 MH⁺.

Ejemplo 16: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5

El Ejemplo 16 se preparó a partir del intermediario 16 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.85 minutos, m/z 576 MH⁺.

Ejemplo 17: Éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(3-clorotiofen-2-carbonil)oxil]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15

El Ejemplo 17 se preparó a partir del intermediario 17 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.88 minutos, m/z 589/591 MH⁺.

20

Ejemplo 18: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metilfuran-3-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 18 se preparó a partir del intermediario 18 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.74 minutos, m/z 553 MH⁺.

10 Ejemplo 19: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilfuran-2-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 19 se preparó a partir del intermediario 19 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.66 minutos, m/z 553 MH⁺.

20 Ejemplo 20: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-4-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 20 se preparó a partir del intermediario 20 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.60 minutos, m/z 554 MH⁺.

5 Ejemplo 21: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 21 se preparó a partir del intermediario 21 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.72 minutos, m/z 552 MH⁺.

15 Ejemplo 22: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-4-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 22 se preparó a partir del intermediario 22 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.47 minutos, m/z 552 MH⁺.

20

Ejemplo 23: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 23 se preparó a partir del intermediario 23 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.51 minutos, m/z 584 MH⁺.

10 Ejemplo 24: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-3-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 24 se preparó a partir del intermediario 24 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.65 minutos, m/z 5554 MH⁺.

20 Ejemplo 25: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilisoxazol-5-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 25 se preparó a partir del intermediario 25 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.52 minutos, m/z 554 MH⁺.

5 Ejemplo 26: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)oxil-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 26 se preparó a partir del intermediario 26 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.52 minutos, m/z 567 MH⁺.

15 Ejemplo 27: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxil-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 27 se preparó a partir del intermediario 27 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.47 minutos, m/z 557 MH⁺.

20

Ejemplo 28: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-3-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 28 se preparó a partir del intermediario 28 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.48 minutos, m/z 540 MH⁺.

10 Ejemplo 29: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 29 se preparó a partir del intermediario 29 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.69 minutos, m/z 585 MH⁺.

20 Ejemplo 30: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxil]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 30 se preparó a partir del intermediario 30 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.47 minutos, m/z 570 MH⁺.

Ejemplo 31: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3-etoxi-tiofen-2-carbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5

El Ejemplo 31 se preparó a partir del intermediario 31 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.68 minutos, m/z 599 MH⁺.

Ejemplo 32: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-4-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15

El Ejemplo 32 se preparó a partir del intermediario 32 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.30 minutos, m/z 557 MH⁺.

20

Ejemplo 33: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-pirrol-2-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El Ejemplo 33 se preparó a partir del intermediario 33 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.42 minutos, m/z 528 MH⁺.

10 Ejemplo 34: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-5-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El Ejemplo 34 se preparó a partir del intermediario 34 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.44 minutos, m/z 556 MH⁺.

20 Ejemplo 35: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-tiadiazol-3-carbonil)oxil]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 El Ejemplo 35 se preparó a partir del intermediario 35 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.53 minutos, m/z 557 MH⁺.

5 Ejemplo 36: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-3-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 36 se preparó a partir del intermediario 36 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

10 LCMS tiempo de retención 3.51 minutos, m/z 556 MH⁺.

15 Ejemplo 37: Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-5-carbonil)oxil]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El Ejemplo 37 se preparó a partir del intermediario 37 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1.

LCMS tiempo de retención 3.59 minutos, m/z 556 MH⁺.

20

Ejemplo 38: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metiltiofen-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 El ejemplo 38 fue preparado a partir del intermediario 7 utilizando un método análogo a aquél descrito para el Ejemplo 1: LCMS tiempo de retención 3.78 minutos, m/z 569 MH⁺

10 Ejemplo 39: éster S-metílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-17 α -[(2-furancarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

Una suspensión del intermediario 1 (507 mg, 1 mmol) se disolvió en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, y se agregó carbonato ácido de sodio (92 mg, 1.1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C y se agregó yodometano (0.125 ml, 2 mmol), y la mezcla se agitó a 0-5°C por 2.5 horas. Se agregó dietilamina (0.41 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó a 5°C por 30 minutos. La mezcla se agregó a 25 ml de ácido clorhídrico 2M para dar un precipitado blanco. Se agregaron 25 ml de agua y el precipitado se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (456 mg, 88%): LMCS tiempo de retención 3.54 minutos, m/z 521 MH⁺.

Ejemplo 40: éster S-fluorometílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metiltiofen-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5

El ejemplo 40 se preparó a partir del intermediario 38 utilizando un método análogo a aquél descrito para el ejemplo 1: LCMS tiempo de retención 3.78 minutos, m/z 569 MH⁺.

10 Ejemplo 41: éster S-fluorometílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 El ejemplo 41 se preparó a partir del intermediario 39 utilizando un método análogo a aquél descrito para el ejemplo 1: LCMS tiempo de retención 3.51 minutos, m/z 570 MH⁺.

20 Ejemplo 42: éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

El ejemplo 42 se preparó a partir del intermediario 40 utilizando un método análogo a aquél

descrito para el ejemplo 1: LCMS tiempo de retención 3.64 minutos, m/z 581 MH⁺.

5 Ejemplo 43: éster S-fluorometílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 El ejemplo 43 se preparó a partir del intermediario 41 utilizando un método análogo a aquél descrito para el ejemplo 1: LCMS tiempo de retención 3.14 minutos, m/z 553 MH⁺.

Actividad Farmacológica

15 Actividad Farmacológica In Vitro

20 La actividad farmacológica fue evaluada en un ensayo *in vitro* funcional de la actividad agonista de glucocorticoide que es en general predictiva de la actividad anti-inflamatoria o anti-alérgica *in vivo*.

25 El ensayo funcional estuvo basado en aquel descrito por K.P. Ray et al., Biochem. J. (1997), 328, 707-715. Células A549 establemente transfectadas con un gen reportero que contenía los elementos que responden a NF- κ B

provenientes del promotor del gen reportero ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) fueron tratados con compuestos de prueba a dosis apropiadas por 1 hora a 37°C. Las células fueron luego estimuladas con el factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) por 16 horas, tiempo en el cual la cantidad de fosfatasa alcalina producida es medida por un ensayo colorimétrico estándar. Fueron construidas las curvas de dosis-respuesta, a partir de las cuales fueron estimados los valores de EC_{50} .

En esta prueba los compuestos de los ejemplos 1 al 9, 11-13, 15-22 y 24-39 mostraron un valor $EC_{50} < 1nM$. En esta prueba los compuestos de los ejemplos 10, 14 y 23 mostraron un valor de EC_{50} de 1, 2 y 17 nM respectivamente.

El receptor de glucocorticoide (GR) puede funcionar en al menos dos mecanismos distintos, mediante la suprarregulación de la expresión del gen a través del enlace directo de GR a las secuencias específicas en los promotores génicos, o mediante la subregulación de la expresión del gen que está siendo impulsada por otros factores de la transcripción (tales como NFkB o AP-1) a través de su interacción directa con GR.

En una variante del método anterior, para verificar periódicamente estas funciones, han sido generados dos plásmidos reporteros e introducidos separadamente en células epiteliales de pulmón humano A549,

mediante transfección. La primera línea celular contiene el gen reportero de la luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor sintético que responde específicamente a la activación del factor de la transcripción NFκB cuando es estimulado con TNFα. La segunda línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de renilla bajo el control de un promotor sintético que contiene 3 copias del elemento de respuesta al glucocorticoide de consenso, y el cual responde a la estimulación directa por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y la transrepresión fue conducida mediante la mezcla de las dos líneas celulares en una proporción 1:1 en una placa de 96 pozos (40,000 células por pozo) y desarrollándose toda la noche a 37°C. Los compuestos de prueba fueron disueltos en DMSO, y agregados a las células a una concentración final de DMSO de 0.7%. Después de la incubación por 1 hora, se agregó 0.5 ng/ml de TNFα (R&D Systems) y después de 15 horas adicionales a 37°C, se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y de renilla utilizando el equipo Packard Firelite siguiendo las instrucciones del fabricante. Las curvas de dosis-respuesta fueron construidas, a partir de las cuales se determinaron los valores de EC₅₀.

	Transactivación (GR)	Transrepresión (NFκB)
	ED ₅₀ (Nm)	ED ₅₀ (Nm)
Compuesto de la Fórmula (I)	0.06	0.20
Metabolito (X)	>250	>1000
Propionato de fluticasona	0.07	0.16

Selección para la actividad del receptor de progesterona

Se ha reportado que la línea celular T47D de
5 cáncer de mama humano supraregula una fosfatasa alcalina
endógena, en respuesta a las progestinas (Di Lorenzo y
colaboradores, Cancer Research (1991) 51, 4470-4475). Las
células T47D fueron sembradas en placas de 96 pozos a una
densidad de 1 x 10⁵ células por pozo y desarrolladas toda
10 la noche a 37°C. Se disolvieron esteroides en DMSO, se
agregaron a las células (concentración final de DMSO de
0.7%), y se incubaron por 24 horas a 37°C. Las células
fueron luego lavadas con PBS y lisadas con amortiguador
RIPA (1% de IGEPAL, 0.5% de desoxicolato de sodio, 0.1% de
15 SDS en solución salina amortiguada con fosfato). La
actividad de la fosfatasa alcalina se midió
espectrofotométricamente (405 nm) utilizando p-
nitrofenilfosfato (1.5 mg/ml) como un substrato disuelto en
dietanolamina 1M, cloruro de sodio 0.28 M, cloruro de

magnesio 0.5 mM. Fueron construidas las curvas de dosis-respuesta, para las cuales se estimaron los valores de EC₅₀.

El ejemplo 12 fue probado para la actividad de progesterona de acuerdo con la selección anterior, y la selectividad fue determinada al dividir ED₅₀ para el receptor de progesterona entre la ED₅₀ para el receptor de glucocorticoide.

La selectividad del ejemplo 12 fue de 364 (comparar el propionato de fluticasona: selectividad = 23)

10

Actividad Farmacológica In Vivo

La actividad farmacológica in vivo se evaluó en un modelo de eosinofilia en rata Brown Norway, sensibilizada con ovoalbúmina. Este modelo está diseñado para imitar la eosinofilia pulmonar inducida por alergen, un componente mayor de la inflamación pulmonar en el asma.

El Ejemplo (I) produjo inhibición dependiente de la dosis de eosinofilia pulmonar, en este modelo, después de la dosificación como una suspensión intra-traqueal (IT) en solución salina, 30 minutos antes del reto como ovoalbúmina. La inhibición significativa es lograda después de una dosis simple de 30 µg del Ejemplo (I) y la respuesta fue significativamente (p = 0.016) mayor que aquélla observada con una dosis equivalente del propionato

20

25

de fluticasona en el mismo estudio (69% de inhibición con el Ejemplo (I) versus 41% de inhibición con propionato de fluticasona).

En un modelo de rata de involución de timo, 3
5 dosis diarias IT de 100 µg del Ejemplo (I) indujeron reducciones significativamente más pequeñas en el peso del timo ($p = 0.004$) que una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (67% de reducción del peso del timo con el Ejemplo (I) versus 78% de reducción con el
10 propionato de fluticasona).

Tomados conjuntamente, estos resultados indican un índice terapéutico superior para el Ejemplo (I) en comparación al propionato de fluticasona.

15 Metabolismo in vitro en hepatocitos de rata y humanos

La incubación del Ejemplo (I) con hepatocitos de rata o de humano muestra que el compuesto es metabolizado de una manera idéntica al propionato de fluticasona con el
20 ácido 17-β-carboxílico (X) que es el único metabolito significativo producido. La investigación de la velocidad de aparición de este metabolito sobre la incubación del Ejemplo (I) con hepatocitos humanos (37°C, concentración del fármaco 10 µM, hepatocitos de 3 sujetos, 0.2 y 0.7
25 millones de células/ml) muestra que el Ejemplo (I) es

metablizado aproximadamente 5 veces más rápidamente que el propionato de fluticasona:

Número de sujeto	Densidad celular (millones de células/ml)	Producción del metabolito ácido 17-β (pmol/h)	
		Compuesto (I)	Propionato de fluticasona
1	0.2	48.9	18.8
1	0.7	73.3	35.4
2	0.2	118	9.7
2	0.7	903	23.7
3	0.2	102	6.6
3	0.7	580	23.9

5

La producción media de metabolito de 102-118 pmol/hora para el Ejemplo (I) y 18.8-23.0 pmol/hora para el propionato de fluticasona.

10 Farmacocinética después de la administración intravenosa y oral en ratas

El Ejemplo (I) fue administrado oralmente (0.1 mg/kg) e intravenosamente (0.1 mg/kg) a ratas macho Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El Ejemplo (I) mostró biodisponibilidad oral despreciable
5 (0.9%) y el despejo plasmático de 47.3 ml/min/kg, aproximándose al flujo sanguíneo hepático (despejo plasmático del propionato de fluticasona = 45.2 ml/min/kg).

Los ejemplos 4, 19, 24, 25 y 28 fueron administrados intravenosamente (0.1 mg/kg) a ratas macho
10 Wistar Han y se determinaron los valores de despejo plasmático de 49, 48, 47, 46, y 51 ml/minuto/kg, respectivamente

Farmacocinética después de la administración de polvo seco
15 intra-traqueal en cerdos

2 cerdos anestesiados fueron administrados intra-traquealmente con una mezcla homogénea del Ejemplo (I) (1 mg) y 1 mg de propionato de fluticasona como una
20 mezcla de polvo seco en lactosa (al 10% p/p). Se tomaron muestras sanguíneas en serie hasta 8 horas después de la administración. Se determinaron los niveles plasmáticos del Ejemplo (I) y del propionato de fluticasona después de la extracción y análisis utilizando la metodología LC-
25 MS/MS, los límites inferiores de cuantificación de los

métodos fueron 10 y 20 pg/ml para el Ejemplo (I) y para el propionato de fluticasona, respectivamente. Utilizando estos métodos, el Ejemplo (I) fue cuantificable hasta 2 horas después de la administración y el propionato de fluticasona fue cuantificable hasta 8 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron observadas para ambos compuestos dentro de 15 minutos después de la administración. Los datos de vida media en plasma obtenidos de la administración intravenosa (0.1 mg/kg) fueron utilizados para calcular los valores AUC (0-inf) para el Ejemplo (I). Esto compensa el perfil plasmático del Ejemplo (I) que es únicamente definido hasta 2 horas después de una dosis IT y elimina cualquier desviación debida a los datos limitados entre el Ejemplo (I) y el propionato de fluticasona.

Los valores de C_{max} y AUC (0-inf) muestran exposición sistémica notablemente reducida al Ejemplo (I) en comparación al propionato de fluticasona.

	C_{max} (pg/ml)		AUC (0-inf) (hr.pg/ml)	
	Cerdo 1	Cerdo 2	Cerdo 1	Cerdo 2
Compuesto de la Fórmula (I)	117	81	254	221
Propionato de fluticasona	277	218	455	495

Los parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo (I) y para el propionato de fluticasona fueron los mismos en el cerdo anestesiado después de la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos a 0.1 mg/kg. El despejo de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo experimental en cerdos.

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones siguientes, a no ser que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprenden", y variaciones tales "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero establecido o un intervalo o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o intervalo o grupo de números enteros o intervalos.

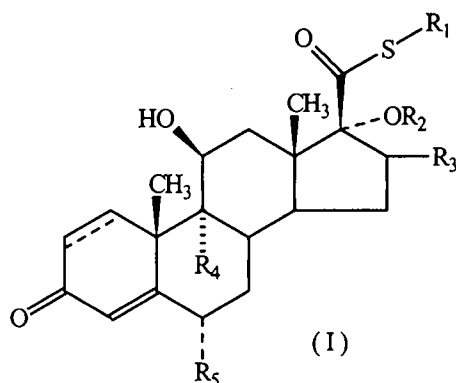
La solicitud de la cual esta descripción y las reivindicaciones forman parte, puede ser utilizada como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de tal solicitud subsecuente pueden ser dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Éstas pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, de composición, de proceso o de uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

Las patentes y solicitudes de patente descritas en esta solicitud son incorporadas en la misma por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



caracterizado porque

R₁ representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R₂ representa -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo;

R₃ representa hidrógeno, metilo (el cual puede estar ya sea en la configuración α o β) o metileno;

R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o halógeno; y

15 ----- representa un enlace simple o un enlace doble;

y las sales y solvatos de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 representa fluormetilo, clorometilo, bromometilo o 2'-fluoroetilo.

3. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 2, caracterizado porque R_1 representa fluorometilo.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 representa $-C(=O)-$ heteroarilo.

10 5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque heteroarilo representa un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales pueden estar opcionalmente
15 sustituidos.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi
20 de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado porque el anillo heterocíclico es furanilo, pirrolilo o tiofenilo.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el anillo heterocíclico es furanilo o tiofenilo.

5 9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado porque el anillo heterocíclico de 5 miembros contiene 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

10 10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el anillo heterocíclico se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo e imidazolilo.

15 11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado porque el anillo heterocíclico de 5 miembros contiene 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el heterociclo es tiadiazolilo.

20 13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, caracterizado porque el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R_3 es metilo.

5 15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno, flúor o cloro.

10 16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o flúor.

17. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque R_4 y R_5 son ambos flúor.

15 18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es fluorometilo; R_2 es $-C(=O)-2$ -furanilo; R_3 es metilo; R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o flúor; y ----- representa un enlace simple o un enlace
20 doble.

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque R_4 y R_5 son cada uno flúor.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque ---- representa un enlace doble.

21. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque es:

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;

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

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

15 éster S-fluorometílico del ácido 17 α -(benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico;

20 éster S-fluorometílico del ácido 9 α -fluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico; y

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androst-4-en-17 β -carbotioico;

o una sal o solvato de los mismos.

22. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-5-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-clorotiofen-2-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

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

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(2,5-diclorotiofen-3-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

- éster S-fluorometílico del ácido 17α -[(5-bromofuran-2-carbonil)oxi]- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 5 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido 17α -[(3-clorotiofen-2-carbonil)oxi]- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 10 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(2-metilfuran-3-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(3-metilfuran-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 15 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(5-metilisoxazol-4-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 20 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -[(1,3-tiazol-4-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico

- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 5 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(5-metilisoxazol-3-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(3-metilisoxazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 10 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 17α -[(isoxazol-3-carbonil)oxi]- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 15 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 17α -[(4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi]- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico
- 20 éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(3-etoxi-tiofen-2-carbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico

- éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-4-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- 5 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-pirrol-2-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- 10 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-tiadiazol-3-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- 15 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-5-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metiltiofen-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
- 20 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

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

5 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 23. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en medicina veterinaria o humana.

20 24. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

25. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

26. Una formulación farmacéutica en aerosol, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, como propelente, opcionalmente en combinación con un surfactante y/o un cosolvente.

27. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque comprende además otro agente terapéuticamente activo.

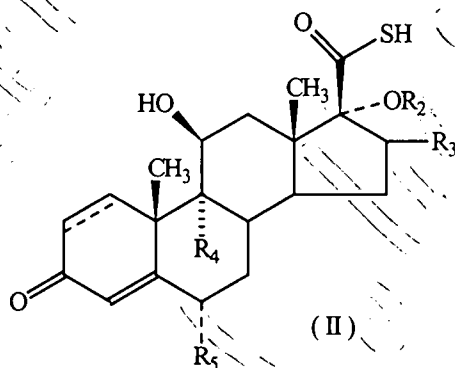
28. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque el otro agente terapéuticamente activo es un agonista del β_2 -adrenorreceptor.

29. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

30. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una condición antiinflamatoria y/o alérgica, caracterizado el método porque comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

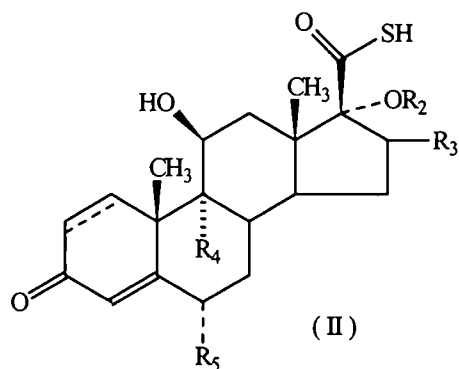
31. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula (II)



en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y ----- son como se definen de conformidad con la reivindicación 1.

32. Un proceso de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la alquilación es realizada al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un haluro de alquilo o de haloalquilo, apropiado.

33. Un compuesto de la fórmula (II)



caracterizado porque R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y ----- son como se definen de conformidad con la reivindicación 1.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 y 4, 5 [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-63014

Fecha: 06 de febrero de 2002.

Se informa que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el
documento N° 13957 conferido por GLAXO
GROUP LIMITED.

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex -
GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado 202027.