LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloreda

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-001293- -00006-0000
Fecha: 2009-07-06 16:31:30 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 61

Re: P1.-**GLAXO GROUP LIMITED**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECÍFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA**.-Clase **C07J 3/00**.-Expediente número **06-001.293**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 3 de Abril de 2009.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico No. **733**, el señor Examinador ha objetado la Claridad de las reivindicaciones y el Nivel Inventivo de la presente solicitud. Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**:

De conformidad con los argumentos expuestos por el señor Examinador en su Concepto Técnico No **733**, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de Claridad porque:

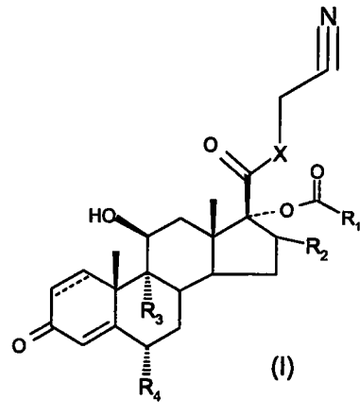
(i) "En la reivindicación 1 se utilizan términos como *arilo, arilo sustituido y heteroarilo* que son muy generales y no son lo suficientemente concisos"; y

(ii) "La reivindicación 15 no es concisa al indicar '*que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo*'".

En relación con la primera observación, el señor Examinador ha objetado la claridad de la reivindicación 1 debido a la presencia de expresiones como "*arilo*", "*arilo sustituido*" y "*heteroarilo*", en la medida en que considera que dichos términos son muy generales y no definen en forma clara y concisa el alcance de protección solicitado.

Con el fin de superar dicha objeción, me permito señalar que el solicitante ha modificado la reivindicación 1 reemplazando las expresiones objetadas por definiciones más concretas de las mismas, de forma tal que la nueva reivindicación 1 se leerá tal como sigue:

"1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

X representa O o S;

R_1 representa alquilo C_{1-6}, 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 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo, 4-cianofenilo, quinolin-2-ilo, 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 o 5-etilisoxazol-3-ilo;

R_2 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 ⁼⁼⁼⁼⁼ representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo".

En conexión con la anterior modificación, me permito señalar que el sustento para la misma se encuentra en las definiciones proporcionadas en la página 4 de la memoria descriptiva de la solicitud, tal como fue originalmente presentada.

Ahora bien, de acuerdo con la segunda observación consignada en el Concepto Técnico No. **733** en relación con el requisito de claridad, el señor Examinador ha objetado la claridad de la reivindicación 15 actualmente presentada debido a la presencia de la expresión *"que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo"*.

Sobre este particular, me permito manifestar que con el fin de superar dicha observación, el solicitante ha modificado la reivindicación original 15, nueva reivindicación 17 del capítulo reivindicatorio modificado, reemplazando la expresión objetada por la expresión "*en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2, agentes antiinfecciosos y antihistamínicos*", indicando así en forma más clara y concisa el significado y alcance de dicha reivindicación. El sustento para la anterior modificación se puede encontrar en las páginas 15 a 27 de la memoria descriptiva, tal como fue originalmente presentada.

Así mismo, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio actualmente presentado:

(i) Se ha cancelado la reivindicación 12 actualmente presentada;

(ii) Se han incluido 6 nuevas reivindicaciones dentro del capítulo reivindicatorio, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 13, 14, 16, 19, 20 y 21 del capítulo reivindicatorio modificado y del que se anexa copia junto con el presente memorial, dirigidas a proteger aspectos particulares de la invención, relacionados con las formulaciones farmacéuticas que contienen a los novedosos compuestos químicos revelados por el solicitante.

En este sentido, me permito señalar que el sustento para las nuevas reivindicaciones 13 y 14 se encuentra en la página 11, para la nueva reivindicación 16 en la página 12, para la nueva reivindicación 19 en las páginas 19 y 20, para la nueva reivindicación 20 en las páginas 21 a 26 y para la nueva reivindicación 21 en la página 26 de la descripción, tal como fue inicialmente presentada; y

(iii) De acuerdo con los anteriores cambios, se han renumerado las reivindicaciones 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 actualmente presentadas como nuevas reivindicaciones 12, 15, 17, 18, 22, 23, 24 y 25, respectivamente, y se han corregido sus correspondientes dependencias.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha ajustado y definido el alcance del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las modalidades preferidas y específicas que son objeto de la invención y que se encuentran plenamente sustentadas en la memoria descriptiva, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su Concepto Técnico No. 733.

Adicionalmente, me permito señalar que es deseo del solicitante presentar una nueva página 32 de la descripción, que reemplaza a la originalmente presentada, en la que se ha corregido el nombre del compuesto de fórmula (IV), reemplazando el nombre incorrecto "cloruro de 3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-3-imidazolio" por el nombre correcto "cloruro de **2,**3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-3-imidazolio".

Sobre este hecho particular, me permito manifestar al señor Examinador que dicha corrección tiene sustento en las páginas 29 y 30 precedentes, en las que se puede apreciar tanto la fórmula estructural (IV) como los reactivos a partir de los cuales se obtiene dicho compuesto, lo que permite establecer que el grupo imidazolio es efectivamente di-metil sustituido, subsanando así un claro error de carácter tipográfico.

Finalmente, resulta importante señalar que las modificaciones arriba mencionadas **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO**:

De conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. **733**, el señor Examinador ha considerado que el objeto de la presente solicitud no cumple con el requisito de Nivel Inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO 02/00679 (**D1**) y el artículo "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroids 17 alpha-esters containing a functional group" (**D2**).

En efecto, de conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico antes mencionado, el señor Examinador ha manifestado que los compuestos de acuerdo con la solicitud bajo estudio no cumplen con el requisito de nivel inventivo por cuanto:

(i) "La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los de D1 es el cianoéster de la posición 17 en lugar del metiléster";

(ii) "La publicación D2 (abstract) describe corticosteroides con actividad antiinflamatoria que contienen un éster funcional en la posición 17 en donde se introducen sustituyentes como cloro, metoxi, acetoxi, ciano,

ciclopropil o alcoxicarbonil, **por lo tanto se deduce que D2 sugiere la inclusión de un cianoéster en la misma posición que los compuestos de la solicitud**" (resaltado fuera de texto);

(iii) "Así las cosas, vemos que las diferencias estructurales de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, **están claramente sugeridas en D2** y aún así, no le conceden a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas" (resaltado fuera de texto); y

(iv) "Debido a que D1 y D2 divulgaban previamente glucocorticoides de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el experto en la materia motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos básicos en el arte, modificaría el metiléster de la posición 17 por el cianoéster sugerido en D2 y lograría obtener de manera obvia los compuestos reivindicados en esta solicitud, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo".

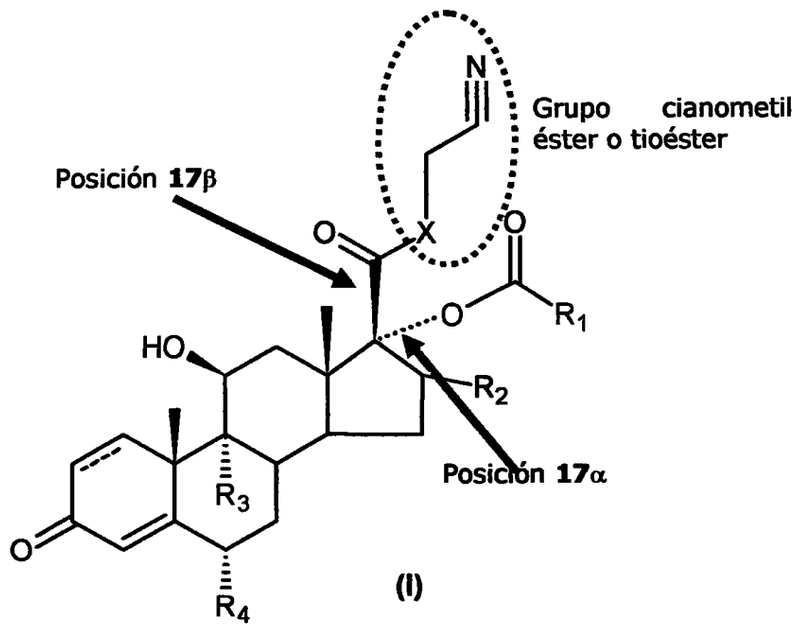
En respuesta a las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se demuestra plenamente que los compuestos revelados en la presente invención no pueden ser considerados como obvios o evidentes para una persona versada en la materia que tome como base los antecedentes técnicos señalados.

En primer lugar, considero necesario señalar brevemente que el problema técnico abordado por la presente solicitud corresponde a la constante necesidad existente en el estado de la técnica de proporcionar compuestos con actividad moduladora del receptor glucorticoide, que se constituyan en alternativas terapéuticas para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Dicho problema ha sido resuelto en forma efectiva por el solicitante, toda vez que ha logrado identificar una nueva serie de glucorticosteroides que son agonistas del receptor glucocortidoide de la serie del androstano, tal como lo evidencian los datos de actividad biológica proporcionados en las páginas 49 a 51 de la memoria descriptiva, lo cual corresponde a un hecho sorprendente, toda vez que no existía ninguna enseñanza previa que permitiera predecir que compuestos de esta clase con un grupo tan reactivo como el cianometil éster o el cianometil tioéster pudieran mantener su actividad moduladora del receptor glucorticoide.

De conformidad con lo anterior, el objeto de la presente invención es el de proporcionar una nueva serie de compuestos glucocorticosteroides de fórmula (I), que contienen un grupo cianometil éster o cianometil tioéster en la posición 17β de la estructura, tal como se ilustra a continuación:

Compuestos de fórmula (I) de la presente invención

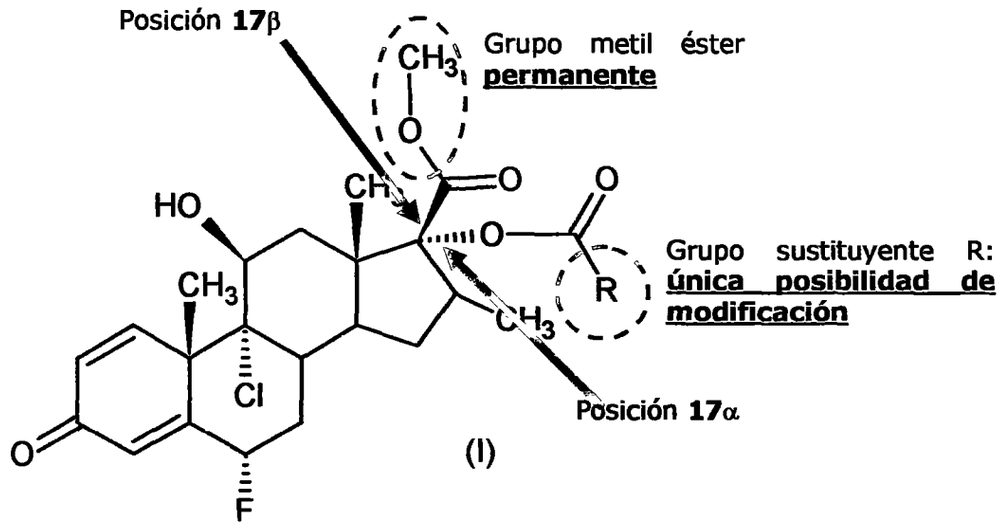


(I)

Ahora bien, de acuerdo con los argumentos presentados por el señor Examinador, los compuestos de la solicitud bajo estudio carecen de nivel inventivo porque la única diferencia estructural entre la invención y las enseñanzas de D1, esto es la presencia del grupo cianometil éster o tioéster, había sido no solo enseñada, si no además sugerida por el documento D2 como una alternativa válida de variación estructural, por lo que la actividad farmacológica observada no resulta inesperada, ya que tanto D1 como D2 enseñaban compuestos similares con el mismo tipo de actividad.

En relación con lo anterior, el señor Examinador ha considerado que el documento más cercano del estado de la técnica corresponde a D1, el cual se encuentra relacionado con compuestos de la Fórmula (I):

Compuesto fórmula (I) según D1



un proceso para su fabricación y su uso en el tratamiento de de condiciones inflamatorias.

De manera particular, el señor Examinador ha señalado que los compuestos de la presente invención difieren de los de D1 únicamente en la presencia del grupo cianometil éster o cianometil tioéster en la posición 17β, la cual de acuerdo con la fórmula general (I) **siempre debe corresponder a un grupo metil éster**.

En relación con lo anterior, es completamente claro que el documento D1 no proporciona ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que conduzca a una persona versada en la materia a considerar la realización de un reemplazo en la posición 17β con un grupo diferente al metil éster, más aún, si se tiene en cuenta que de acuerdo con la información contenida en dicha referencia, **esta posición debe permanecer inmodificable y la única opción de variación corresponde al sustituyente R sobre el grupo éster de la posición 17α**, siendo ésta una información de la mayor relevancia para el análisis del presente caso, toda vez que tal como se demostrará más adelante, **el documento D2 también le enseña a la persona versada en la materia que la posición 17β debe permanecer inalterada y que las modificaciones de interés para esta clase de compuestos únicamente deben hacerse sobre la posición 17α**.

De acuerdo con lo anterior, es claro que lo que el estado de la técnica enseña **alejaría sin duda alguna a la persona versada en la materia de la idea de desarrollar una nueva serie de compuestos glucocorticosteroides en los que**

precisamente se modifique el patrón de sustitución sobre la posición 17β, y mucho menos, con un grupo del tipo cianometil éster o cianometil tioéster, ya que el grupo funcional ciano es el menos aconsejable de acuerdo con la información contenida en D2, como también se señalará más adelante.

En consecuencia, es completamente claro que el documento D1 no proporciona al menos una enseñanza o sugerencia para la obtención y/o preparación **de compuestos del tipo glucocorticosteroide que incluyan un grupo cianometil éster o cianometil tioéster localizado en cualquier punto de la molécula, y mucho menos, en la posición 17β.**

Adicionalmente, D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia que pudiera hacer pensar a una persona versada en la materia que el reemplazo de un grupo metil éster por un grupo cianometil éster o cianometil tioéster en la posición 17β podría conducir a **la obtención de compuestos con actividad antiinflamatoria, ni que dicha acción se deba a que los mismos son eficaces agonistas del receptor de glucocorticoide de la serie androstano, tal como ha sido revelado y demostrado en la presente invención.**

Por lo tanto, es claro que a partir de las enseñanzas del documento D1 la persona versada en la materia **carece de cualquier elemento de juicio que la motivara** a realizar, en forma obvia o evidente, **la inclusión de un grupo cianometil éster o tioéster en los compuestos glucorticosteroidales allí revelados, y mucho menos, en la posición 17β y en reemplazo de un grupo metil éster revelado en esa misma referencia como inmodificable**.

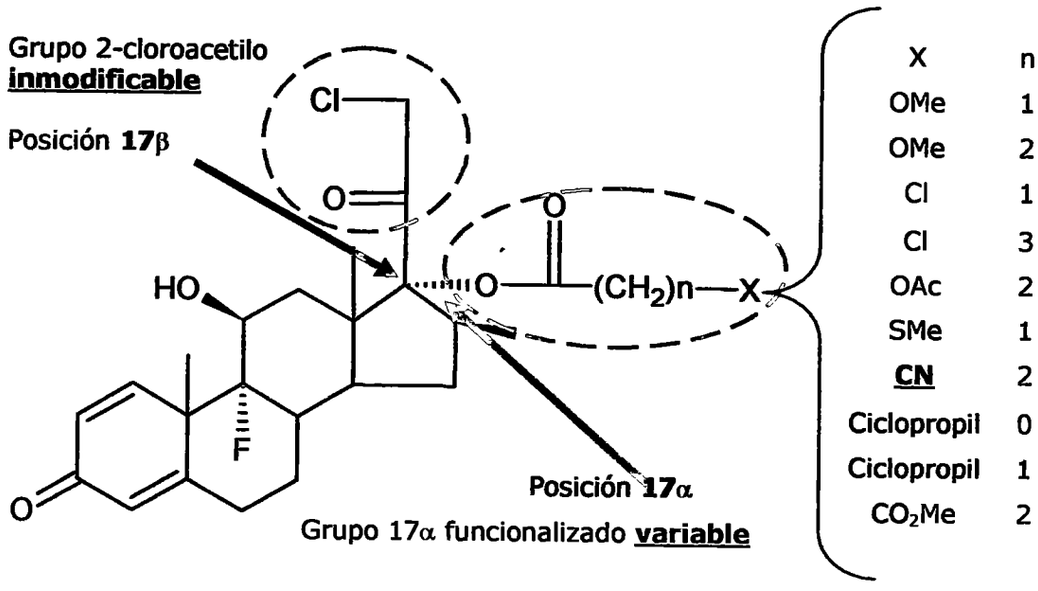
En conclusión, el documento D1 no puede ser considerado como un antecedente técnico capaz de desvirtuar el nivel inventivo de los novedosos compuestos glucocorticosteroides revelados por el solicitante en la presente invención, toda vez que la presencia del grupo cianometil éster o tioéster en este tipo de compuestos no es enseñada ni sugerida, y mucho menos, la posición específica que dicho grupo debería ocupar para presentar una buena actividad agonista del receptor de glucocorticoide, lo que nos permite afirmar sin lugar a dudas que frente a las enseñanzas de D1, el objeto de la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486, toda vez que la persona versada en la materia que tome como base dichas enseñanzas no podría llegar en forma obvia o evidente al objeto reivindicado en la presente solicitud.

Ahora bien, el señor Examinador ha señalado que el documento D2 proporciona la información que le hace falta a D1 para enseñar los compuestos de la solicitud bajo estudio, toda vez que en su opinión "**D2 sugiere la inclusión de un cianoéster en**

la misma posición que los compuestos de la solicitud", lo cual no es correcto, tal como me permito demostrar a continuación.

En efecto, tal como se puede apreciar en el documento D2, la información técnica allí contenida se relaciona con una serie de 21-deoxi-21-clororcorticosteroides **que contienen un grupo éster funcionalizado en la posición 17α** de la estructura glucorticoide, **no en la posición 17β**, lo que en otras palabras significa que tal como se mencionó anteriormente en la discusión para D1, **el documento D2 también le enseña a la persona versada en la materia que la posición 17β debe permanecer inalterada y que las modificaciones de interés para esta clase de compuestos únicamente deben hacerse sobre la posición 17α**, como se señala incluso desde el título mismo del artículo citado como referencia D2, el cual es: "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroids **17 alpha-esters** containing a functional group", y como se confirma a lo largo de todo el texto, en donde se deja en claro que los compuestos evaluados corresponden a derivados de betametasona, específicamente derivados de 21-deoxi-21-clorometabetasona 17α funcionalizados, es decir, **compuestos que en todo momento deben presentar en la posición 17β un grupo invariable –(C=O)-CH_2-Cl y en la posición 17α un grupo variable –O-(C=O)-$(CH_2)_n$-X**, tal como me permito ilustrar a continuación:

Alcanoatos 17α funcionalizados de 21-deoxi-21-clorobetametasona evaluados en la Tabla II, página 2470 de D2



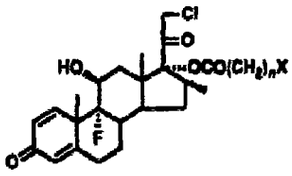
Más importante aún es el hecho de que D2 revela que a partir de una serie de sustituciones sobre el grupo variable de esa posición 17α con diferentes sustituyentes, **la función nitrilo (-C≡N) es la que peores resultados presenta, hasta el punto**

que en la evaluación biológica final presentada en la página 2471 de dicho documento, no se consideran compuestos que incluyan dicha función.

En efecto, tal como se puede apreciar en la Tabla II de la página 2470 de D2, para el derivado de 21-deoxi-21-clorobetametasona 17α sustituido en el que **el sustituyente X en la posición 17α corresponde al grupo CN**, el valor relativo de inhibición de edema (octava columna) con respecto al compuesto patrón (clobetasol 17-propionato) es de 0.07, es decir, **corresponde al valor más bajo para todos los compuestos evaluados, enseñándole así a la persona versada en la materia que el peor comportamiento en la actividad de este tipo de sustancias se presenta cuando un grupo ciano hace parte de la estructura de la molécula**.

2470 Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, No. 8 *Uno et al.*

Table II. 21-Deoxy-21-chlorobetamethasone 17α-Functionalized Alkanoates



no.	X	n	mp (°C)	yield (%)	formula	anal.	edema[e] inhibn	thymolysis[e]	RA[d]
CP[a]							1	1	1
BMDP[b]							0.10	0.03	3.3
13a	OMe	1	209–210	41	$C_{31}H_{32}ClFO_8$	C, H, Cl	0.11	ND	ND
13b	OMe	2	194–195	63	$C_{32}H_{34}ClFO_8$	C, H, Cl	0.38	0.05	7.6
13c	Cl	1	207–210	44	$C_{30}H_{28}Cl_2FO_6$	C, H, Cl	0.25	ND	ND
13d	Cl	3	e	76	$C_{32}H_{33}Cl_2FO_6$	C, H, Cl	0.66	0.12	5.5
13e	OAc	2	177–179	64	$C_{37}H_{34}ClFO_7$	C, H, Cl	0.28	0.015	18.6
13f	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
13h	CN	2	e	43	$C_{32}H_{31}ClFNO_5$	C, H, Cl, N	0.07	ND	ND
13i	cyclopropyl	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
13j	cyclopropyl	1	197–200	11	$C_{37}H_{34}ClFO_5$	C, H, Cl	0.51	1.1	0.46
13l	CO_2Me	2	215–216	60	$C_{37}H_{34}ClFO_8$	C, H, Cl	1.3	<0.01[f]	>130

[a] Clobetasol 17-propionate. [b] Betamethasone 17,21-dipropionate. [c] Potencies relative to clobetasol propionate (CP = 1). [d] Ratio of topical (edema inhibition) to systemic (thymolysis) activities. [e] Obtained as an amorphous product. [f] Granuloma inhibition or thymolitic activity was not detected at doses up to 100 μg/pouch. ND = Not determined.

Es tan evidente esta situación, que en la página 2471 del mismo documento D2 se señala claramente que "*Con base en los estudios preliminares descritos anteriormente, las investigaciones adicionales se enfocaron en los derivados 21-deoxi-21-clorobetametasona de **ésteres 17α de ácidos dicarboxílicos***" (ver tercer párrafo de la columna 1 de la página 2471 de D2), enseñando de esta forma a la persona versada en la materia que la presencia de un grupo ciano dentro de ese tipo de derivados no resulta prometedora, así como que tampoco vale la pena realizar investigaciones posteriores relacionadas con dicho grupo, si no todo lo contrario **toda vez que la evaluación biológica inicial demostró su efecto adverso sobre la actividad biológica de compuestos del tipo glucocorticosteroide**.

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que no es correcto afirmar que D2 le sugiere a la persona versada en la materia la inclusión de un grupo ciano en la posición 17 de compuesto con estructura glucorticosteroidal, toda vez que los resultados experimentales expuestos en dicha referencia revelan claramente que cuando se prepara el derivado que contiene dicho grupo funcional en la posición 17α, la potencia de dicho compuesto para la inhibición de edema cae fuertemente frente a la actividad del compuesto de referencia, **lo que nos permite afirmar que las enseñanzas realmente contenidas en D2, alejarían a la persona versada en la materia de cualquier consideración acerca de la conveniencia de incluir de grupos ciano en la estructura química de compuestos del tipo glucocorticosteroide**.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que la referencia D2 no proporciona ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que pudiera conducir a una persona versada en la materia a preparar un compuesto con un grupo cianometil éster o tioéster localizado en cualquier parte de la molécula, mucho menos en la posición 17β.

De igual forma, se ha demostrado que D2 tampoco puede proporcionar una sugerencia o enseñanza que le permita a la persona versada en la materia predecir que el reemplazo de un grupo clorometil carbonil por un grupo cianometil éster o tioéster, podría conducir a una nueva serie de compuestos del tipo glucocorticosteroide con actividad antiinflamatoria, todo lo contrario, de acuerdo con D2 la presencia de grupos ciano afecta negativamente la actividad biológica de esta clase de compuestos, por lo que el resultado obtenido por el solicitante es, a todas luces, **sorprendente e inesperado frente a las enseñanzas de D2**.

En consecuencia, es claro que el objeto de la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 frente a las revelaciones descritas en D2, toda vez que la persona versada en la materia que tome como base dichas enseñanzas no podría llegar en forma obvia o evidente al objeto reivindicado en la presente solicitud y mucho menos esperar que, a pesar de incluir un grupo funcional ciano sobre el que en D2 se demostró experimentalmente su inconveniencia, los compuestos de la invención exhibieran una excelente actividad como agonistas del receptor glucorticoide.

Finalmente, me permito señalar que de acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos, es claro que la afirmación del señor Examinador según la cual "las diferencias estructurales de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, **están claramente sugeridas en D2** y aún así, **no le conceden a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado** o ventaja con respeto a los presentes

en el estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas" tampoco resultaría acertada, puesto que tal como se ha señalado, lo que el estado de la técnica citado le enseña a la persona versada en la materia es:

(i) Mantener invariable el grupo sustituyente sobre la posición 17β de una estructura glucorticosteroide;

(ii) Hacer modificaciones únicamente sobre el grupo sustituyente ubicado en la posición 17α de dicha clase de compuestos; y

(iii) Nunca incluir sustituyentes que contengan el grupo funcional ciano (-C≡N), ya que ello hace disminuir significativamente la actividad biológica de tales compuestos.

En consecuencia, el hecho de que los compuestos de la presente invención se caractericen precisamente por la presencia de un grupo cianometil éster en la posición 17β de la estructura glucocorticosteroide, y que además presenten una muy buena actividad como agonistas del receptor glucocorticoide, corresponde sin lugar a dudas a un resultado inesperado y sorprendente para la persona versada en la materia que tome como referencia los documentos D1 y D2, toda vez que dicho resultado es totalmente contrario a lo debería esperarse de conformidad con las enseñanzas de tales referencias.

Por todo lo anterior, me permito manifestar que se ha demostrado en forma inobjetable que el objeto de la presente sí posee el nivel inventivo requerido frente a la información técnica previamente revelada en los documentos citados como estado de la técnica más cercano a la presente invención, de forma tal que los compuestos reivindicados cumplen a cabalidad con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 y, por ende, son merecedores del privilegio de patente solicitado.

5. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 09-44,103, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(ii) Copia de la página 32 de la memoria descriptiva y del texto completo del capítulo reivindicatorio ahora modificado, que reemplaza a los actualmente estudiados y en las cuales se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

6

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: 39'690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 25 JUN. 2009

[illegible] COMPARECIENTE

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA ENCARGADA
Juanita Lalinde García

150
150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
[redacted]
No. 0(-001293- -0(006-0000
Fecha: 2009-07-0(16:31:30 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTI.IYII E e: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESP JESTAREQUE Folios: 61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,103
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463521	16/06/2009	14,358,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		111,000.00
			TOTAL :	$	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Glaxo Group Limited
Exp. 06-001.293

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

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

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

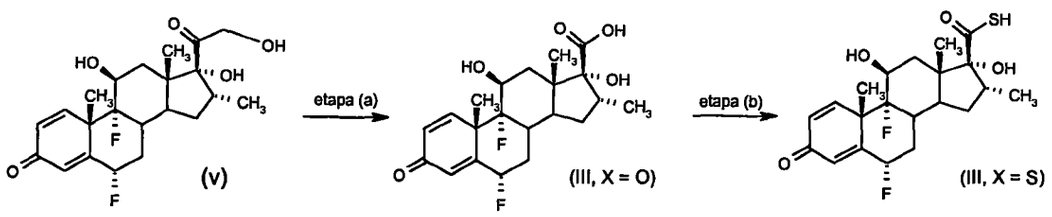
ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico;

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

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

El compuesto de fórmula (IV) cloruro de 2,3-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).

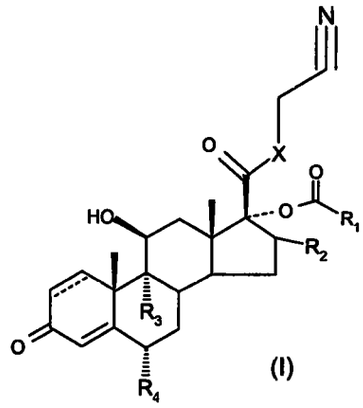
Preferiblemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicoldimetiléter. Por ejemplo, para potenciar el rendimiento y el resultado, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y

Glaxo Group
Exp. 06-001.293

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

X representa O o S;

R_1 representa alquilo C_{1-6}, 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 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo, 4-cianofenilo, quinolin-2-ilo, 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 o 5-etilisoxazol-3-ilo;

R_2 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 ---- representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

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_{3-6} 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 R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 representa metilo en configuración *α*.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_3 y R_4 son ambos flúor.

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

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

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 *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,

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,

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-difluorobenzoil)oxi-11*β*-hidroxi-16*α*-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17*β*-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-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,

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-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,

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-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrost-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 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

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

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

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

o

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

9. Un compuesto según la reivindicación 8 que es

éster 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 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 9α-fluoro-11β-hidroxi-16β-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 17α-(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxandrosta-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,

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

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

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

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 *S*-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-carbotioico, o

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.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 que es

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

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, o

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.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es 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.

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

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración local en donde la composición se selecciona del grupo que consiste de un ungüento, loción, crema, gel, espuma, preparación para suministro mediante parches transdérmicos, polvo, pulverizado, aerosol, cápsula o cartucho para uso en un inhalador o insuflador o gotas, solución/suspensión para nebulización, supositorio, pesario, enema de retención, comprimido masticable, comprimido para chupar, aglomerado, preparación de liposoma o preparación de microencapsulación.

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

16. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos.

17. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2, agentes antiinfecciosos y antihistamínicos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

19. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un inhibidor de PDE4.

20. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un anticolinérgico.

21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico.

22. Un compuesto que es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

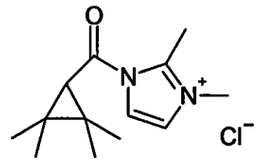
ácido 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico;

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

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

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

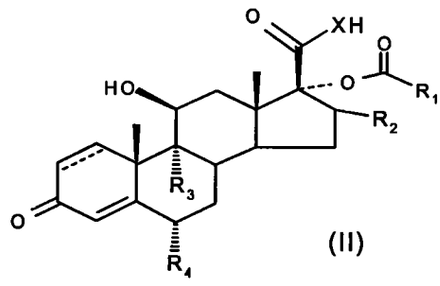
23. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

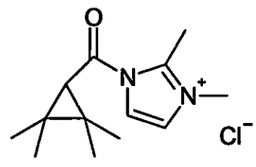
cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-3-imidazolio

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



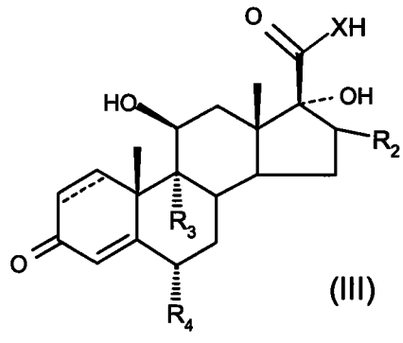
(II)

en la que R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R_2, R_3, R_4, X y ---- 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-1*H*-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



(IV)

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



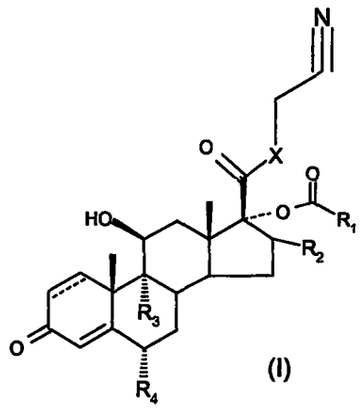
(III)

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

X representa O o S;

R_1 representa alquilo C_{1-6}, 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 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo, 4-cianofenilo, quinolin-2-ilo, 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 o 5-etilisoxazol-3-ilo;

R_2 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 ---- representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

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_{3-6} 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 R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 representa metilo en configuración *α*.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_3 y R_4 son ambos flúor.

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

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

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 *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,

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,

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-difluorobenzoil)oxi-11*β*-hidroxi-16*α*-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17*β*-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-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,

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-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,

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-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrost-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 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

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

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

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

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

9. Un compuesto según la reivindicación 8 que es

éster 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 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 9α-fluoro-11β-hidroxi-16β-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 17α-(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxandrosta-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,

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

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

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

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 *S*-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-carbotioico, o

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.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 que es

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

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, o

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.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es 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.

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

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración local en donde la composición se selecciona del grupo que consiste de un ungüento, loción, crema, gel, espuma, preparación para suministro mediante parches transdérmicos, polvo, pulverizado, aerosol, cápsula o cartucho para uso en un inhalador o insuflador o gotas, solución/suspensión para nebulización, supositorio, pesario, enema de retención, comprimido masticable, comprimido para chupar, aglomerado, preparación de liposoma o preparación de microencapsulación.

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

16. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos.

17. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2, agentes antiinfecciosos y antihistamínicos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

19. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un inhibidor de PDE4.

20. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un anticolinérgico.

21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico.

22. Un compuesto que es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

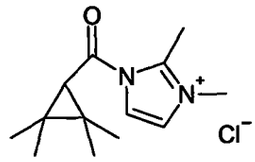
ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(5-metilsulfoniltiofen-2-carbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico;

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

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

169

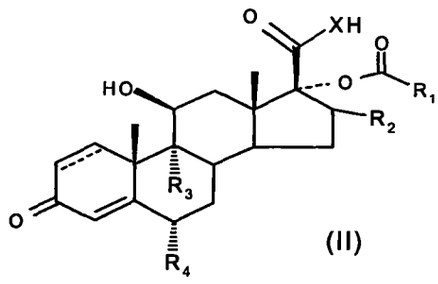
23. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

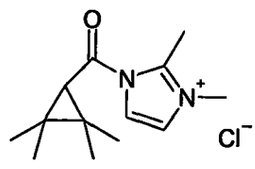
cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-3-imidazolio

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



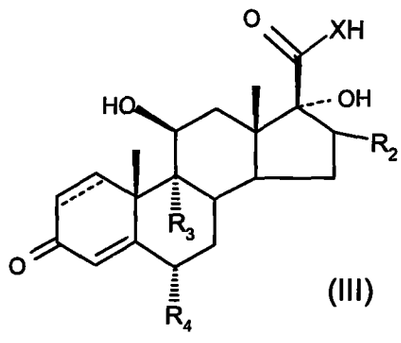
(II)

en la que R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R_2, R_3, R_4, X y ---- 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-1*H*-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



(IV)

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



(III)

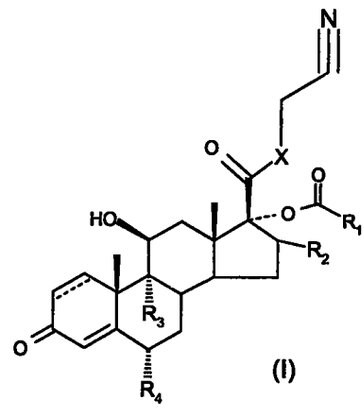
25. Un procedimiento según la reivindicación 24 en el que X representa O.

170

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

X representa O o S;

R_1 representa alquilo C_{1-6}, 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 4-(dietilamino)sulfonilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-difluorometiltiofenilo, 4-cianofenilo, quinolin-2-ilo, 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 o 5-etilisoxazol-3-ilo;

R_2 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 ---- representa un enlace sencillo o doble;

o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

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_{3-6} 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 R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 representa metilo en configuración *α*.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_3 y R_4 son ambos flúor.

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

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

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 *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,

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,

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-difluorobenzoil)oxi-11*β*-hidroxi-16*α*-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17*β*-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-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,

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-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,

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-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrost-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 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil-carbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico,

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

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

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

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

9. Un compuesto según la reivindicación 8 que es

éster 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 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 9α-fluoro-11β-hidroxi-16β-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 17α-(ciclopentilmetilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxandrosta-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,

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

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

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

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 *S*-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-carbotioico, o

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.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 que es

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

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, o

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.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es 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.

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

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración local en donde la composición se selecciona del grupo que consiste de un ungüento, loción, crema, gel, espuma, preparación para suministro mediante parches transdérmicos, polvo, pulverizado, aerosol, cápsula o cartucho para uso en un inhalador o insuflador o gotas, solución/suspensión para nebulización, supositorio, pesario, enema de retención, comprimido masticable, comprimido para chupar, aglomerado, preparación de liposoma o preparación de microencapsulación.

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

16. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos.

17. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2, agentes antiinfecciosos y antihistamínicos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

19. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un inhibidor de PDE4.

20. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un anticolinérgico.

21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico.

22. Un compuesto que es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

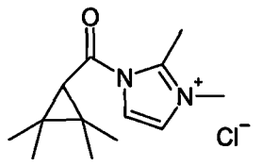
ácido 17α-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropilcarbonil)oxi-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico;

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

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

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

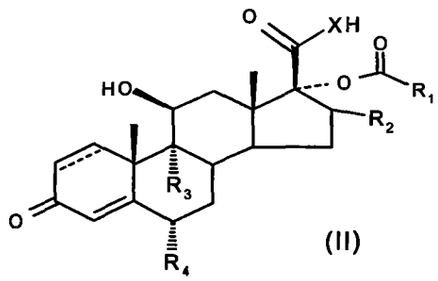
23. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

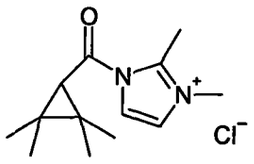
cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1*H*-3-imidazolio

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



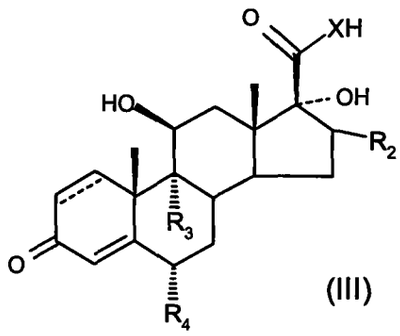
(II)

en la que R_1 representa 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo y R_2, R_3, R_4, X y ⁻⁻⁻⁻ 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-1*H*-imidazolio del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (IV):



(IV)

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



(III)

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

179

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO	Radicación	06-01293
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	08596
	Folios	003

Patente de Invención	X	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Cap. I	X	Cap. II	

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/007819
Fecha de Presentación Internacional 09/07/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 62 a 112 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 170 a 178 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 GB 0316290.6 del 11/07/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 143 a 178

2. Objeto de la invención

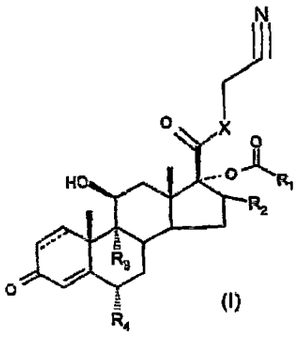
Título: COMPUESTO GLUCOCORTICOIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.

Objeto de la invención: El objeto de la solicitud consiste en compuestos glucocorticoides agonistas del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos compuestos agonistas del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano que sean útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 11 y 22: Compuestos de fórmula general (I).



(I)

Reivindicaciones 12 a 16: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más diluyentes aceptables.

Reivindicaciones 17 a 21: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, anticolinérgicos, entre otros.

Reivindicación 23: Un intermediario de síntesis de fórmula (IV).

Reivindicaciones 24 y 25: Un proceso para preparar compuestos de fórmula (II) para obtener compuestos de fórmula (I).

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 239/20, A61K 31/56, A61P 5/44.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

La reivindicación 17 y sus dependientes mencionan familias de fármacos que comparten la misma actividad farmacológica y no indican específicamente las sustancias activas que van en combinación con los compuestos de fórmula (I) y se refieren a composiciones farmacéuticas de combinaciones que no tienen sustento en la descripción ya que allí no se menciona su composición cuantitativa ni se demuestra el efecto farmacológico que ostentan ni alguna ventaja o efecto mejorado de tales combinaciones.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en su respuesta al concepto No 733 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y en cuanto al requerimiento de nivel inventivo argumenta lo siguiente:

1. *"Los documentos D1 y D2 no proporcionan ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que conduzcan a una persona versada en la materia a considerar la realización de un reemplazo en la posición 17β con un grupo diferente al metil éste, más aún teniendo en cuenta que de acuerdo a las enseñanzas de tales documentos esta posición debe permanecer inmodificable y la única opción de variación corresponde al sustituyente sobre el grupo éster de la posición 17α".*

2. *"Lo que el estado de la técnica enseña alejaría sin duda alguna a la persona versada en la materia de la idea de desarrollar una nueva serie de compuestos glucocorticoides en los que precisamente se modifique el patrón de sustitución sobre la posición 17β, y mucho menos, con un grupo de tipo cianometil éster o cianometil tioéster ya que el grupo funcional ciano es menos aconsejable por cuanto dicha modificación se refleja en una actividad muy baja de acuerdo a la información de D2".*

3. *"El objeto de la presente invención si cumple con el requisito de nivel inventivo frente a las revelaciones de D1 y D2, toda vez que la persona versada en la materia no podría llegar en forma obvia o evidente al objeto reivindicado en la presente solicitud"*

Este despacho acepta los argumentos presentados por el solicitante que demuestran el cumplimiento de la altura inventiva y con ello de los requisitos de patentabilidad de los compuestos proporcionados por la presente invención.

5. Conclusión

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 4 JUL. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 2282	**EXAMINADOR TECNICO** Código No. 202077