



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-1293

21. EXPEDIENTE N°. 06-1293

54. TÍTULO "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD
ANTI-INFLAMATORIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07J 3/00, A61K 31/56, A61P 5/44, C01D 239/20

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 6 FNE 2006

Folios 116, 114

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 2006-01-06 16:25:15
 Fecha (PDI): 2006-01-06 16:25:15
 Trámite: 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencias: 2006 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-14

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**
 Dirección: Glaxo Wellcome House,
 Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex
 UB6 0NN Inglaterra.
 Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
 Inglaterra.
 Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDICA RICAURTE**
 Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá, Colombia
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **39.690.713 TP 53.215**

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BIGGADIKE, Keith; JOHN, Matthew, Peter y NEEDHAM, Deborah.**
 Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1
 2NY
 Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/007819**

Fecha: **09/07/04**

Publicación Internacional No. **WO 2005/005451 A1**

Fecha: **20/01/05**

⑥

Título (54) "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA"

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07J 3/00, A61K 31/56, A61P 5/44, C07D 239/20**

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

11-07-2003

(31) Número de Solicitud

0316290.6

⑨

Comprobante de Pago No. **06 - 689**

Fecha: **04-01-06**

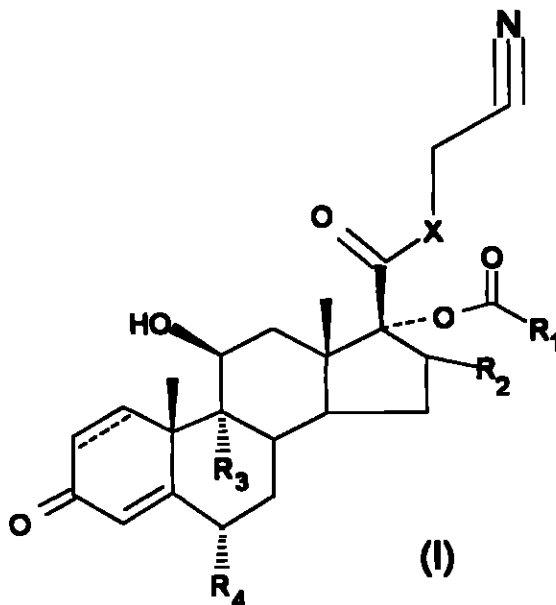
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 66001293 000000000 Folios: 124
Fecha (PRG): 2006-01-06 16:25:15
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 PASE NACI 411 PRESENIAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 689
FECHA : ENERO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045867	04/01/2006	5,926,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta presentando con esta solicitud. 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

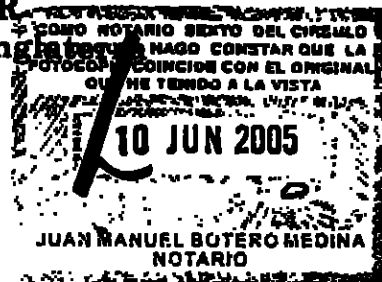
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by / a été signé par **Martin E. Buchner**
3 Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**
4 Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

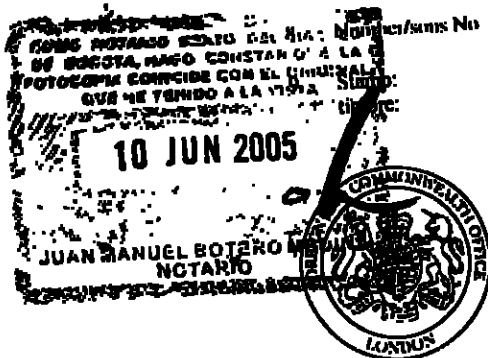
Certified/Attesté
6. the/le **26 August 2004**

- 5 at London/à Londres
7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

G499865

10. Signature: **M. Monaghan**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

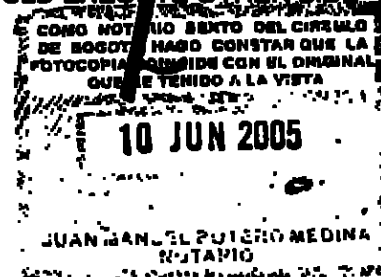
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this **23 AUG 2004**

**Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorized Official**

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

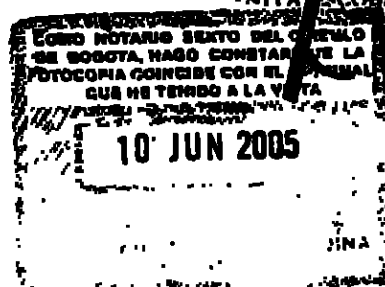
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Martin E Buchner
4. actuando como Notario Público
5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

6. en Londres
7. el 26 de agosto de 2004
8. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
9. Número G499865
10. Sello/Estampilla
11. Firma: (ilegible)
12. Sello de la Oficina de Asuntos

M. Monaghan
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

luis

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

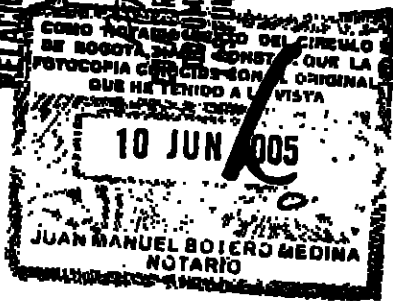
258650

Montes Escobar

LA FIRMA APARECE EN EL

DOCUMENTO DESPEÑA

DE FUNCIONES INDICADAS



Exteriores y del Commonwealth

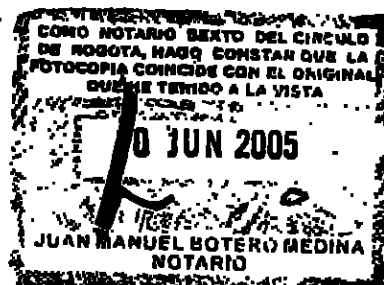
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Rehro de Folio #9 Extracto Para Publicación
Rehro de Folio # 10, 11 Para Tarjetas

 Industria y Comercio Ministerio de Industria y Comercio		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royal Technologies S.A. Integración Tecnológica y Digital
Expediente No		06-001293	No de Folia	
Item		No de unidades		
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			
Observaciones: Acta Final				

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente JXP-PB60390	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/007819	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11/07/2003
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007819

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07J3/00 A61K31/56 A61P5/44 C07D239/20 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07J A61K C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB), C) 3 de Enero de 2002 (2002-01-03) página 9, párrafos 3, 4 reivindicación 1 -----	1-22
A	GB 1 514 476 A (GLAXO LAB LTD) 14 de Junio 1978 (1978-06-14), reivindicación 1 -----	1-22
A	US 3 856 828 A (PHILLIPS G ET AL) 24 de Diciembre de 1974 (1974-12-24) columna 1, líneas 1-5 reivindicación 1 ----- --/---	1-22
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 17 de Noviembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 24/11/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Samsam Bakhtiary, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/007819

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	UENO H ET AL : "Síntesis y evaluación de las actividades antiinflamatorias de una serie de corticosteroides que tienen un grupo funcional 17.alfa.-ésteres". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 de Agosto de 1991 (1991-08-01), páginas 2468-2473, xp002086576 ISSN: 0022-2623 resumen página 2470; tabla II compuesto 13i	1-22
A	WO 89/03390 A (BODOR NICHOLAS S) 20 de Abril de 1989 (1989-04-20) página 1, líneas 1-8 reivindicación 1	1-22
A	GB 2 079 755 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 27 de Enero de 1982 (1982-01-27) página 1, líneas 5-9 reivindicación 1	1-22
A	GB 2 137 206 A (GLAXO GROUP LTD) 3 de Octubre de 1984 (1984-10-03) página 1, líneas 28-36 reivindicación 1	1-22
A	GB 1 384 372 A (GLAXO LAB LTD) 19 de Febrero de 1975 (1975-02-19) página 1, columna a mano izquierda, línea 11 – página 2, columna a mano izquierda, línea 19 reivindicación 1	1-22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007819

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0200679	A	03-01-2002	AU 8389101 A 08-01-2002
			BR 0112068 A 01-04-2003
			CA 2412541 A1 03-01-2002
			CN 1439018 T 27-08-2003
			CZ 20024203 A3 16-04-2003
			WO 0200679 A2 03-01-2002
			EP 1299409 A2 09-04-2003
			HU 0300783 A2 28-07-2003
			JP 2004501930 T 22-01-2004
			NO 20026253 A 18-02-2003
			PL 358428 A1 09-08-2004
			SK 18132002 A3 05-08-2003
			US 2003158163 A1 21-08-2003
			ZA 200300202 A 15-10-2003
GB 1514476	A	14-06-1978	AU 8440475 A 03-03-1977
			BE 832889 A1 01-03-1976
			CH 612686 A5 15-08-1979
			DE 2538595 A1 11-03-1976
			DK 389175 A ,B, 01-03-1976
			FR 2282899 A1 26-03-1976
			IE 41663 B1 27-02-1980
			JP 51048649 A 26-04-1976
			NL 7510226 A 02-03-1976
			SE 405976 B 15-01-1979
			SE 7509651 A 01-03-1976
			US 4093721 A 06-06-1978
			ZA 7505553 A 29-09-1976
US 3856828	A	24-12-1974	GB 1438940 A 09-06-1976
			AU 473714 B2 01-07-1976
			AU 5825273 A 23-01-1975
			BE 802481 A4 18-01-1974
			CA 1034565 A1 11-07-1978
			CH 619968 A5 31-10-1980
			DE 2336633 A1 31-01-1974
			DK 133158 B 29-03-1976
			ES 417012 A2 16-04-1976
			FR 2192840 A2 15-02-1974
			IE 37925 B1 09-11-1977
			IL 42779 A 29-04-1977
			JP 1163743 C 26-08-1983
			JP 49080058 A 02-08-1974
			JP 57050800 B 28-10-1982
			LU 68039 A1 26-09-1973
			NL 7309992 A 22-01-1974
			PH 14795 A 09-12-1981
			SE 396079 B 05-09-1977
			ZA 7304896 A 24-12-1974
WO 8903390	A	20-04-1989	WO 8903390 A1 20-04-1989
			AT 90355 T 15-06-1993
			DE 3786174 D1 15-07-1993
			EP 0334853 A1 04-10-1989
GB 2079755	A	27-01-1982	AT 379817 B 10-03-1986
			AT 265684 A 15-07-1985
			AT 379816 B 10-03-1986

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007819

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
GB 2079755	A	AT 307081 A	15-07-1985
		AU 540898 B2	06-12-1984
		AU 7259181 A	14-01-1982
		BE 889563 A1	03-11-1981
		CA 1174667 A1	18-09-1984
		CH 648856 A5	15-04-1985
		DE 3126732 A1	25-03-1982
		DK 302181 A ,B,	11-01-1982
		ES 8300785 A1	01-02-1983
		ES 8306767 A1	16-09-1983
		FI 812175 A ,B,	11-01-1982
		FR 2486529 A1	15-01-1982
		IT 1205446 B	23-03-1989
		JP 1011037 B	23-02-1989
		JP 1530924 C	15-11-1989
		JP 57045200 A	13-03-1982
		KR 8600266 B1	22-03-1986
		NL 8103315 A ,B,	01-02-1982
		NO 812344 A ,B,	11-01-1982
		PH 25874 A	02-12-1991
		PT 73348 A ,B	01-08-1981
		SE 449106 B	06-04-1987
		SE 8104132 A	11-01-1982
		SU 1318169 A3	15-06-1987
		US 6610675 B1	26-08-2003
		US 4710495 A	01-12-1987
		US 4996335 A	26-02-1991
		ZA 8104440 A	27-10-1982
GB 2137206	A	03-10-1984	
		AT 395428 B	28-12-1992
		AT 17084 A	15-05-1992
		AT 401521 B	25-09-1996
		AT 34491 A	15-02-1996
		AT 395427 B	28-12-1992
		AT 67481 A	15-05-1992
		AT 395429 B	28-12-1992
		AT 203186 A	15-05-1992
		AU 544517 B2	06-06-1985
		AU 6729881 A	20-08-1981
		BE 887518 A1	13-08-1981
		BG 60700 B2	29-12-1995
		CA 1201114 A1	25-02-1986
		CA 1205464 A2	03-06-1986
		CH 644615 A5	15-08-1984
		CH 651307 A5	13-09-1985
		CZ 9104034 A3	16-03-1994
		CY 1291 A	18-10-1985
		DE 3105307 A1	10-12-1981
		DE 3153379 C2	19-11-1992
		DK 62381 A ,B,	16-08-1981
		ES 8207194 A1	01-12-1982
		ES 8305379 A1	01-07-1983
		ES 8402317 A1	16-04-1984
		ES 8502447 A1	01-04-1985
		ES 8600936 A1	16-02-1986
		FI 810444 A ,B,	16-08-1981
		FR 2477156 A1	04-09-1981
		FR 2485542 A1	31-12-1981

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007819

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
GB 2137206	A	GB 2088877 A ,B	16-06-1982
		HK 58385 A	16-08-1985
		IE 51394 B1	24-12-1986
		IE 51395 B1	24-12-1986
		IT 1170717 B	03-06-1987
		JP 1488353 C	23-03-1989
		JP 56138200 A	28-10-1981
		JP 63037120 B	22-07-1988
		KE 3526 A	07-06-1985
		KR 8500969 B1	02-07-1985
		MX 9202717 A1	30-06-1992
		MY 75785 A	31-12-1985
		NL 84649 C	
		NL 960029 I1	03-02-1997
		NL 8100707 A ,B,	16-09-1981
		NZ 196260 A	30-11-1983
		PH 24267 A	29-05-1990
		PT 72502 A ,B	01-03-1981
		SE 452468 B	30-11-1987
		SE 8101010 A	16-08-1981
		SG 36885 G	15-11-1985
GB 1384372	A	19-02-1975	
		AU 473868 B2	08-07-1976
		AU 3811072 A	26-07-1973
		BE 778285 A1	20-07-1972
		CA 1003820 A1	18-01-1977
		CH 602786 A5	15-08-1978
		DE 2202691 A1	03-08-1972
		DK 132894 B	23-02-1976
		ES 399057 A1	01-11-1974
		FR 2122539 A5	01-09-1972
		HK 34278 A	07-07-1978
		IE 36000 B1	21-07-1976
		IL 38589 A	30-06-1976
		JP 56011720 B	16-03-1981
		MY 30878 A	31-12-1978
		NL 7200818 A ,B,	24-07-1972
		NO 137321 B	31-10-1977
		SE 383522 B	15-03-1976
		ZA 7200401 A	26-09-1973

17

PATENT COOPERATION TREATY

25 NOV 2004

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
Attn. Pritchard, Judith
980 Great West Road, (CN925.1)
Brentford
Middlesex TW8 9GS
UNITED KINGDOM

Received
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD
24 NOV 2004

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

24/11/2004

Applicant's or agent's file reference

JXP-PB60390

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP2004/007819

International filing date
(day/month/year)

09/07/2004

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eva Boháčová

16

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 18, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

17

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 18, 18 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JXP-PB60390	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/007819	International filing date (day/month/year) 09/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/07/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SPECIFIC GLUCOCORTICOSTEROID COMPOUND HAVING ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J3/00 A61K31/56 A61P5/44 C07D239/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 January 2002 (2002-01-03) page 9, paragraphs 3,4 claim 1	1-22
A	GB 1 514 476 A (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14) claim 1	1-22
A	US 3 856 828 A (PHILLIPPS G ET AL) 24 December 1974 (1974-12-24) column 1, lines 1-5 claim 1	1-22
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2004

Date of mailing of the international search report

24/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 8618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007819

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UENO H ET AL: "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623 abstract page 2470; table II compound 131	1-22
A	WO 89/03390 A (BODOR NICHOLAS S) 20 April 1989 (1989-04-20) page 1, lines 1-8 claim 1	1-22
A	GB 2 079 755 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 27 January 1982 (1982-01-27) page 1, lines 5-9 claim 1	1-22
A	GB 2 137 206 A (GLAXO GROUP LTD) 3 October 1984 (1984-10-03) page 1, lines 28-36 claim 1	1-22
A	GB 1 384 372 A (GLAXO LAB LTD) 19 February 1975 (1975-02-19) page 1, left-hand column, line 11 - page 2, left-hand column, line 19 claim 1	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200679	A	03-01-2002	
		AU 8389101 A	08-01-2002
		BR 0112068 A	01-04-2003
		CA 2412541 A1	03-01-2002
		CN 1439018 T	27-08-2003
		CZ 20024203 A3	16-04-2003
		WO 0200679 A2	03-01-2002
		EP 1299409 A2	09-04-2003
		HU 0300783 A2	28-07-2003
		JP 2004501930 T	22-01-2004
		NO 20026253 A	18-02-2003
		PL 358428 A1	09-08-2004
		SK 18132002 A3	05-08-2003
		US 2003158163 A1	21-08-2003
		ZA 200300202 A	15-10-2003
GB 1514476	A	14-06-1978	
		AU 8440475 A	03-03-1977
		BE 832889 A1	01-03-1976
		CH 612686 A5	15-08-1979
		DE 2538595 A1	11-03-1976
		DK 389175 A ,B,	01-03-1976
		FR 2282899 A1	26-03-1976
		IE 41663 B1	27-02-1980
		JP 51048649 A	26-04-1976
		NL 7510226 A	02-03-1976
		SE 405976 B	15-01-1979
		SE 7509651 A	01-03-1976
		US 4093721 A	06-06-1978
		ZA 7505553 A	29-09-1976
US 3856828	A	24-12-1974	
		GB 1438940 A	09-06-1976
		AU 473714 B2	01-07-1976
		AU 5825273 A	23-01-1975
		BE 802481 A4	18-01-1974
		CA 1034565 A1	11-07-1978
		CH 619968 A5	31-10-1980
		DE 2336633 A1	31-01-1974
		DK 133158 B	29-03-1976
		ES 417012 A2	16-04-1976
		FR 2192840 A2	15-02-1974
		IE 37925 B1	09-11-1977
		IL 42779 A	29-04-1977
		JP 1163743 C	26-08-1983
		JP 49080058 A	02-08-1974
		JP 57050800 B	28-10-1982
		LU 68039 A1	26-09-1973
		NL 7309992 A	22-01-1974
		PH 14795 A	09-12-1981
		SE 396079 B	05-09-1977
		ZA 7304896 A	24-12-1974
WO 8903390	A	20-04-1989	
		WO 8903390 A1	20-04-1989
		AT 90355 T	15-06-1993
		DE 3786174 D1	15-07-1993
		EP 0334853 A1	04-10-1989
GB 2079755	A	27-01-1982	
		AT 379817 B	10-03-1986
		AT 265684 A	15-07-1985
		AT 379816 B	10-03-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/007819

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
GB 2079755	A		AT 307081 A	15-07-1985		
			AU 540898 B2	06-12-1984		
			AU 7259181 A	14-01-1982		
			BE 889563 A1	03-11-1981		
			CA 1174667 A1	18-09-1984		
			CH 648856 A5	15-04-1985		
			DE 3126732 A1	25-03-1982		
			DK 302181 A ,B,	11-01-1982		
			ES 8300785 A1	01-02-1983		
			ES 8306767 A1	16-09-1983		
			FI 812175 A ,B,	11-01-1982		
			FR 2486529 A1	15-01-1982		
			IT 1205446 B	23-03-1989		
			JP 1011037 B	23-02-1989		
			JP 1530924 C	15-11-1989		
			JP 57045200 A	13-03-1982		
			KR 8600266 B1	22-03-1986		
			NL 8103315 A ,B,	01-02-1982		
			NO 812344 A ,B,	11-01-1982		
			PH 25874 A	02-12-1991		
			PT 73348 A ,B	01-08-1981		
			SE 449106 B	06-04-1987		
			SE 8104132 A	11-01-1982		
			SU 1318169 A3	15-06-1987		
			US 6610675 B1	26-08-2003		
			US 4710495 A	01-12-1987		
			US 4996335 A	26-02-1991		
			ZA 8104440 A	27-10-1982		
		GB 2137206	A	03-10-1984	AT 395428 B	28-12-1992
					AT 17084 A	15-05-1992
AT 401521 B	25-09-1996					
AT 34491 A	15-02-1996					
AT 395427 B	28-12-1992					
AT 67481 A	15-05-1992					
AT 395429 B	28-12-1992					
AT 203186 A	15-05-1992					
AU 544517 B2	06-06-1985					
AU 6729881 A	20-08-1981					
BE 887518 A1	13-08-1981					
BG 60700 B2	29-12-1995					
CA 1201114 A1	25-02-1986					
CA 1205464 A2	03-06-1986					
CH 644615 A5	15-08-1984					
CH 651307 A5	13-09-1985					
CZ 9104034 A3	16-03-1994					
CY 1291 A	18-10-1985					
DE 3105307 A1	10-12-1981					
DE 3153379 C2	19-11-1992					
DK 62381 A ,B,	16-08-1981					
ES 8207194 A1	01-12-1982					
ES 8305379 A1	01-07-1983					
ES 8402317 A1	16-04-1984					
ES 8502447 A1	01-04-1985					
ES 8600936 A1	16-02-1986					
FI 810444 A ,B,	16-08-1981					
FR 2477156 A1	04-09-1981					
FR 2485542 A1	31-12-1981					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/007819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2137206 A		GB 2088877 A , B	16-06-1982
		HK 58385 A	16-08-1985
		IE 51394 B1	24-12-1986
		IE 51395 B1	24-12-1986
		IT 1170717 B	03-06-1987
		JP 1488353 C	23-03-1989
		JP 56138200 A	28-10-1981
		JP 63037120 B	22-07-1988
		KE 3526 A	07-06-1985
		KR 8500969 B1	02-07-1985
		MX 9202717 A1	30-06-1992
		MY 75785 A	31-12-1985
		NL 84649 C	
		NL 960029 I1	03-02-1997
		NL 8100707 A , B,	16-09-1981
		NZ 196260 A	30-11-1983
		PH 24267 A	29-05-1990
		PT 72502 A , B	01-03-1981
		SE 452468 B	30-11-1987
		SE 8101010 A	16-08-1981
		SG 36885 G	15-11-1985
GB 1384372 A	19-02-1975	AU 473868 B2	08-07-1976
		AU 3811072 A	26-07-1973
		BE 778285 A1	20-07-1972
		CA 1003820 A1	18-01-1977
		CH 602786 A5	15-08-1978
		DE 2202691 A1	03-08-1972
		DK 132894 B	23-02-1976
		ES 399057 A1	01-11-1974
		FR 2122539 A5	01-09-1972
		HK 34278 A	07-07-1978
		IE 36000 B1	21-07-1976
		IL 38589 A	30-06-1976
		JP 56011720 B	16-03-1981
		MY 30878 A	31-12-1978
		NL 7200818 A , B,	24-07-1972
		NO 137321 B	31-10-1977
		SE 383522 B	15-03-1976
		ZA 7200401 A	26-09-1973

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Enero 20 de 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/005451 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/56, A61P 5/44, C07D 239/20

C07J 3/00,

(81) Estados Designados (nacionales): (A menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección Nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2004/007819

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 9, 2004 (09.07.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección Regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:

0316290.6

Julio 11 de 2003 (11.07.2003)

GB

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

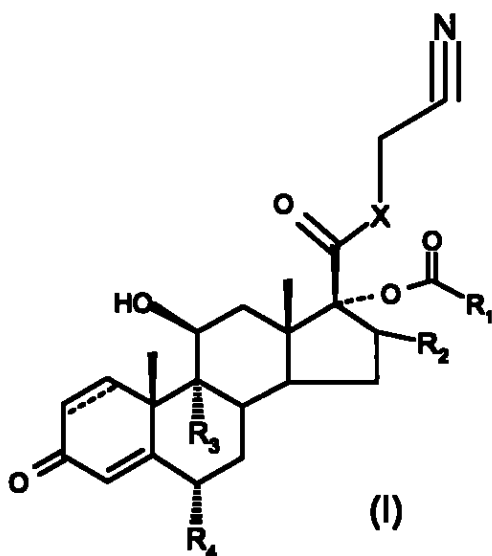
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BIGGADIKE, Keith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). JOHN, Matthew, Peter [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). NEEDHAM, Deborah [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: FRITCHARD, Judith; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(54) Título: "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA"



(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I): en la que X representa O o S; R₁ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-metilo o cicloalqueno C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; R₂ representa hidrógeno, metilo que puede estar en configuración α o β, o metileno; R₃ y R₄ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo metilo; y — representa un enlace sencillo o doble; o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
20 January 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/005451 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/56, A61P 5/44, C07D 239/20

C07J 3/00,

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2004/007819

(22) International Filing Date: 9 July 2004 (09.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0316290.6

11 July 2003 (11.07.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BIGGADIKE, Keith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). JOHN, Matthew, Peter [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). NEEDHAM, Deborah [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: PRITCHARD, Judith; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

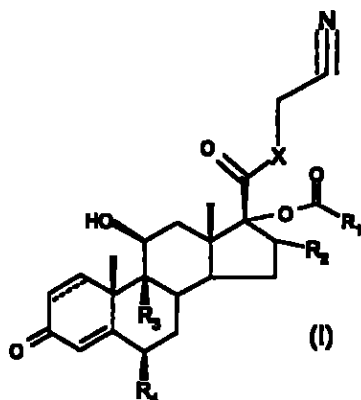
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SPECIFIC GLUCOCORTICOSTEROID COMPOUND HAVING ANTI- INFLAMMATORY ACTIVITY



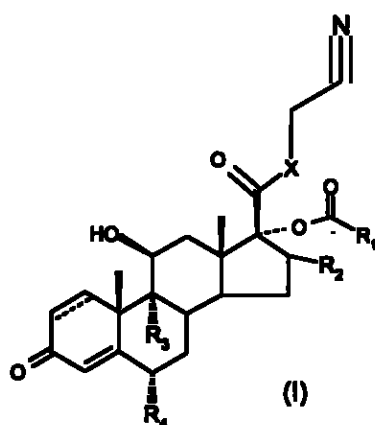
(57) Abstract: A compound of formula (I): (I) wherein X represents O or S; R1 represents C1-6 alkyl, C3-8 cycloalkyl, C3-8 cycloalkylmethyl or C3-8 cycloalkenyl any of which optionally may be substituted by one or more methyl groups or halogen atoms or R1 represents aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl; R2 represents hydrogen, methyl, which may be in either the α or β configuration, or methylene; R3 and R4 are the same or different and each independently represents hydrogen, halogen or a methyl group; and represents a single or a double bond; or a physiologically acceptable salt or solvate thereof.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X representa O o S;

10 R_1 representa alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -metilo o cicloalquenilo C_{3-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R_1 representa arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R_2 representa hidrógeno, metilo que puede estar en configuración α o β , o metileno;

15 R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;

y $\equiv$ representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa O.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R_1 representa un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o

más grupos metilo o cloro.

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

5

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

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

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

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

éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonyl]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17α-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico;

éster cianometílico del ácido 17α-(ciclohexilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-(2,6-difluorobenzoil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,

- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- 5 éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- 10 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- 15 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- 20 éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-4-en-17 β -carboxílico,
- 25 éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
- 30 éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-

carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

5 éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

o

10 éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 que es

15 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

20 éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

25 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

30 éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster cianometílico del ácido 6 α -9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

5 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, o

10 éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 que es

15 éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, o

20 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es éster

25 cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria o humana.

5 13. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo mezclado junto con, si es deseable, uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

15 15. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

20

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo.

25 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista de adrenoreceptor β_2 .

18. Un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o

30

animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

5

19. Un compuesto que es

ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonyl]benzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

10 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoyl)oxy-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoyl)oxy-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(4-cianobenzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

15 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoyl)oxy-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxy-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

20 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxy-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

25 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxy-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxy-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

30 ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

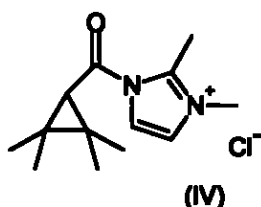
ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

5 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonilfenil-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; o

10 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

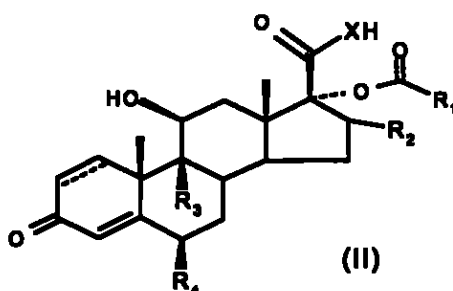
20. Un compuesto de fórmula (IV):



cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-3-imidazolio

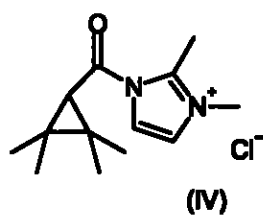
15

21. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II)

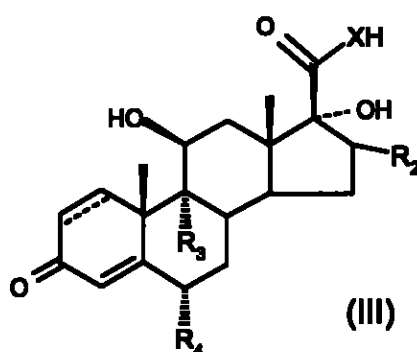


en la que R₁ representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R₂, R₃, R₄, X y $\equiv$ son como se definen anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del éster de 1,2-dimetil-1H-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):

20



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



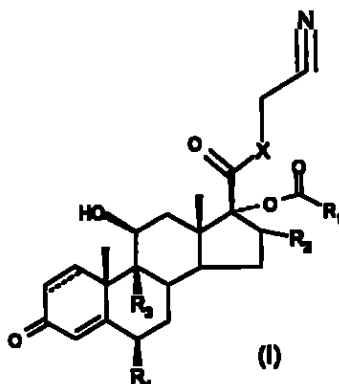
22. Un procedimiento según la reivindicación 21 en el que X
5 representa O.

[A large, stylized handwritten mark, possibly a signature or a large 'Z', is drawn across the page.]

36

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein

X represents O or S;

R₁ represents C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₈ cycloalkylmethyl or C₃₋₈ cycloalkenyl any of which optionally may be substituted by one or more methyl groups or halogen atoms or R₁ represents aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted

10 heteroaryl;

R₂ represents hydrogen, methyl, which may be in either the α or β configuration, or methylene;

R₃ and R₄ are the same or different and each independently represents hydrogen, halogen or a methyl group;

15 and $\equiv$ represents a single or a double bond;
or a physiologically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein X represents O.

20 3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R₁ represents a C₃₋₈ cycloalkyl group optionally substituted by one or more methyl or chlorine groups.

4. A compound as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein R₁ represents 2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl.

25

5. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R₂ represents methyl in the α-configuration.

37

6. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R₃ and R₄ are both fluorine.

7. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein
5 ~~-----~~ represents a double bond.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims which is
6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-
tetramethycyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-
10 cyanomethyl ester;
17 α -(4-[(Diethylamino)sulphonyl]benzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -
methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
17 α -(5-Chloro-4-methoxy-thiophene-3-carbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -
methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
15 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-
tetramethycyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
cyanomethyl ester;
17 α -(Cyclohexylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
20 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-17 α -(4-methoxybenzoyl)oxy-16 α -methyl-3-oxo-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
17 α -(4-Cyanobenzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-
25 1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
17 α -(Cyclopentylmethylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3,3-dimethylbutanoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
30 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-17 α -(2-isopropyl-1,3-thiazole-4-carbonyl)oxy-16 α -
methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(quinoline-2-carbonyl)oxy-
androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(5-trifluoromethyl-furan-2-
35 carbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;

40

- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl -17 α -(5-methylsulphonyl-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl -17 α -(5-methylthio-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 5 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(5-ethyl-isoxazole-3-carbonyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 9 α -Fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester.
 10 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androst-4-ene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 17 α -(5-Chloro-4-methoxy-thiophene-3-carbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl -3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 15 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
 17 α -(Cyclohexylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
 20 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl -17 α -(5-methylsulphonyl-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(5-trifluoromethyl-furan-2-carbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester; or
 25 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3-(difluoromethylthio)benzoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester.

9. A compound as claimed in claim 8 which is

- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
 30 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;

- 9 α -Fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 17 α -(Cyclohexylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 17 α -(Cyclopentylmethylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3,3-dimethylbutanoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 10 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3-(difluoromethylthio)benzoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
- 17 α -(Cyclohexylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester;
- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(5-ethyl-isoxazole-3-carbonyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 15 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -(5-methylthio-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-17 α -(2-isopropyl-1,3-thiazole-4-carbonyl)oxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 20 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-cyanomethyl ester; or
- 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester.
- 25 10. A compound as claimed in claim 9 which is
- 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester;
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-
- 30 cyanomethyl ester; or
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester
- 35 11. A compound as claimed in claim 10 which is

6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid cyanomethyl ester.

5 12. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable solvate thereof for use in veterinary or human medicine.

13. Use of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable solvate thereof for the manufacture of a medicament for
10 the treatment of inflammatory and/or allergic conditions.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable solvate thereof together, if desirable, in admixture with one or more physiologically acceptable
15 diluents or carriers.

15. A pharmaceutical aerosol formulation comprising a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable solvate thereof, and a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluoro carbon as
20 propellant, optionally in combination with a surfactant and/or a cosolvent.

16. A pharmaceutical composition according to claim 15 which further comprises another therapeutically active agent.

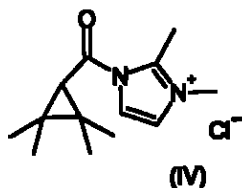
25 17. A pharmaceutical composition according to claim 16 in which said another therapeutically active agent is a β_2 -adrenoreceptor agonist.

18. A method for the treatment of a human or animal subject with an anti-inflammatory and/or allergic condition, which method comprises administering to said
30 human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable solvate thereof.

19. A compound
which is 17 α -(4-[(Diethylamino)sulphonyl]benzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-
35 16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid

- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-17 α -(4-methoxybenzoyl)oxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 5 17 α -(4-Cyanobenzoyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3,3-dimethylbutanoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-17 α -(2-isopropyl-1,3-thiazole-4-carbonyl)oxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 10 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(quinoline-2-carbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(5-trifluoromethyl-furan-2-carbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 15 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -(5-methylsulphonyl-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -(5-methylthio-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(5-ethyl-isoxazole-3-carbonyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 20 17 α -(5-Chloro-4-methoxy-thiophene-3-carbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid
- 25 17 α -(2,2-Dichloro-3,3-dimethylcyclopropylcarbonyl)oxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid
- 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -(5-methylsulphonyl-thiophene-2-carbonyl)oxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid
- 30 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(5-trifluoromethyl-furan-2-carbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid, or
- 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(3-(difluoromethylthio)benzoyl)oxy-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid.

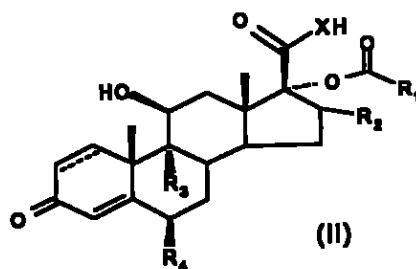
20. A compound of formula (IV):



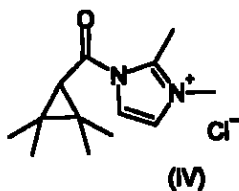
5

2,3-dimethyl-1-[(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)carbonyl]-1H-imidazol-3-ium chloride.

21. A process for preparing a compound of formula (II)

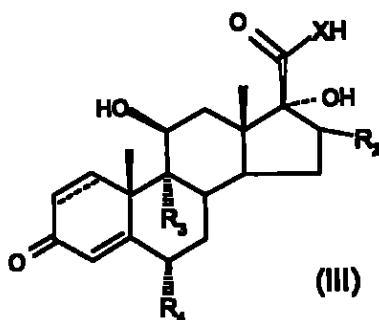


10 where R_1 represents 2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl and R_2 , R_3 , R_4 , X and $\equiv$ are as defined in any one of claims 1 to 7 which process comprises reaction of the 1,2-dimethyl-1H-imidazolium ester of 2,2,3,3-tetramethylcyclopropane carboxylic acid (IV)

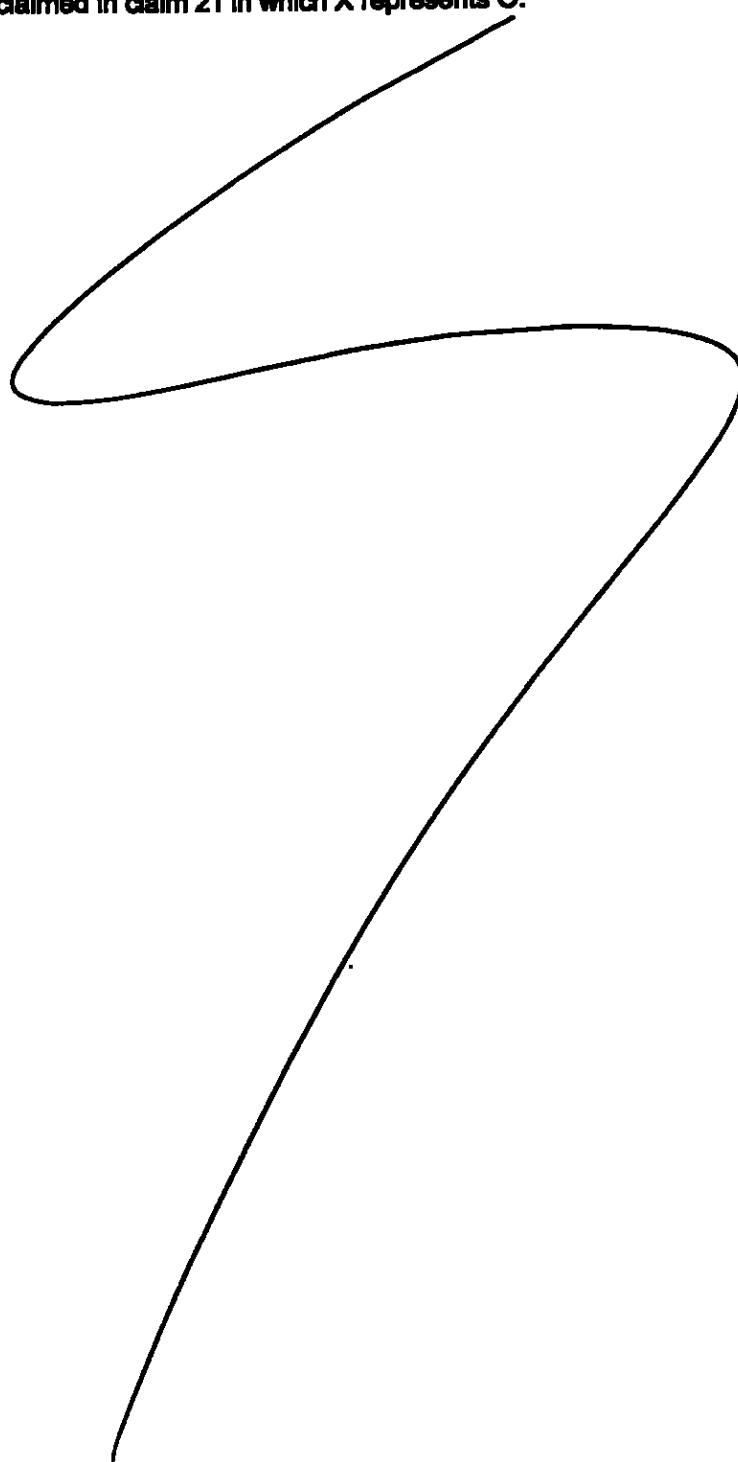


15

with the corresponding 17 α -hydroxyl derivative of formula (III)



22. A process as claimed in claim 21 in which X represents O.



De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																										
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/007819	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.07.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07J3/00, A61K31/56, A61P5/44, C07D239/20																											
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes - Gitschiner Str. 103 D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Samsam Bakhtiary, M Teléfono No. +49 89 2399-8556																									

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007819

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 18

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 18 sólo con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-22
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-22
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-17, 19-22
	No: Reivindicaciones 18

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

49

Re Item III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

La reivindicación 18 está relacionada con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERTWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) Enero 3 de 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) Junio 14, 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPS G ET AL) Diciembre 24 de 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Síntesis y evaluación de las actividades antiinflamatorias de una serie de corticosteroides que tienen un grupo funcional 17.alfa.-ésteres" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, Agosto 1 de 1991 (1991-08-01), páginas 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623
- D5: WO 89/03390 A (BODOR NICHOLAS S) Abril 20 de 1989 (1989-04-20)
- D6: GB-A-2 079 755 (OTSUKA PHARMA CO LTD) Enero 27 de 1982 (1982-01-27)
- D7: GB-A-2 137 206 (GLAXO GROUP LTD) Octubre 3 de 1984 (1984-10-03)
- D8: GB-A-1 384 372 (GLAXO LAB LTD) Febrero 19 de 1975 (1975-02-19)

2 Novedad

El objeto reivindicado se relaciona con compuestos esteroides de androsteno. Ninguno de los documentos del reporte de búsqueda revela tal compuesto.

52

La característica diferenciadora de la molécula es el grupo ciano, de hecho los documentos D1-D8 revelan esteroide de estructural similar con la diferencia que en lugar de la mitad ciano, tienen el alquilo (eg. Me), halógeno, éster....

El objeto reivindicado puede ser considerado como novedoso.

3. Nivel Inventivo

El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela (cf. Ejemplos 14, 24 y reivindicación 1) un esteroide del cual el objeto de la reivindicación 1 difiere (al menos una característica) en el ciano-éster en la posición 17 del sistema de anillo en lugar del metil-éster. Además de esto, otras características estructurales son diferentes (e total 3 características técnicas diferentes).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede, por lo tanto considerarse como que provee un esteroide nuevo útil como anti-inflamatorio.

Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda solo o combinado habría conducido al experto a este esteroide específico como se reivindicó, y predecir que tal compuesto aún ejercería actividades anti-inflamatorias.

El objeto reivindicado puede ser considerado como inventivo.

Re Item VII

Ciertos defectos en la Solicitud Internacional

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1 (a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1-D8 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí.

Aunque estos documentos están citados como categoría A en el reporte de búsqueda, deben ser mencionados en la descripción porque no se ha citado ninguna otra técnica previa.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la Solicitud Internacional

1) Para la evaluación de la presente reivindicación 8 sobre la pregunta si es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como

51

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2004/007819

industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

2) En la reivindicación 1, el término ariilo o heteroarilo "sustituido" que define R1 debe ser aclarado o removido.

54

PATENT COOPERATION TREATY

52

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/007819

International filing date (day/month/year)
09.07.2004

Priority date (day/month/year)
11.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07J300, A61K3158, A61P544, C07D23920

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80268 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Samsam Bakhtiary, M
Telephone No. +49 89 2369-6556



58

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCH AUTHORITY**International application No.
PCT/EP2004/007819

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire International application,

☒ claims Nos. 18

because:

☒ the said International application, or the said claims Nos. 18 only with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17,19-22
	No: Claims	18

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 January 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPPS G ET AL) 24 December 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Synthesis and evaluation of antinflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623
- D5: WO 89/03390 A (BODOR NICHOLAS S) 20 April 1989 (1989-04-20)
- D6: GB-A-2 079 755 (OTSUKA PHARMA CO LTD) 27 January 1982 (1982-01-27)
- D7: GB-A-2 137 206 (GLAXO GROUP LTD) 3 October 1984 (1984-10-03)
- D8: GB-A-1 384 372 (GLAXO LAB LTD) 19 February 1975 (1975-02-19)

2. Novelty

The claimed subject matter is concerned with androstene steroid compounds.
None of the documents of the search report disclose such compound.

The distinguishing feature of the molecule is the cyano group, indeed the documents D1-D8 disclose steroid of similar structure with the difference that instead of the cyano moiety they have alkyl (eg. Me), halogen, ester....

The claimed subject matter can be considered as novel.

3. Inventive step

Document D1, could be considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. examples 14,24 and claim 1) a steroid from which the subject-matter of claim 1 differs (at least one feature) in that cyano-ester on position 17 of ring system instead of methyl-ester. Beside this, other structural features are different (in total 3 different technical feature).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide a novel steroid useful as anti-inflammatory.

None of the documents cited in the search report neither alone or combined together would have led the skilled person to this specific steroid as claimed and foresee that such compound would still exert anti-inflammatory activities.
The claimed subject matter can be considered as inventive.

Re Item VII

Certain defects in the International application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D8 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Even though these documents are cited as A category in the search report, they should be mentioned in the description because no other prior art have been cited.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

1) For the assessment of the present claim 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/007819

example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2) In claim 1, the term "substituted" aryl or heteroaryl defining R1 should be clarified or removed.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

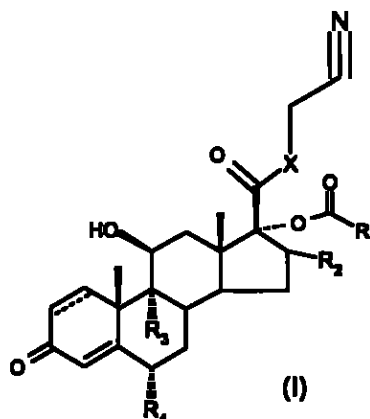
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE
ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X representa O o S;

10 R₁ representa alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-metilo o cicloalquenilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

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

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

y $\equiv$ representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

20

COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE
ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA

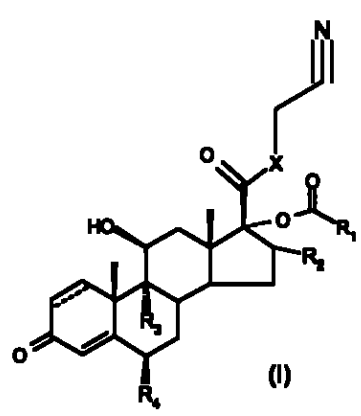
La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas de
5 receptor de glucocorticoide de la serie del androstano y a procedimientos para
su preparación. La presente invención se refiere también a formulaciones
farmacéuticas que contienen los compuestos y a usos terapéuticos de los
mismos,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

10

Son conocidos glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias
y se utilizan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades
inflamatorios tales como asma y rinitis. Sin embargo, los inventores han
identificado una nueva serie de glucocorticosteroides.

15

Por tanto, según un aspecto de la invención, se proporciona un
compuesto de fórmula (I)



en la que

20

X representa O o S;

R₁ representa alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-metilo o
cicloalquenilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente
sustituido con uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa
arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25

R₂ representa hidrógeno, metilo que puede estar en configuración α o β,

o metileno;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;

y $\equiv$ representa un enlace sencillo o doble;

5 o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Las referencias a continuación en la presente memoria a un compuesto
10 según la invención incluyen tanto los compuestos de fórmula (I) como las sales y solvatos de los mismos.

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

15

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

Preferiblemente, X representa O.

20

Los ejemplos preferidos de grupos alquilo C_{1-6} que puede representar R_1 incluyen 2,2-dimetilpropilo.

Los ejemplos preferidos de grupos cicloalquilo C_{3-6} que puede
25 representar R_1 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y derivados sustituidos tales como metilciclopropilo (por ejemplo 1-metilciclopropilo), diclorodimetilciclopropilo (por ejemplo 2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilo) y tetrametilciclopropilo (por ejemplo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo).

Los ejemplos preferidos de grupos cicloalquil C_{3-8} -metilo que puede representar R_1 incluyen ciclopentilmetilo.

- 5 Los ejemplos preferidos de grupos cicloalquenilo C_{3-8} que puede representar R_1 incluyen grupos alquenilo que contienen 1 o más dobles enlaces (sin ser grupos aromáticos) tales como ciclohexenilo, por ejemplo ciclohex-2,3-enilo.

- 10 En algunas realizaciones, se prefiere que R_1 represente un grupo arilo sustituido.

- Los ejemplos preferidos de grupos arilo sustituidos que puede representar R_1 incluyen 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-
15 metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo y 4-cianofenilo.

Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo que puede representar R_1 incluyen quinolin-2-ilo.

- 20 Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo sustituidos que puede representar R_1 incluyen 5-cloro-4-metoxitiofen-3-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-4-ilo, 5-trifluorometilfuran-2-ilo, 5-metilsulfoniltiofen-2-ilo, 5-metiltiotiofen-2-ilo y 5-etilisoxazol-3-ilo.

- 25 Los inventores prefieren que R_1 represente cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo y/o halógeno. Particularmente, prefieren que R_1 represente cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o cloro.

Los grupos más preferidos que puede representar R_1 incluyen tetrametilciclopropilo, diclorodimetilciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilmetilo, especialmente 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y 2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilo, lo más especialmente 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

5

Los inventores prefieren que R_2 represente metilo, especialmente metilo en configuración α .

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 , que
 10 pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, metilo, flúor o cloro, particularmente hidrógeno o flúor. Se prefieren especialmente los compuestos en los que R_3 y R_4 son ambos flúor.

Preferiblemente, $\equiv$ representa un doble enlace.

15

Ha de entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos designados anteriormente en la presente memoria.

20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

éster *S*-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonyl)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

25 éster *S*-cianometílico del ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonyl]benzoyl)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster *S*-cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonyl)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-

- 17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;
 éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-
 11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoi)oxi-
 5 11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-
 metoxibenzoi)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoi)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -
 hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 10 éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -
 difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoi)oxi-
 11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-
 15 1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
 17 α -(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
 17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 20 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-
 metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-
 metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbóxico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-
 25 carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -
 (2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
 17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-4-en-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -
5 carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-
10 11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,
15 y

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoi)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

20 Son compuestos particularmente preferidos:

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
25 17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

5 éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)-benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

10 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

15 éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, y

20 éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

Se prefieren especialmente:

25 éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

El más preferido es el éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -
5 hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

Los compuestos de fórmula (I) tienen efectos beneficiosos antiinflamatorios o antialérgicos potenciales, particularmente tras administración
10 tópica, demostrados, por ejemplo, por su capacidad de unirse al receptor de glucocorticoide y desencadenar una respuesta mediante ese receptor. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

15 Los ejemplos de estados patológicos en los que los compuestos de la invención pueden tener utilidad incluyen enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad, afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergen-
20 rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis, afecciones inflamatorias intestinales tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

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

Se apreciará por los expertos en la técnica que la referencia en la presente memoria a tratamiento se extiende a profilaxis así como al tratamiento

de afecciones establecidas.

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

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

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

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto
20 humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Los compuestos según la invención pueden formularse para administración en cualquier modo conveniente, y la invención incluye por lo tanto en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un
25 compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo mezclado conjuntamente con, si es deseable, uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos según la invención pueden formularse, por ejemplo,
5 para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente administración local.

La administración local como se utiliza en la presente memoria incluye administración mediante insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos
10 tipos de preparación para administración local incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para suministro mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas oculares o nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios,
15 enemas de retención y comprimidos o aglomerados masticables o chupables (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones de liposomas o microencapsulación.

Los ungüentos, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una
20 base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados, y/o disolventes. Dichas bases pueden incluir por tanto, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que pueden utilizarse según la naturaleza de
25 la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

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

5

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

10

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

25

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

30

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, por

ejemplo de gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg y 10 mg del compuesto de fórmula (I). Como alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales según la invención depende del tipo preciso de formulación a preparar, pero estará generalmente en el intervalo de 0,001 a 10% en peso. Generalmente, sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción utilizada ventajosamente estará en el intervalo de 0,005 a 1%, y preferiblemente de 0,01 a 0,5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción utilizada estará en el intervalo de 0,1 a 5%.

Las formulaciones de aerosol se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga 20 µg-2000 µg, preferiblemente aproximadamente 20 µg-500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 ó 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 µg-10 mg, preferiblemente de 200 µg-2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida suministrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble que la de las formulaciones en aerosol.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día al área afectada; sobre áreas cutáneas, pueden utilizarse ventajosamente apósitos oclusivos. El suministro continuo o prolongado puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para administración interna, los compuestos según la invención pueden formularse, por ejemplo, de manera convencional para administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, 5 elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes, sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes, según sea apropiado. Sin embargo, se prefieren 10 las formas de dosificación unitaria como se describen a continuación.

Las formas preferidas de preparación para administración interna son formas de dosificación unitaria, concretamente comprimidos y cápsulas. Dichas formas de dosificación unitaria contienen de 0,1 mg a 20 mg, preferiblemente 15 de 2,5 a 10 mg de los compuestos de la invención.

Los compuestos según la invención pueden administrarse en general mediante administración interna en casos en que está indicada la terapia sistémica adrenocortical.

20

En preparaciones de tipo general, para administración interna pueden contener de 0,05 a 10% del ingrediente activo dependiendo del tipo de preparación implicado. La dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la afección que se está tratando y de la 25 duración del tratamiento deseado.

Las formulaciones de liberación lenta o con recubrimiento entérico pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas según la invención pueden utilizarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de adrenoreceptor β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales) o antihistamínicos. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos, por ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio (por ejemplo otro corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, un agonista de adrenoreceptor β_2 , un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral), o un antihistamínico. Se prefieren combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un agonista de adrenoreceptor β_2 y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

20

Resultará evidente para una persona experta en la técnica que, cuando sea apropiado, el(los) otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s) puede(n) utilizarse en forma de sales (por ejemplo en forma de sales de metal alcalino o sales amina o en forma de sales de adición de ácido), o profármacos, o en forma de ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior), o en forma de solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. Resultará evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden utilizarse en forma ópticamente pura.

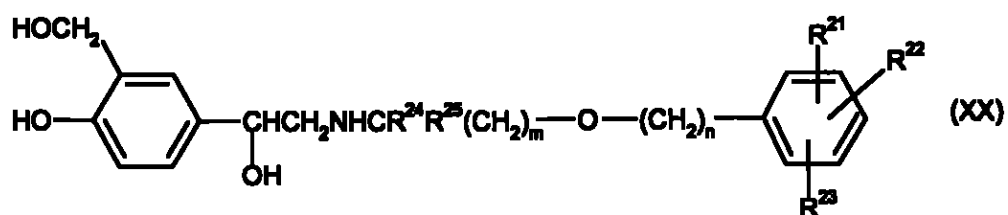
25

Se prefiere particularmente una combinación que comprende el compuesto de la invención junto con un agonista de adrenoreceptor β_2 .

5 Los ejemplos de agonistas de adrenoreceptor β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma de racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los
10 agonistas de adrenoreceptor β_2 de larga acción, especialmente aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas tales como salmeterol o formoterol.

Los agentes agonistas de adrenoreceptor β_2 de larga acción preferidos
15 incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

20 Los agonistas de adrenoreceptor β_2 especialmente preferidos de larga acción incluyen compuestos de fórmula (XX):



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

m es un número entero de 2 a 8,

25 n es un número entero de 3 a 11,

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

R^{21} es $-XSO_2NR^{26}R^{27}$, siendo X $-(CH_2)_p-$ o alquenileno C_{2-6} ;

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

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

R^{28} y R^{29} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenilalquil C_{1-4} ; y

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

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

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

Son agonistas de adrenoreceptor β_2 de larga acción especialmente preferidos:

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

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

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

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

N-[2-hidroxi-5-((1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]-

fenil]etil]amino]etil]fenil]foramida, y

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

- 5 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona,
- 10 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-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster *S*-(2-oxotetrahidro-
- 15 furan-3*S*-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budenosida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo el éster furoato), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α -17-[(*R*)-ciclohexil-metilen]bis(oxi))-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-
- 20 106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, 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-oxoandrosta-1,4-dieno-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-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, más preferiblemente
- 25 éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo glucocorticoide que pueden poseer selectividad para la transrepresión frente a la

transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los cubiertos en las siguientes patentes: WO 03/082827, WO 01/10143, WO 98/54159, WO 04/005229, WO 04/009016, WO 04/009017, WO04/018429, WO 03/104195, WO 03/082787, WO 03/082280, WO 03/059899, WO 03/101932,
5 WO 02/02565, WO 01/16128, WO 00/66590, WO 03/086294, WO 04/026248, WO 03/061651, WO 03/08277.

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

10

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil de sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo montelukast), inhibidores
15 de iNOS, inhibidores de tripsina y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas de receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquina (por ejemplo antagonistas de quimioquina tales como antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citoquina, o inhibidores de 5-lipooxigenasa. Otros agonistas de adrenoreceptor
20 β_2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo en forma del sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos. Los iNOS (inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible) son preferiblemente para administración oral. Los inhibidores iNOS adecuados incluyen los dados a
25 conocer en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

Es de particular interés el uso de compuestos de fórmula (I) en

combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que sea conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como inhibidor de PDE4, y sea sólo inhibidor de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

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

AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. *et al.*, 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de septiembre, Edimburgo), 1998, Abst. P98, nº de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina llamado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol dado a conocer por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.*, Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc.] (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998, 1998, 12 (supl. 28), abst. P2393; roflumilast (nº de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 99/47505, cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia) de Byk-Gulden;

pumafentrina (-)-*p*-[(4*aR**,10*bS**)-9-etoxi-1,2,3,4,4*a*,10*b*-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[*c*][1,6]naftiridin-6-il]-*N,N*-diisopropilbenzamida que es un inhibidor de PDE3/PDE4 mixto que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis o T440 (Tanabe Seiyaku, Fuji, K. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284(1): 162) y T2585.

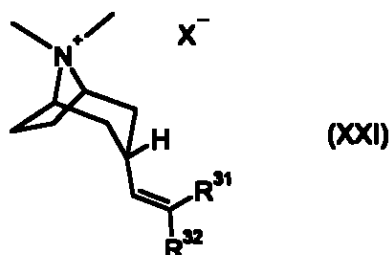
Se dan a conocer compuestos de interés adicionales en la solicitud de patente internacional publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd.), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd.) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd.).

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). Son también de interés revatropato (por ejemplo en forma del bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273, que se da a conocer en el documento WO 01/04118. Los compuestos ejemplares para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo en forma del

bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato, también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

5

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXI) que se dan a conocer en la solicitud de patente de EE.UU. 60/487981:



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

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

X^- representa un anión asociado a la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato, incluyendo por ejemplo:

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

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

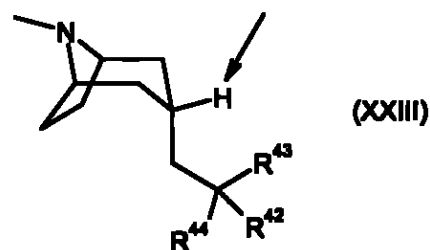
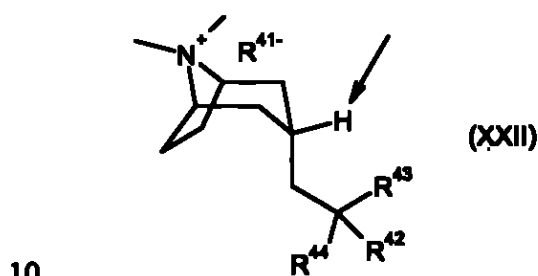
25 4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-

azoniabicyclo[3.2.1]octano;

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

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

Los agentes anticolinérgicos adecuados adicionales incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se dan a conocer en la solicitud de patente de EE.UU. 60/511009:



en las que:

el átomo de H indicado está en la posición *exo*;

R^{41} representa un anión asociado a la carga positiva del átomo de N. R^{41} puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato;
15

R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente del grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, heterocicloalquilalquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;
20

R^{44} se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterocicloalquilo C_3-C_7 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_{12} , alquil C_1-C_6 -
25

heterocicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, alquil C₁-C₈-arilo, alquil C₁-C₈-heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);

R⁴⁵ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₈-heterocicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₈-arilo, alquil C₁-C₈-heteroarilo;

R⁴⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₈-heterocicloalquilo C₃-C₇, arilo, heteroarilo, alquil C₁-C₈-arilo, alquil C₁-C₈-heteroarilo;

R⁴⁷ y R⁴⁸ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₁₂, alquil C₁-C₈-heterocicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₈-arilo y alquil C₁-C₈-heteroarilo, incluyendo por ejemplo:

yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-tiofen-2-iletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionitrilo;

(*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifeniletil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano;

3-((*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropiónico;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

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

3-((*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropan-1-ol;

N-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

- yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano;
- 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-urea;
- 5 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-urea;
- N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-acetamida;
- N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-
- 10 benzamida;
- 3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-ditiofen-2-ilpropionitrilo;
- yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano;
- N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]benceno-
- 15 sulfonamida;
- [3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;
- N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicio[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]metano-sulfonamida; y/o
- bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilmetanoil)amino]propil}-8,8-
- 20 dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano.
- Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen:
- yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano;
- yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-
- 25 azoniabicio[3.2.1]octano;
- bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano;
- yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]octano;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-ilet)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilmetanoil)amino]propil}-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

5

Los antihistamínicos adecuados (también designados como antagonistas de receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos por inhibir receptores H1 y ser seguros para uso humano. Los antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, por ejemplo difenilhidramina, pirilamina, clemastina, clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina y cetirizina.

15 Los ejemplos de antihistamínicos preferidos incluyen loratadina, desloratadina, fexofenadina y cetirizina.

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un inhibidor de PDE4.

20

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un agonista de adrenoreceptor β_2 .

25

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado

fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación
5 que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un antihistamínico.

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación
10 que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de adrenoreceptor β_2 .

La invención proporciona así en un aspecto adicional una combinación
15 que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

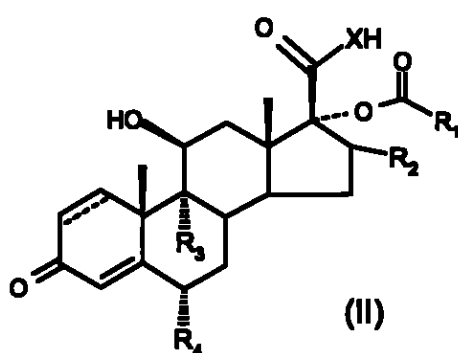
Las combinaciones designadas anteriormente pueden presentarse
20 convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan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

25 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse simultáneamente en una combinación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes

terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

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

Un procedimiento según la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) comprende la reacción de un ácido carboxílico ($X=O$) o ácido carbotioico ($X=S$) de fórmula II



10

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y --- son como se definen anteriormente,

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

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

20

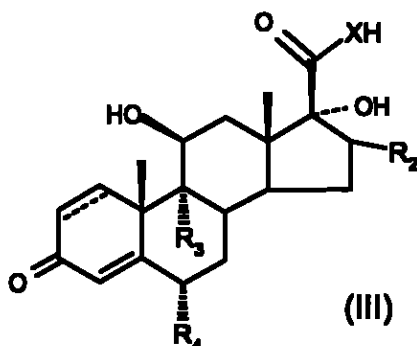
Los compuestos de fórmula (II) pueden emplearse convenientemente en forma de sales cuando dichas sales pueden prepararse en forma cristalina, o

en forma de solvatos.

Los compuestos de fórmula $L-CH_2-CN$ son conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos.

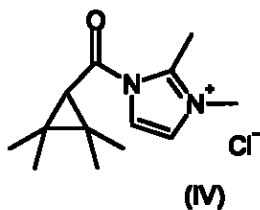
5

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



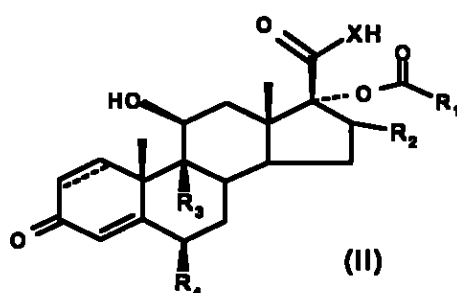
en la que R_2 , R_3 , R_4 , X y --- son como se definen anteriormente,

10 utilizando por ejemplo la metodología descrita por G.H. Phillipps *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37, 3717-3729. La etapa comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación al éster tal como un compuesto de fórmula R_1COOH o un derivado activado del mismo, por ejemplo un éster, anhídrido o haluro activado del mismo, especialmente un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido en presencia
15 de una base débil, por ejemplo trietilamina. Los ésteres de imidazolio pueden ofrecer alternativas convenientes al cloruro de ácido en esta reacción. Por ejemplo, el éster de 1,2-dimetil-1*H*-imidazolio (IV) representa un derivado activado cristalino conveniente de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropano-
20 carboxílico.



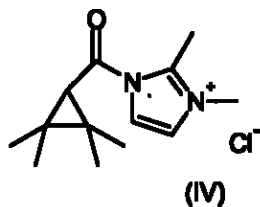
Generalmente, el cloruro de ácido u otros derivados de ácido carboxílico activado se emplearían en al menos una cantidad 2 veces molar con respecto al compuesto de fórmula (III). El segundo mol de cloruro de ácido tiende a reaccionar con el resto de ácido carboxílico/carbotioico en el compuesto de
5 fórmula (III) y necesitaría eliminarse mediante reacción con una amina tal como dietilamina o 1-metilpiperazina.

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



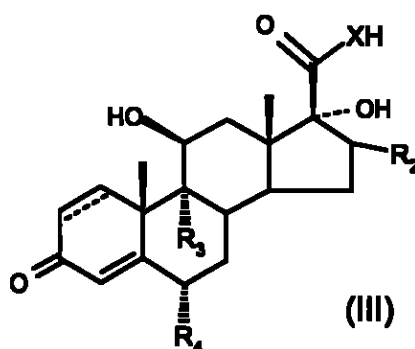
10

en la que R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R_2 , R_3 , R_4 , X y --- se definen anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del éster de 1,2-dimetil-1H-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



15

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



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

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

ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

10 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

15 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

20 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

25 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -

hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

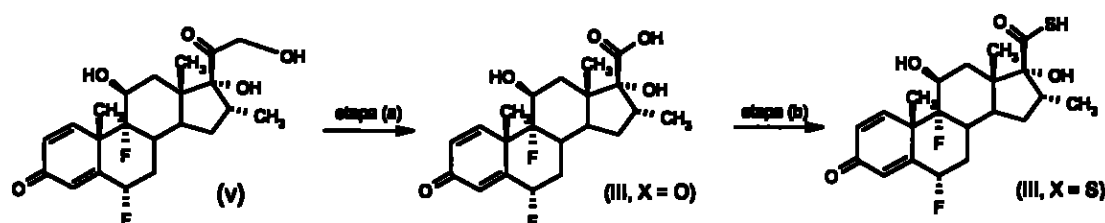
ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfonilfen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; y

ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

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

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



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

Preferiblemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicoldimetiléter. Por ejemplo, para potenciar el rendimiento y el resultado, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y

más preferiblemente son agua o tetrahydrofurano, especialmente agua y tetrahydrofurano como disolvente. El dioxano y el dietilenglicoldimetiléter son también disolventes preferidos que pueden emplearse opcionalmente (y preferiblemente) junto con agua. Preferiblemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 en vol. respecto a la cantidad de material de partida (1 en peso), más preferiblemente entre 4 y 6 en vol., especialmente 5 en vol. Preferiblemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares respecto a la cantidad de material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa al 50% p/p de ácido peryódico, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 en peso respecto a la cantidad del material de partida (1 en peso), más preferiblemente entre 1,1 y 3 en peso, especialmente 1,3 en peso. Preferiblemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un reactivo químico oxidante. Más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o ácido yódico o una sal de los mismos. Lo más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato de sodio, especialmente ácido peryódico. Como alternativa (o además), se apreciará también que la etapa de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo una que utilice aire y/o oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utiliza aire y/o oxígeno, el disolvente utilizado en dicha reacción será preferiblemente metanol. Preferiblemente, la etapa (a) implicará incubar los reactivos a temperatura ambiente o un poco más cálida, aproximadamente a 25°C, por ejemplo durante 2 horas. El compuesto de fórmula (III, X=O) puede aislarse mediante recristalización de la mezcla de reacción mediante la adición de un antidisolvente. Es un antidisolvente adecuado para el compuesto de fórmula (III, X=O) el agua. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que es altamente deseable controlar las condiciones en las que el compuesto de fórmula (III, X=O) precipita mediante la adición de antidisolvente, por ejemplo agua. Cuando la recristalización se realiza utilizando agua enfriada (por

ejemplo mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5°C), aunque pueden esperarse mejores propiedades antidisolventes, los inventores han encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, parece un gel blando y es muy difícil de filtrar. Sin limitarse a teoría alguna, creen que este producto de
5 baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado en la red cristalina. En contraposición, cuando se utilizan condiciones de aproximadamente 10°C o más (por ejemplo aproximadamente temperatura ambiente), se produce un producto granular de consistencia similar a la arena que se filtra muy fácilmente. En estas condiciones, la cristalización comienza
10 típicamente después de aproximadamente 1 hora y se completa típicamente en unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin limitarse a teoría alguna, los inventores creen que este producto granular contiene poco o nada de disolvente solvatado en la red cristalina.

15 La etapa (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para convertir el ácido carboxílico (III, X=O) en el ácido carbotioico (III; X=S), por ejemplo utilizando sulfuro de hidrógeno gaseoso junto con un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo carbonildimidazol (CDI) en presencia de un disolvente apropiado, por ejemplo dimetilformamida.

20

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

25

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

Los compuestos de fórmula (I) y/o sales o solvatos de los mismos

pueden mostrar buenas propiedades antiinflamatorias con un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible. Pueden tener también un perfil atractivo de efectos secundarios demostrado, por ejemplo, por el aumento de selectividad por el receptor de glucocorticoide frente al receptor de progesterona y/o el aumento de selectividad por la transrepresión mediada por el receptor de glucocorticoide frente a la transactivación, y es probable que sean compatibles con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.

10

EJEMPLOS

General

La purificación cromatográfica se realizó utilizando cartuchos de gel de sílice Bond Elut preensavados disponibles comercialmente en Varian o mediante cromatografía ultrarrápida en columnas de sílice Biotage preensavadas. Estos cartuchos se preconditionaron con diclorometano antes del uso. Se realizó la CLEM en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con 0,1% de HCO₂H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de HCO₂H y 5% de agua en acetonitrilo (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0-0,7 min B al 0%, 0,7-4,2 min B al 100%, 4,2-5,3 min B al 0%, 5,3-5,5 min B al 0% a un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform utilizando electropulverización en modo positivo y negativo (EP +ivo y EP -ivo). Se obtuvieron espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ en un espectrómetro Bruker DPX 400 funcionando a 400,13 MHz y 9,4 teslas utilizando como patrón interno la señal del disolvente protonado residual a 7,25 ppm.

25

Intermedios

Intermedio 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se añadió cloruro de oxalilo (3 ml, 34,9 mmol) a una solución agitada y
5 enfriada (hielo) de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboxílico (2,48 g, 17,45 mmol) en diclorometano seco (70 ml) que contenía dimetilformamida (2 gotas), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se evaporó el disolvente, se redisolvió el cloruro de ácido residual en diclorometano (15 ml) y se añadió a una solución agitada y enfriada (hielo) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-
10 oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (G.H. Phillipps *et al.* (1994) Journal of Medicinal Chemistry, **37**, 3717-3729) (3 g, 7,27 mmol) en diclorometano (120 ml) que contenía trietilamina (2,03 ml, 14,5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después de 1,5 h se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso (150 ml), ácido clorhídrico 1 M (150 ml) y
15 salmuera (150 ml), se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El sólido residual se disolvió en dioxano (140 ml), se añadió 1-metilpiperazina (3,23 ml, 29,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió después lentamente la mezcla a una mezcla vigorosamente agitada de ácido clorhídrico 2 M (200 ml) y hielo (200 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (300 ml),
20 se lavó el extracto con agua, se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. Se disolvió este material en dioxano (80 ml) y se trató de nuevo con 1-metilpiperazina (3,23 ml) durante 20 h. Se añadió lentamente la mezcla a una mezcla vigorosamente agitada de ácido clorhídrico 2 M (200 ml) y hielo (200 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (300 ml), se lavó el extracto con
25 agua, se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en un cartucho Biotage de 90 g utilizando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano:acetato de etilo (3:1) proporcionó el compuesto del título (1,33 g). Tiempo de retención de CLEM: 3,99 min.

Intermedio 2: ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoi)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se añadió cloruro de 4-[(dietilamino)sulfonil]benzoi (134 mg) a una solución agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (200 mg) en piridina (8 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió más cloruro de ácido (134 mg) y se agitó la mezcla durante 2 h adicionales. Se añadió después HCl 6 M (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con HCl 2 M (30 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca. Tiempo de retención de CLEM: 4,26 min.

Intermedio 3: ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 2. Tiempo de retención de CLEM: 4,06 min.

Intermedio 4: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado a partir del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (G.H. Phillipps *et al.*, (1994) Journal of Medicinal Chemistry, **37**, 3717-3729) utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 3,59 min.

Intermedio 5: ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se añadió cloruro ciclohexanoarbonílico (0,081 ml, 0,6 mmol) a una solución agitada y enfriada (hielo) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) en

piridina (3 ml), se agitó la mezcla durante 2 h y después se vertió en HCl 2 M. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron sucesivamente los extractos orgánicos combinados con HCl 2 M y salmuera y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (296 mg). Tiempo de retención de
5 CLEM: 3,67 min.

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

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el
10 intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,45 min.

Intermedio 7: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoi)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el
15 intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,38 min.

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

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el
20 intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,36 min.

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

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el
25 intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,65 min.

Intermedio 10: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el

intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,46 min.

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

- 5 Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,38 min.

Intermedio 12: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 10 Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,46 min.

Intermedio 13: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 15 Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,61 min.

Intermedio 14: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 20 Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,28 min.

Intermedio 15: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 25 Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,69 min.

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

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,45 min.

5 Intermedio 17: ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado a partir de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 β -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (G.H. Philipps *et al.*, (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) y cloruro de 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonilo utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,75 min.

Intermedio 18: ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 5. Tiempo de retención de CLEM: 3,59 min.

Intermedio 19: ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 3,58 min.

Intermedio 20: ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 4,10, 4,19 min.

Intermedio 21: ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Preparado utilizando procedimientos similares a los descritos para el

intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 4,17 min.

Intermedio 22: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

- 5 Preparado utilizando procedimientos similares al descrito para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 4,10 min.

Intermedio 23: ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

- 10 Preparado utilizando procedimientos similares al descrito para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 4,45 min.

Intermedio 24: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoi)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

- 15 Preparado utilizando procedimientos similares al descrito para el intermedio 1. Tiempo de retención de CLEM: 4,23 min.

Intermedio 25: cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-3-imidazolio

- 20 Se añadió cloruro de oxalilo (360 ml, 4,1 mol) durante 65 min a una solución agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (600 g, 4,2 mol) en diclorometano (3,6 l) a 34°C. Se calentó después la solución a reflujo durante 30 min y se enfrió después a 5°C. Se añadió una solución de 1,2-dimetilimidazol (490 g, 5,1 mol) en diclorometano (1,2 l) durante 45 min,
- 25 manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 5°C. Se calentó después la suspensión resultante a 18°C y se añadió acetona (4,8 l) durante 45 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 18°C. Se enfrió la suspensión a 5°C durante 30 minutos, se agitó a 5°C durante 30 minutos y después se filtró. Se recogió el producto mediante filtración, se lavó

con acetona:diclorometano (3:1, 3 x 1,2 l), se secó con succión y después se secó en una estufa a vacío a 25-30°C durante 10 horas, proporcionando el intermedio 25 en forma de un sólido blanco (890 g). ¹H-RMN: δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8,45 (d, *J* 2,4Hz, 1H), 8,11 (d, *J* 2,4Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,96 (s, 3H),
5 2,21 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplos

10 Ejemplo 1: éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

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

25 Ejemplo 2: éster S-cianometílico del ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)-oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se preparó el ejemplo 2 a partir del intermedio 2 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de

CLEM: 3,62 min, m/z 691 MH^+ .

Ejemplo 3: éster S-cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se preparó el ejemplo 3 a partir del intermedio 3 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM: 3,58 min, m/z 626/628 MH^+

Ejemplo 4: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Procedimiento A

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

Procedimiento B

Se suspendieron ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (490 g, 1,2 mol) e intermedio 25 (790 g, 3,1 mol) en 3-pentanona (7,3 l). Se añadió a la suspensión agitada durante 10 min una solución de 1,2-dimetilimidazol (120 g, 1,2 mol) en agua (730 ml) manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. Después de 35 min, se añadió 1-metilpiperazina (230 ml, 2,1 mol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. Se agitó la mezcla durante 30 min y después se lavó secuencialmente con HCl 2 M (290 ml) y agua (290 ml). Se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (430 ml, 2,5 mol) y bromoacetonitrilo (120 ml, 1,7 mol) a la solución y se calentó la mezcla a 53°C durante 13 horas. Se enfrió la solución a 34°C y se añadió 1-metilpiperazina (105 ml). Se agitó la mezcla aproximadamente a 34°C durante una hora adicional, se enfrió a 25°C y se lavó secuencialmente con HCl 2 M (290 ml), agua (290 ml), una solución de carbonato de potasio al 2% (290 ml) y agua (290 ml). Se concentró la solución orgánica a 3,9 l mediante destilación atmosférica, se enfrió a 75°C y se sembró con cristales del ejemplo 4. Se añadió 2,2,4-trimetilpentano (6,83 l) durante 3 horas a 75°C y la suspensión se enfrió después a 10°C durante 2 horas, se agitó durante 30 min adicionales y después se filtró. Se lavó el producto con 3-pentanona:2,2,4-trimetilpentano (1:3, 3x 1 l), se secó por succión y se secó finalmente en una estufa a vacío a 50°C durante 12 horas, proporcionando el ejemplo 4 en forma de un sólido blanco (640 g) idéntico al material obtenido utilizando el procedimiento A.

25 Ejemplo 5: éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 5 a partir del intermedio 5 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,65 min, m/z 546 MH⁺

Ejemplo 6: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoyl)oxy-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 5 Se preparó el ejemplo 6 a partir del intermedio 6 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,48 min, m/z 576 MH⁺

Ejemplo 7: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoyl)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 10 Se preparó el ejemplo 7 a partir del intermedio 7 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,53 min, m/z 570 MH⁺

- 15 Ejemplo 8: éster cianometílico del ácido 17 α -(4-cianobenzoyl)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 8 a partir del intermedio 8 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,44 min, m/z 565 MH⁺

- 20 Ejemplo 9: éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- Se preparó el ejemplo 9 a partir del intermedio 9 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,69 min, m/z 546 MH⁺
- 25

Ejemplo 10: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoyl)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 10 a partir del intermedio 10 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,60 min, m/z 534 MH^+

5 Ejemplo 11: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 11 a partir del intermedio 11 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de
10 CLEM: 3,50 min, m/z 589 MH^+

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

Se preparó el ejemplo 12 a partir del intermedio 12 utilizando un
15 procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,61 min, m/z 591 MH^+ .

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

20 Se preparó el ejemplo 13 a partir del intermedio 13 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,72 min, m/z 598 MH^+ .

25 Ejemplo 14: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil – 17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 14 a partir del intermedio 14 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de

CLEM: 3,29 min, m/z 624 MH^+ .

Ejemplo 15: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil – 17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

- 5 Se preparó el ejemplo 15 a partir del intermedio 15 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,64 min, m/z 592 MH^+ .

- 10 Ejemplo 16: éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 16 a partir del intermedio 16 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,44 min, m/z 559 MH^+ .

- 15 Ejemplo 17: éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 17 a partir del intermedio 17 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,77 min, m/z 542 MH^+ .

20

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

- 25 Se hidrogenó durante 5 días una solución del ejemplo 4 (1,8 g, 3,2 mmol) y catalizador de Wilkinson (0,5 g, 0,54 mmol) en una mezcla 2:1 de tolueno y acetato de etilo (130 ml). Se añadió un lote adicional de catalizador (0,5 g) después de 1 día. Se evaporó la solución y se cromatografió el residuo en un cartucho de 100 g de sílice utilizando en primer lugar un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 0-30% durante 15 min y después ciclohexano:acetato de etilo al 30% durante 10 min. Se combinaron las

fracciones apropiadas y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (400 mg). Tiempo de retención de CLEM: 3,73 min, m/z 579 MNH_4^+ .

5 Ejemplo 19: éster cianometílico del ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil -3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Se preparó el ejemplo 19 a partir del intermedio 18 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de
10 CLEM: 3,57 min, m/z 610, 612 MH^+

Ejemplo 20: éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

15 Se preparó el ejemplo 20 a partir del intermedio 19 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4. Tiempo de retención de CLEM: 3,62 min, m/z 600, 602, 604 MH^+

20 Ejemplo 21: éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se preparó el ejemplo 21 a partir del intermedio 20 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM: 3,58 min, m/z 616, 618, 620 MH^+

25

Ejemplo 22: éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se preparó el ejemplo 22 a partir del intermedio 21 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de

CLEM: 3,60 min, m/z 562 MH^+ .

Ejemplo 23: éster S-cianometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -

5 carbotioico

Se preparó el ejemplo 23 a partir del intermedio 22 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de CLEM 3,30 min, m/z 640 MH^+ .

10 Ejemplo 24: éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Se preparó el ejemplo 24 a partir del intermedio 23 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención de

15 CLEM: 3,60 min, m/z 614 MH^+ .

Ejemplo 25: éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

20 Se preparó el ejemplo 25 a partir del intermedio 24 utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1. Tiempo de retención para CLEM: 3,65 min, m/z 638 MH^+

Actividad farmacológica

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

El ensayo funcional basado en el descrito por K.P.Ray *et al.*, Biochem J. (1997), 328, 707-715 proporciona una medida de la actividad transrepresora de

un agonista de glucocorticoide. Se tratan células A549 transfectadas de forma estable con un gen informador que contiene los elementos sensibles a NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplados a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) con compuestos de ensayo a dosis apropiadas durante 1 hora a 37°C. Se estimulan después las células con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, en cuyo momento se mide la cantidad de fosfatasa alcalina producida mediante un ensayo colorimétrico estándar. Se construyen curvas de respuesta a la dosis de las cuales pueden estimarse los valores de CE₅₀.

10 Los valores de CE₅₀ para compuestos de los ejemplos 1 a 25 fueron < 10 nM.

Se observaron valores de CE₅₀ < 1 nM para los ejemplos 1 a 11, 14 a 22 y 25.

15 Se observaron valores de CE₅₀ ≤ 0,1 nM para los ejemplos 4, 8, 15 y 20.

El ensayo funcional basado en el descrito por R.J.H. Austin *et al.*, Eur Resp J. (2002), 20,1386-1392 mide la capacidad de los compuestos de transactivar directamente la expresión génica. Se trataron células A549 transfectadas de forma estable con un gen informador que contiene la región sensible a glucocorticoides de la repetición terminal larga del virus de tumor mamario de ratón (MMTV-LTR) acoplado a luciferasa de *Renilla reniformis* con compuestos de ensayo a dosis apropiadas durante 6 h a 37°C. Se determina después la cantidad de actividad luciferasa presente en las células mediante la medida de la luz emitida después de incubación con un sustrato adecuado. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis de las que se estimaron los valores de CE₅₀ y de las que se calculan las respuestas máximas respecto a la dexametasona (100%).

Los compuestos de los ejemplos 1 a 25 mostraron respuestas máximas <35% en este ensayo.

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

Los compuestos de los ejemplos 2 y 4 mostraron respuestas máximas <5% en este ensayo.

10

Ensayo de actividad de receptor de progesterona

Se ha reseñado que la línea celular de cáncer de mama T47D regula el aumento de la fosfatasa alcalina endógena en respuesta a las progestinas (Di Lorenzo *et al.*, Cancer Research (1991) 51, 4470-4475. Se sembraron células

15 T47D en placas de 96 pocillos a una densidad de 1×10^5 células por pocillo y se cultivaron durante una noche a 37°C. Se disolvieron esteroides en DMSO, se añadieron a las células (concentración final de DMSO 0,7%), y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Se lavaron después las células con PBS y se lisaron con tampón RIPA (1% de IGEPAL, 0,5% de desoxicolato de sodio, 0,1% de

20 SDS en solución salina tamponada con fosfato). Se midió espectrofotométricamente la actividad fosfatasa alcalina (405 nm) utilizando fosfato de *p*-nitrofenilo (1,5 mg/ml) como sustrato disuelto en dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis de las que se estimaron los valores de CE₅₀.

25

Los valores de CE₅₀ para compuestos de los ejemplos 4, 5, 8, 11, 18, 20, 23, 24 y 25 en este ensayo fueron >100 nM.

Al lo largo de la memoria y las reivindicaciones siguientes, a menos que

112

el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa indicado o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

La solicitud de la que forma parte esta memoria y reivindicaciones puede utilizarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso, y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

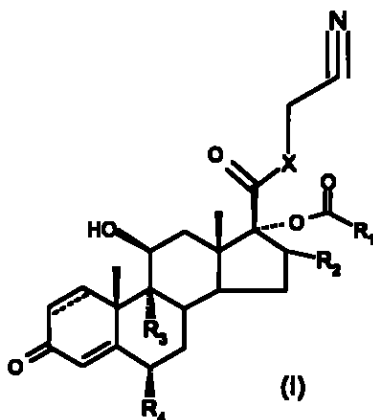
Las patentes y solicitudes de patente descritas en esta solicitud se incorporan a la presente memoria como referencia.

115

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X representa O o S;

10 R₁ representa alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-metilo o cicloalquenilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o átomos de halógeno o R₁ representa arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

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

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

y == representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa O.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el

que R₁ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo o cloro.

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

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

10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₃ y R₄ son ambos flúor.

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

15

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

éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-

20 carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17α-(4-[(dietilamino)sulfonyl]benzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 17α-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

25 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico;

éster cianometílico del ácido 17α-(ciclohexilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-(2,6-difluorobenzoil)oxi-

- 11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17α-(4-metoxibenzoil)oxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 17α-(4-cianobenzoil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-
 5 hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 17α-(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 10 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-17α-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(quinolin-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-
 15 17α-(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 20 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 9α-fluoro-11β-hidroxi-16β-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-
 25 17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-4-en-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 17α-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carboxílico,
 éster cianometílico del ácido 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-

carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

5 éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometilfuran-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;
o

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

15

9. Un compuesto según la reivindicación 8 que es

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,

20 éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

25 éster cianometílico del ácido 17 α -(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)-

- benzoi)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,
éster S-cianometílico del ácido 17 α -(ciclohexilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-
11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico,
éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-
5 carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-
metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-
1,3-tiazol-4-carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
10 éster S-cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-
carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -
carbotioico, o
éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-
carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -
15 carboxílico.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 que es
éster cianometílico del ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-
dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-
20 oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,
éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-
oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -
carbotioico, o
éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
25 17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es éster
cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-
tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria o humana.
- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo mezclado junto con, si es deseable, uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 10 14. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.
- 15 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la
20 que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista de adrenoreceptor β_2 .
17. Un compuesto que es
- ácido 17 α -(4-[(dietilamino)sulfonil]benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-
25 16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;
- ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2,6-difluorobenzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;
- ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(4-metoxibenzoil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;
- 30 ácido 17 α -(4-cianobenzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-

oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3,3-dimetilbutanoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-

oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-isopropil-1,3-tiazol-4-

5 carbonil)oxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(quinolin-2-

carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-

furan-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

10 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metiltiotiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

15 ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(5-etilisoxazol-3-carbonil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico;

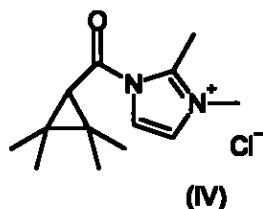
20 ácido 17 α -(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico;

25 ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(5-trifluorometil-furan-2-carbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; o

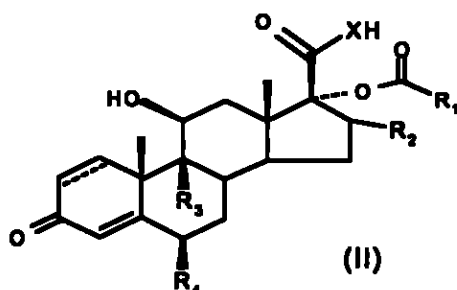
ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(3-(difluorometiltio)benzoil)oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

18. Un compuesto de fórmula (IV):



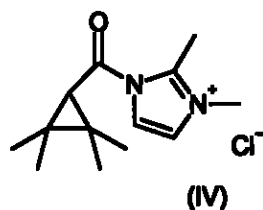
cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-3-imidazolio

5 19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II)

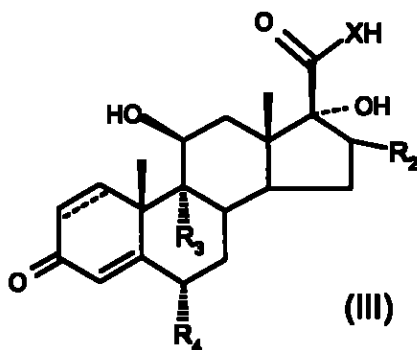


en la que R₁ representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R₂, R₃, R₄, X y $\equiv$ son como se definen anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del éster de 1,2-dimetil-1H-

10 imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



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



20. Un procedimiento según la reivindicación 19 en el que X
15 representa O.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 64
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 []

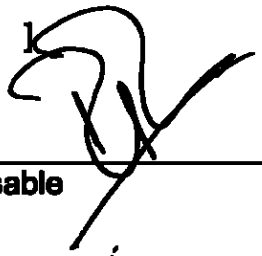
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

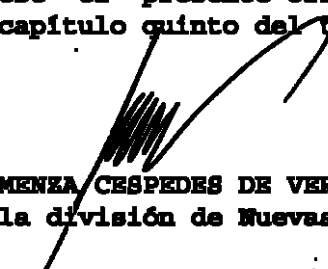
REFERENCIA	Radicación No.	6 1293
	Solicitud internacional	EP2004/007819
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2670

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAR 2006
jramos