

(11) Número de Publicação: **PT 1644397 E**

(51) Classificação Internacional:
C07J 3/00 (2007.10) **A61K 31/56** (2007.10)
A61P 5/44 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | |
|--|---|
| (22) Data de pedido: 2004.07.09 | (73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN GB |
| (30) Prioridade(s): 2003.07.11 GB 0316290 | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2006.04.12 | |
| (45) Data e BPI da concessão: 2010.05.12 125/2010 | (72) Inventor(es): KEITH BIGGADIKE GB DEBORAH NEEDHAM GB |
| | (74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT |

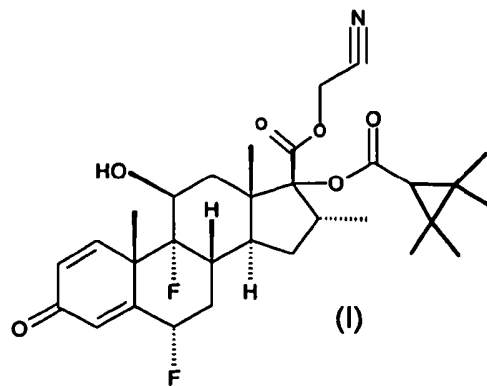
(54) Epígrafe: **COMPOSTO GLUCOCORTICÓIDE ESPECÍFICO COM ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTO GLUCOCORTICÓIDE ESPECÍFICO COM ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA"

Um composto de fórmula (I); ou um seu solvato fisiologicamente aceitável.

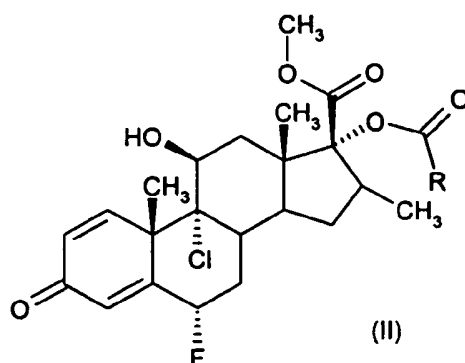


DESCRIÇÃO

"COMPOSTO GLUCOCORTICÓIDE ESPECÍFICO COM ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA"

A presente invenção refere-se a um composto que é um agonista do receptor glucocorticóide da série androstano. A presente invenção refere-se também a formulações farmacêuticas contendo o composto e a suas utilizações terapêuticas, particularmente para o tratamento de estados inflamatórios e alérgicos.

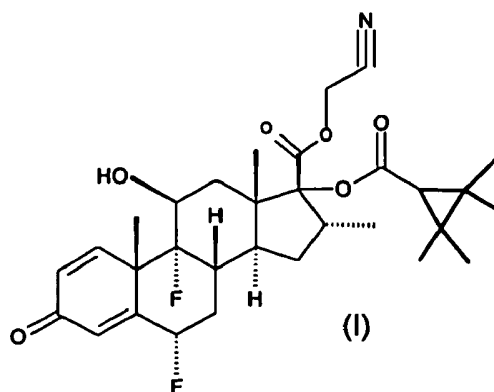
Os glucocorticosteróides que têm propriedades anti-inflamatórias são conhecidos e são vastamente utilizados para o tratamento de distúrbios inflamatórios ou doenças, tais como asma e rinite. O documento W002/00679 divulga glucocorticóides de fórmula (II)



onde R é um grupo orgânico cíclico monovalente, sua preparação e sua utilização como produtos farmacêuticos. O documento GB-A-1514476 descreve alquilo e haloalquilandrost-4-eno e

17 β -carboxilatos de androsta-1,4-dieno. O documento US 3856828 descreve esteróides anti-inflamatórios da série androstano com um grupo alcoxiC₁-C₂carbonilo halo-substituído na posição 17 β . Ueno *et al.*, [J.Med Chem. 1991, 34, 2468-2473] descrevem a síntese e a avaliação de actividades anti-inflamatória de uma série de 17 α -ésteres de corticosteróides contendo um grupo funcional. No entanto, a requerente identificou um novo glucocorticosteróide.

Assim, de acordo com um aspecto da invenção, é proporcionado um composto de fórmula (I)



ou um seu solvato fisiologicamente aceitável.

Exemplos dos solvatos incluem hidratos.

As referências daqui em diante, relativamente ao composto de acordo com a invenção, incluem o composto de fórmula (I) e seus solvatos.

Será evidente que a invenção inclui no seu âmbito todos os estereoisómeros do composto de fórmula (I) e suas misturas.

De um modo preferido, a estereoquímica absoluta será demonstrada na representação do composto de fórmula (I).

O composto de fórmula (I) é denominado:

Éster cianometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico.

O composto de fórmula (I) tem efeitos anti-inflamatórios ou antialérgicos potencialmente benéficos, particularmente após administração tópica, demonstrados através de, por exemplo, da sua capacidade para se ligar ao receptor glucocorticóide e para desencadear uma resposta via esse receptor. Deste modo, o composto de fórmula (I) é potencialmente útil no tratamento de distúrbios inflamatórios e/ou alérgicos.

Exemplos de estados da doença nos quais o composto da invenção pode ter utilidade incluem doenças de pele, tais como eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurido e reacções de hipersensibilidade; estados inflamatórios do nariz, garganta ou pulmões, tais como asma (incluindo reacções asmáticas induzidas por alergénios), rinite (incluindo febre do feno), pólipos nasais, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença intersticial dos pulmões e fibrose; estados inflamatórios do intestino, tais como colite ulcerosa e doença de Crohn; e doenças auto-imunes, tal como artrite reumatóide.

O composto da invenção pode também ter utilização no tratamento de conjuntiva e conjuntivite.

Será evidente para os especialistas na técnica que a referência aqui ao tratamento estende-se à profilaxia bem como ao tratamento de estados estabelecidos.

Como mencionado acima, o composto de fórmula (I) pode ser útil em medicina humana ou veterinária, em particular como um agente anti-inflamatório e antialérgico.

É assim proporcionado como outro aspecto da invenção um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização em medicina humana ou veterinária, particularmente no tratamento de doentes com estados inflamatórios e/ou alérgicos.

De acordo com outro aspecto da invenção, é proporcionada a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para a preparação de um medicamento para o tratamento de doentes com estados inflamatórios e/ou alérgicos.

Num outro aspecto ou aspecto alternativo, é proporcionado um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de um indivíduo humano ou animal com um estado inflamatório e/ou alérgico.

O composto de acordo com a invenção pode ser formulado para administração em qualquer modo conveniente e, deste modo, a invenção inclui também no seu âmbito, composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) ou seus solvatos fisiologicamente aceitáveis conjuntamente, se desejável, em mistura com um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

Além disso, é proporcionado um processo para a preparação de tais composições farmacêuticas que compreendem misturar os ingredientes.

O composto de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser formulado para administração oral, bucal, sublingual, parentérica, local ou rectal, especialmente administração local.

A administração local, como aqui utilizado, inclui a administração por insuflação e inalação. Exemplos de vários tipos de preparação para administração local incluem unguentos, loções, cremes, géis, espumas, preparações para distribuição por adesivos transdérmicos, pós, vaporizadores, aerossóis, cápsulas ou cartuchos para utilização num inalador ou insuflador ou gotas (e. g., gotas para os olhos ou nariz), soluções/suspensões para nebulização, supositórios, hóstias, enemas de retenção e comprimidos ou pastilhas mastigáveis ou de chupar (e. g., para o tratamento de úlceras aftosas) ou preparações lipossomais ou microencapsulação.

Os unguentos, cremes e géis, podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados e/ou solventes. Tais bases podem, assim, por exemplo, incluir água e/ou um óleo, tal como parafina líquida ou um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim ou óleo de rícino, ou um solvente, tal como polietilenoglicol. Os agentes espessantes e agentes gelificantes que podem ser utilizados de acordo com a natureza da base incluem parafina mole, estearato de alumínio, álcool cetostearílico, polietilenoglicóis, lanolina, cera de abelha, derivados de carboxipolimetileno e celulose e/ou monoestearato de glicerilo e/ou agentes emulsionantes não iónicos.

As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e irão, no geral, conter também um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão ou agentes espessantes.

Os pós para aplicação externa podem ser formados com o auxílio de qualquer base em pó adequada, por exemplo, talco, lactose ou amido. As gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não-aquosa compreendo também um ou mais agentes dispersantes, agentes solubilizadores, agentes de suspensão ou conservantes.

As composições em vaporizador podem, por exemplo, ser formuladas como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, tal como um inalador de dose doseada, com a utilização de um propulsor liquefeito adequado. As composições em aerossol adequadas para inalação podem ser uma suspensão ou uma solução e, geralmente, contêm um composto de fórmula (I) e um propulsor adequado, tal como fluorcarboneto ou clorofluorcarboneto contendo hidrogénio ou suas misturas, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ou uma sua mistura. A composição em aerossol pode conter, opcionalmente, excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica, tais como tensioactivos, e. g., ácido oleico ou lecitina e co-solventes e. g., etanol.

De um modo vantajoso, as formulações da invenção podem ser tamponadas pela adição de agentes tamponantes adequados.

As cápsulas e cartuchos para utilização num inalador ou insuflador de, por exemplo, gelatina, podem ser formulados contendo uma mistura em pó para inalação de um composto da invenção e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido. Cada cápsula ou cartucho pode, geralmente, conter entre 20 µg-10 mg do composto de fórmula (I). Alternativamente, o composto da invenção pode ser apresentado sem excipientes, tal como lactose.

A proporção do composto activo da fórmula (I) nas composições locais de acordo com a invenção depende do tipo exacto de formulação a ser preparada, mas irá, no geral, estar dentro da gama de 0,001 a 10% em peso. Geralmente, no entanto, para a maioria dos tipos de preparações, de um modo vantajoso, a proporção utilizada está dentro da gama de 0,005 a 1% e, de um modo preferido, 0,01 a 0,5%. No entanto, em pós para inalação ou insuflação, a proporção utilizada estará na gama de 0,1 a 5%.

As formulações para aerossol são, de um modo preferido, preparadas de modo a que cada dose calibrada ou "baforada" do aerossol contenha 20 µg-2000 µg, de um modo preferido, cerca de 20 µg-500 µg de um composto de fórmula (I). A administração pode ser de uma vez por dia ou várias vezes por dia, por exemplo, 2, 3, 4 ou 8 vezes, proporcionado, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses de cada vez. A dose diária total com um aerossol irá estar na gama de 100 µg-10 mg, de um modo preferido, 200 µg-2000 µg. A dose diária global e a dose calibrada distribuída por cápsulas e cartuchos num inalador ou insuflador será, geralmente, o dobro relativamente às formulações de aerossol.

As preparações tópicas podem ser administradas em uma ou mais aplicações por dia na área afectada; podem ser utilizados,

de um modo vantajoso, sobre áreas de pele tapadas por vestuário. A distribuição contínua ou prolongada pode ser alcançada através de um sistema de reservatório adesivo. Para administração interna, os compostos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser formulados de um modo convencional, para administração oral, parentérica ou rectal. As formulações para administração oral incluem xaropes, elixires, pós, grânulos, comprimidos e cápsulas que, tipicamente, contêm excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, enchimentos, lubrificantes, desintegrantes, agentes humidificantes, agentes de suspensão, agentes emulsionantes, conservantes, sais tamponantes, agentes aromatizantes, corantes e/ou adoçantes consoante apropriado. São, no entanto, preferidas as formas de dosagem unitária como descrito abaixo.

As formas preferidas de preparação para administração interna são formas de dosagem unitária *i. e.*, comprimidos e cápsulas. Tais formas de dosagem unitária contêm de 0,1 mg a 20 mg, de um modo preferido, de 2,5 a 10 mg dos compostos da invenção.

O composto de acordo com a invenção pode, no geral, ser administrado por administração interna em casos em que é indicada a terapia adreno-cortical sistémica.

Em termos gerais, as preparações para administração interna podem conter de 0,05 a 10% do ingrediente activo dependendo do tipo de preparação envolvida. A dose diária pode variar de 0,1 mg a 60 mg, *e. g.*, 5-30 mg, dependendo do estado a ser tratado e da duração do tratamento desejada.

As formulações de libertação lenta ou revestidas entericamente podem ser vantajosas, particularmente para o tratamento de distúrbios inflamatórios do intestino.

O composto e formulações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser utilizados em combinação com ou incluindo um ou mais de outros agentes terapêuticos, por exemplo, seleccionados de agentes anti-inflamatórios, agentes anticolinérgicos (particularmente um antagonista do receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas do β_2 -adrenoreceptor, agentes anti-infecciosos (e. g., antibióticos, antivirais), ou anti-histamínicos. A invenção proporciona assim, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um ou mais outros agentes terapêuticamente activos, por exemplo, seleccionados de um agente anti-inflamatório (por exemplo, outro corticoesteróide ou um NSAID), um agente anticolinérgico, um agonista do β_2 -adrenoreceptor, um agente anti-infeccioso (e. g., um antibiótico ou um antiviral) ou um anti-histamínico. São preferidas as combinações compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um agonista β_2 -adrenoreceptor e/ou um anticolinérgico e/ou um inibidor da PDE-4. As combinações preferidas são aquelas compreendendo um ou dois outros agentes terapêuticos.

Será evidente para um especialista na técnica que, quando apropriado, pode(m) ser utilizado(s) outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s) na forma de sais, (e. g., como sais de metal alcalino ou de amina ou como sais de adição de ácido) ou profármacos ou como ésteres (e. g., ésteres de aquilo inferior)

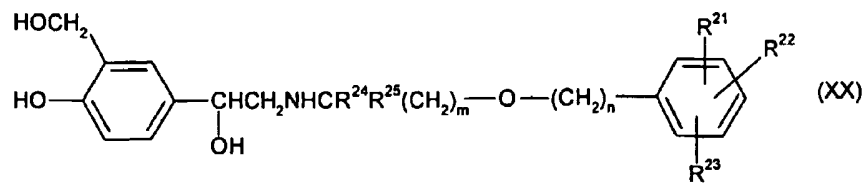
ou como solvatos (e. g., hidratos) para otimizar a actividade e/ou estabilidade e/ou características físicas (e. g., solubilidade) do ingrediente terapêutico. Será também evidente que, quando apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser utilizados na forma opticamente pura.

É particularmente preferida uma combinação compreendendo um composto da invenção em conjunto com um agonista do β_2 -adrenoreceptor.

Exemplos dos agonistas do β_2 -adrenoreceptor incluem o salmeterol (e. g., como racemato ou um enantiómero único, tal como o enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol ou terbutalina e seus sais, por exemplo, o sal de xinafoato de salmeterol, o sal de sulfato ou a base livre do salbutamol ou o sal de fumarato do formoterol. Os agonistas do β_2 -adrenoreceptor de longa acção são preferidos, especialmente aqueles com um efeito terapêutico durante um período de 24 horas, tal como o salmeterol ou formoterol.

Os agonistas do β_2 -adrenoreceptor de longa acção preferidos incluem aqueles descritos nos documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/037807, WO 04/037773, WO 04/037768, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 01/42193 e WO 03/042160.

Os agonistas do β_2 -adrenoreceptor de longa acção especialmente preferidos incluem os compostos de fórmula (XX):



ou um seu sal ou solvato, em que:

m é um número inteiro de 2 a 8;

n é um número inteiro de 3 a 11,

com a condição de que $m + n$ é 5 a 19,

R^{21} é $-XSO_2NR^{26}R^{27}$, em que X é $-(CH_2)_p-$ ou alcenileno C_{2-6} ;

R^{26} e R^{27} são seleccionados independentemente de hidrogénio, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)NR^{28}R^{29}$, fenilo e fenil(alquilo C_{1-4})-,

ou R^{26} e R^{27} , em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, formam um anel contendo azoto com 5-, 6- ou 7-membros e R^{26} e R^{27} são, cada um, opcionalmente substituído com um ou dois grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} hidroxí-substituído, $-CO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{28}R^{29}$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-NR^{28}C(O)R^{29}$ ou um anel heterocíclico com 5-, 6- ou 7-membros;

R^{28} e R^{29} são independentemente seleccionados de hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo e fenil(alquilo C_{1-4})-; e

p é um número inteiro de 0 a 6, de um modo preferido, de 0 a 4;

R²² e R²³ são seleccionados independentemente de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, alcoxiloC₁₋₆, halo, fenilo e haloalquiloC₁₋₆; e

R²⁴ e R²⁵ são seleccionados independentemente de hidrogénio e alquiloC₁₋₄ com a condição de que o número total de átomos de carbono em R²⁴ e R²⁵ não é superior a 4.

Os agonistas do β₂-adrenoreceptor de longa acção especialmente preferidos são:

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

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

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

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

N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2-4-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]foramida e

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

Os agentes anti-inflamatórios adequados incluem corticosteróides. Os corticosteróides adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção são aqueles corticosteróides orais e inalados e seus profármacos que têm actividade anti-inflamatória. Exemplos incluem metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, éster *S*-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazole-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico, éster *S*-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico, éster *S*-(2-oxo-tetra-hidro-furan-3*S*-il) do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico, ésteres de beclometasona (e. g., o éster de 17-propionato ou o éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (e. g., o éster de furoato), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[*R*]-ciclo-hexilmetileno]bis(oxi)]-11 β ,21-di-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocorte, RPR-106541 e ST-126. Os corticosteróides preferidos incluem o propionato de fluticasona, éster de *S*-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazole-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico e éster *S*-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico, de um modo mais preferido, éster *S*-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbatióico.

Os compostos não esteróides com agonismo glucocorticóide que podem possuir selectividade para a transrepressão relativamente

a transactivação e que podem ser úteis em terapia de combinação incluem aqueles abrangidos pelas seguintes patentes: WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO031082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277.

Os agentes anti-inflamatórios adequados incluem fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (NSAID).

Os NSAID adequados incluem cromoglicato de sódio, nedocromilo de sódio, inibidores da fosfodiesterase (PDE) (e. g., teofilina, inibidores da PDE4 ou inibidores mistos da PDE3/PDE4), antagonistas do leucotrieno, inibidores da síntese do leucotrieno (e. g., montelukast), inibidores da iNOS, inibidores da triptase e elastase, antagonistas da beta-2 integrina e agonistas ou antagonistas do receptor da adenosina (e. g., agonistas da adenosina 2a), antagonista da citocina (e. g., antagonistas da quimocina, tal como um antagonista da CCR3) ou inibidores da síntese da citocina ou inibidores da 5-lipoxigenase. Outros agonistas adequados do β_2 -adrenoreceptor incluem o salmeterol (e. g., como o xinafoato), salbutamol (e. g., como o sulfato ou a base livre), formoterol (e. g., como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e seus sais. Um iNOS (inibidor do óxido nítrico passível de indução) é, de um modo preferido, para administração oral. Os inibidores da iNOS adequados incluem aqueles divulgados nos documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 e WO99/62875. Os inibidores de CCR3 adequados incluem aqueles divulgados no documento WO02/26722.

É de particular interesse a utilização do composto de fórmula (I) em combinação com um inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE4), especialmente no caso de uma formulação adaptada para inalação. O inibidor específico de PDE4 útil neste aspecto da invenção pode ser qualquer composto que é conhecido como inibidor da enzima PDE4 ou que se verificou actuar como um inibidor da PDE4 e que são apenas inibidores da PDE4, não compostos que inibem outros membros da família da PDE, tal como PDE3 e PDE5, bem como a PDE4.

Os compostos de interesse incluem ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ona e *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ol]. Também o ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclo-hexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomilast) e seus sais, ésteres, profármacos ou formas físicas, que são descritos na patente U.S. 5552438 apresentada a 3 de Setembro, 1996; esta patente e os compostos que divulga, estão aqui incorporados na sua totalidade por referência.

O documento AWD-12-281 da Elbion (Hofgen, N. *et al.*, 15^a EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de Set., Edinburgo) 1998, Abst P.98; referência CAS N° 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 da Chiroscience e Schering-Plough; uma benzodiazepina inibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) e atribuído à Pfizer; um derivado benzodioxole divulgado por Kyowa Hakko no documento W099/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A da Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de Set., Genebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast

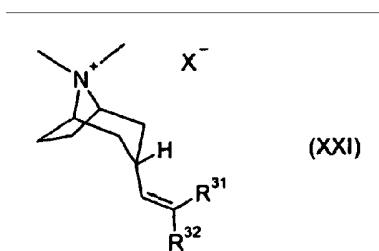
(referência CAS N° 162401-32-3) e uma ftalazinona (documento W099/4750, a divulgação da qual está aqui incorporada por referência) da Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que é um inibidor misto de PDE3/PDE4 que foi preparado e publicado por Byk-Gulden, agora Altana; arofillina sob desenvolvimento por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 da Vemalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162) e T2585.

Outros compostos de interesse são divulgados no pedido de patente internacional publicado W004/024728 (Grupo Glaxo, Ltd), documento PCT/EP2003/014867 (Grupo Glaxo, Ltd) e documento PCT/EP2004/005494 (Grupo Glaxo, Ltd).

Os agentes anticolinérgicos adequados são aqueles compostos que actuam como antagonistas nos receptores muscarínicos, em particular aqueles compostos que são antagonistas dos receptores M₁ ou M₃, antagonistas duplos de M₁/M₃ ou M₂/M₃, receptores ou antagonistas pan dos receptores M₁/M₂/M₃. Compostos exemplificativos para administração via inalação incluem ipratrópio (e. g., como o brometo, CAS 22254-24-6, comercializado sob o nome Atrovent), oxitrópio (e. g., como o brometo, CAS 30286-75-0) e tiotrópio (e. g., como o brometo, CAS 136310-93-5, comercializado sob o nome Spiriva). Também de interesse são o revatropato (e. g., como o bromidrato, CAS 262586-79-8) e LAS-34273 que é divulgado no documento W001/04118. Compostos exemplificativos para administração oral incluem pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 ou CAS 133099-07-7 para o bromidreto comercializado sob o nome Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado sob o nome Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina

(CAS 124937-51-5 ou CAS 124937-52-6 para o tartarato, comercializado sob o nome de Detrol), otilónio (e. g., como o brometo, CAS 26095-59-0, comercializado sob o nome Spasmomen), cloreto de tróspio (CAS 10405-02-4) e solifenacina (CAS 242478-37-1 ou CAS 242478-38-2 para o succinato também conhecido como YM-905 e comercializado sob o nome Vesicare).

Outros agentes anticolinérgicos adequados incluem compostos de fórmula (XXI), que são divulgados no pedido de patente US 60/487981:



no qual a orientação preferida da cadeia alquilo ligada ao anel tropano é endo;

R^{31} e R^{32} são, independentemente, seleccionados do grupo consistindo de grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada com, de um modo preferido, 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo com 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo-alquilo com 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo substituído com um grupo alquilo com, não mais que, 4 átomos de carbono e fenilo substituído com um grupo alcoxilo com, não mais que, 4 átomos de carbono;

X^- representa um anião associado com a carga positiva do átomo de N. X^- pode ser, mas não está limitado a, cloreto,

brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato, incluindo, por exemplo:

brometo de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;

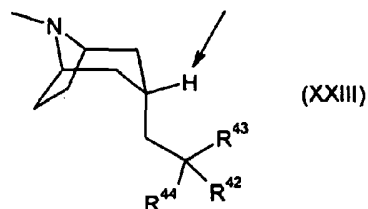
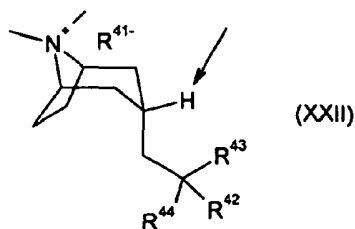
brometo de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;

4-metilbenzenossulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;

brometo de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etênil]-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano; e/ou

brometo de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etênil]-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano.

Outros agentes anticolinérgicos adequados incluem compostos de fórmula (XXII) ou (XXIII), que são divulgados no pedido de patente US 60/511009:



em que:

o átomo H indicado está na posição *exo*;

R^{41} representa um anião associado com a carga positiva do átomo de N. R^{41} pode ser, mas não está limitado a, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato;

R^{42} e R^{43} são independentemente seleccionados do grupo consistindo de grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada (com, de um modo preferido, 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (com 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (com 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (com 5 a 6 átomos de carbono) e N ou O como o heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (com 6 a 10 átomos de carbono) e N ou O como o heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente substituído, heteroarilo e heteroarilo opcionalmente substituído;

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

R^{45} é seleccionado do grupo consistindo de alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)cicloalquilo(C_3-C_{12}), alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo(C_3-C_7), alquil(C_1-C_6)-arilo, alquil(C_1-C_6)-heteroarilo;

R⁴⁶ é seleccionado do grupo consistindo de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil(C₁-C₆)-arilo, alquil(C₁-C₆)-heteroarilo;

R⁴⁷ e R⁴⁸ são, independentemente, seleccionados do grupo consistindo de H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-arilo e alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, incluindo, por exemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanossulfonamida; e/ou

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

Os compostos mais preferidos úteis na presente invenção incluem:

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

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

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

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

Iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; e/ou

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

Os anti-histamínicos adequados (também referidos como antagonistas do receptor H1) incluem qualquer um ou mais dos

vários antagonistas conhecidos que inibem os receptores H1 e são seguros para utilização em humanos. Os antagonistas de primeira geração incluem derivados de etanolaminas, etilenodiaminas e alquilaminas, e. g., difenil-hidramina, pirilamina, clemastina, clorofeniramina. Os antagonistas de segunda geração, que são não sedativos, incluem loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizole, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina e cetirizina.

Exemplos dos anti-histamínicos preferidos incluem loratidina, desloratidina, fexofenadina e cetirizina.

A invenção proporciona assim, noutro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um solvato farmacologicamente aceitável ou derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um inibidor da PDE4.

A invenção proporciona assim, noutro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um seu solvato farmacologicamente aceitável ou derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um agonista do β_2 -adrenoreceptor.

A invenção proporciona assim, noutro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um seu solvato farmacologicamente aceitável ou derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um anticolinérgico.

A invenção proporciona assim, noutro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um solvato farmacologicamente aceitável ou seu derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um anti-histamínico.

A invenção proporciona assim, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um seu solvato farmacologicamente aceitável ou derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um inibidor de PDE4 e um agonista do β_2 -adrenoreceptor.

A invenção proporciona assim, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um seu solvato farmacologicamente aceitável ou derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um anticolinérgico e um inibidor de PDE-4.

As combinações referidas acima podem, de um modo conveniente, ser apresentadas para utilização na forma de uma formulação farmacêutica e, assim, as formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como definido acima em conjunto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, representa outro aspecto da invenção.

Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados quer sequencialmente ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. De um modo preferido, os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados simultaneamente numa combinação farmacêutica combinada. As doses apropriadas dos agentes terapêuticos conhecidos serão rapidamente evidentes para o especialista na técnica.

Os solvatos do composto de fórmula (I), que não são fisiologicamente aceitáveis, podem ser úteis como intermediários na preparação de compostos de fórmula (I) ou seus solvatos fisiologicamente aceitáveis.

O composto de fórmula (I) ou seus solvatos demonstram agonismo no receptor glucocorticóide.

O composto de fórmula (I) ou seus solvatos podem demonstrar boas propriedades anti-inflamatórias, com comportamento farmacocinético e farmacodinâmico previsível. Pode ter um perfil de efeitos secundários atractivo, demonstrado, por exemplo, pela selectividade aumentada para o receptor glucocorticóide relativamente ao receptor da progesterona e selectividade aumentada para a transrepressão mediada pelo receptor glucocorticóide relativamente à transactivação e é provável que seja compatível com um regime conveniente de tratamento em doentes humanos.

Os seguintes Exemplos não limitantes ilustram a invenção:

EXEMPLOS

Geral

A purificação cromatográfica foi efectuada utilizando cartuxos de sílica gel Bond Elut pré-empacotados disponíveis comercialmente da Varian ou por cromatografia flash em colunas de sílica pré-empacotadas da Biotage. Estes cartuxos foram pré-condicionados com diclorometano antes da utilização. A LCMS foi efectuada numa coluna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm ID) eluída com 0,1% de HCO₂H e acetato de amónio 0,01 M em água (solvente A) e 0,05% de HCO₂H e 5% de água em acetonitrilo (solvente B), utilizando o seguinte gradiente de eluição 0-0,7 min 0% de B, 0,7-4,2 min 100% de B, 4,2-5,3 min 0% de B,

5,3-5,5 min 0% de B a um fluxo de 3 mL/min. Os espectros de massa foram registados num espectrofotómetro Fisons VG Platform utilizando electrovaporização de modo positivo e negativo (ES+ve e ES-ve). Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em CDCl_3 num espectrofotómetro Bruker DPX 400 a funcionar a 400,13 MHz e 9,4 Tesla, utilizando como padrão interno o sinal do solvente protonado residual a 7,25 ppm.

Intermediários

Intermediário 1: cloreto de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-imidazol-3-io

Foi adicionado cloreto de oxalilo (360 mL, 4,1 mol) durante 65 min a uma solução agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (600 g, 4,2 mol) em diclorometano (3,6 L) a 34 °C. A solução foi depois aquecida até refluxo durante 30 min e, depois, arrefecida para 5 °C. Uma solução de 1,2-dimetilimidazole (490 g, 5,1 mol) em diclorometano (1,2 L) foi adicionada durante 45 min, mantendo a temperatura interna perto dos 5 °C. A suspensão resultante foi depois aquecida a 18 °C e foi adicionada acetona (4,8 L) durante 45 minutos mantendo a temperatura interna perto dos 18 °C. A pasta foi arrefecida para 5 °C durante 30 minutos, agitada a 5 °C durante 30 minutos e depois filtrada. O produto foi recolhido por filtração, lavado com acetona:diclorometano (3:1, 3 x 1,2 L), aspirado por sucção e, depois, seco num forno de vácuo a 25-30 °C durante 10 horas para proporcionar o Intermediário 1 como um sólido branco (890 g) RMN de ^1H : δ_{H} (CDCl_3 , 400MHz) 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz,

1H), 4,21 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Exemplos

Exemplo 1: Éster cianometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Método A

Foi adicionado bromoacetonitrilo (0,229 mL, 3,29 mmol) a uma solução agitada e arrefecida (gelo) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (preparado como descrito no documento WO 2003/3072592)_(634 mg, 1,22 mmol) e carbonato de sódio (1,29 g, 12,2 mmol) em DMF (15 mL) sob azoto e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Foi adicionado mais carbonato de sódio (258 mg) e a mistura foi agitada durante mais 18 h. Foi adicionado, gota a gota, HCl 2M (20 mL) seguido por água (25 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com hidrogenocarbonato de sódio aquoso (50 mL) e solução salina (50 mL) e secos ao longo de um vidro hidrofóbico e evaporados até à secura. A purificação num cartuxo Bond Elut utilizando inicialmente ciclo-hexano e no final ciclo-hexano:acetato de etilo 3:1 proporcionou o composto do título como um sólido branco (485 mg): tempo de retenção de LCMS 3,79 min, m/z 560 MH⁺

Método B

O ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -di-hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carboxílico (G. H. Phillipps *et al.*, (1994) *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 3717-3729) (490 g, 1,2 mol) e o Intermediário 1 (790 g, 3,1 mol) foram suspensos em 3-pentanona (7,3 L). À suspensão agitada foi adicionada durante 10 min uma solução de 1,2-dimetilimidazole (120 g, 1,2 mol) em água (730 mL), mantendo a temperatura interna perto dos 19 °C. Após 35 min, foi adicionada 1-metilpiperazina (230 mL, 2,1 mol) durante 10 min, mantendo a temperatura interna perto dos 19 °C. A mistura foi agitada durante 30 min e, depois, lavada sequencialmente com HCl 2 M (290 mL) e água (290 mL). Foi adicionada, sequencialmente, diisopropiletilamina (430 mL, 2,5 mol) e bromoacetonitrilo (120 mL, 1,7 mol) a uma solução e a mistura foi aquecida para 53 °C durante 13 horas. A solução foi arrefecida para 34 °C e foi adicionado 1-metilpiperazina (105 mL). A mistura foi agitada perto dos 34 °C durante mais uma hora, arrefecida para 25 °C e lavada sequencialmente com HCl 2M (290 mL), água (290 mL), solução de carbonato de potássio a 2% (290 mL) e água (290 mL). A solução orgânica foi concentrada para 3,9 L por destilação atmosférica, arrefecida para 75 °C e semeada com cristais do Exemplo 1. Foi adicionado 2,2,4-trimetilpentano (6,83 L) durante 3 horas a 75 °C e a pasta foi depois arrefecida para 10 °C durante 2 horas, agitada durante mais 30 min e depois filtrada. O produto foi lavado com 3-pentanona:2,2,4-trimetilpentano (1:3, 3 x 1 L), seco por sucção e, finalmente, seco num forno de vácuo a 50 °C durante 12 horas para proporcionar o Exemplo 1 como um sólido branco (640 g) idêntico ao material obtido utilizando o Método A.

Actividade Farmacológica

A actividade farmacológica pode ser avaliada em ensaios funcionais *in vitro* de actividade agonista glucocorticóide.

O ensaio funcional baseado no descrito por K.P.Ray *et al.*, Biochem J. (1997), 328, 707-715, proporciona uma medição da actividade transrepressiva de um agonista glucocorticóide. As células A549 transfectadas de um modo estável com um gene repórter contendo os elementos de resposta NF- κ B do gene promotor ELAM associado a sPAP (fosfatase alcalina secretada) são tratados com compostos de teste a doses apropriadas durante 1 hora a 37 °C. As células são depois estimuladas com factor de necrose tumoral (TNF, 10 ng/mL) durante 16 horas, tempo no qual a quantidade de fosfatase alcalina produzida é medida por um ensaio colorimétrico padrão. Os valores de EC₅₀ podem ser estimados a partir das curvas de dose-resposta construídas.

Foi observado um valor de EC₅₀ < 0,1 nM para o Exemplo 1.

O ensaio funcional baseado no descrito por R.J.H. Austin *et al.*, Eur Resp J. (2002), 20,1386-1392, mede a capacidade dos compostos para transactivar directamente a expressão génica. As células A549 transfectadas de um modo estável com um gene repórter contendo a região reactiva a glucocorticóide da repetição terminal longa do vírus do tumor mamário em murganhos (MMTV-LTR) associado a luciferase de renilla foram tratadas com compostos de teste a doses apropriadas durante 6 hora a 37 °C. A quantidade de actividade de luciferase presente nas células é depois determinada por medição da luz emitida após a incubação com um substrato adequado. As curvas de dose-resposta foram

construídas e a partir destas foram estimados os valores de EC₅₀ e a partir destes são calculadas as respostas máximas relativamente à Dexametasona (100%).

O composto do Exemplo 1 mostrou uma resposta máxima <5% neste ensaio.

Ensaio para a actividade do receptor da progesterona

A linha celular humana do cancro da mama T47D foi referida como regulada positivamente por uma fosfatase alcalina endógena em resposta a progestinas (Di Lorenzo *et al.*, Cancer Research (1991) 51, 4470-4475. As células T47D foram inoculadas em placas de 96 poços a uma densidade de 1×10^5 células por poço e crescidas de um dia para o outro, a 37 °C. Os esteróides foram dissolvidos em DMSO, adicionados às células (concentração final de DMSO a 0,7%) e incubadas durante 24 horas a 37 °C. As células foram depois lavadas com PBS e lisadas com tampão RIPA (IGEPAL a 1%, desoxicolato de Na a 0,5%, SDS a 0,1% em solução salina tamponada com fosfatos): A actividade da fosfatase alcalina foi medida espectrofotometricamente (405 nm) utilizando o p-nitrofenilfosfato (1,5 mg/mL) como um substrato dissolvido em dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM. As curvas de resposta à dose foram construídas e a partir destas foram estimados os valores de EC₅₀.

O valor de EC₅₀ para o composto do Exemplo 1 neste ensaio foi > 100 nM.

Ao longo da descrição e das reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto exija de outro modo, a palavra

“compreende” e variações, tais como “compreende” e “compreendendo”, será entendida como implicando a inclusão de um número inteiro estabelecido ou passo ou grupo de números inteiros mas não a exclusão de quaisquer outros números inteiros ou passos ou grupo de números inteiros ou passos.

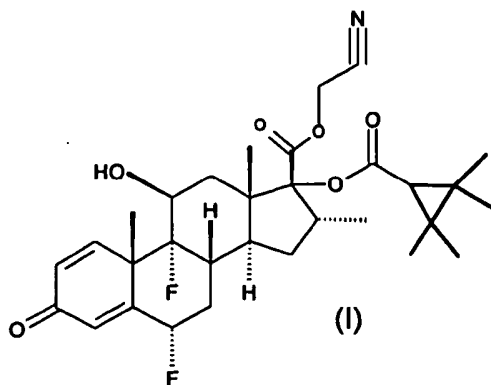
O pedido do qual esta descrição e reivindicações fazem parte pode ser utilizado como uma base para prioridade relativamente a qualquer pedido subsequente. As reivindicações de tal pedido subsequente podem ser direccionadas para qualquer característica ou combinação de características aqui descritas. Pode ter a forma de produto, composição, processo ou utilizar as reivindicações e pode incluir, a título de exemplo e sem limitação, as seguintes reivindicações.

As patentes e pedidos de patentes descritos neste pedido estão aqui incorporadas por referência.

Lisboa, 24 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



ou um seu solvato fisiologicamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é:

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

3. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável, como definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, para utilização em medicina veterinária ou humana.
4. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável, como definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, para utilização no tratamento de doentes com estados inflamatórios e/ou alérgicos.

5. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável, para utilização no tratamento de doentes de acordo com a reivindicação 4, em que o estado inflamatório e/ou alérgico é seleccionado de eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurido, reacções de hipersensibilidade, asma, rinite, pólipos nasais, doença obstrutiva pulmonar crónica, doença intersticial dos pulmões, fibrose, colite ulcerosa, doença de Crohn, artrite reumatóide e conjuntivite.
6. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de doentes de acordo com a reivindicação 5, em que o estado inflamatório e/ou alérgico é dermatite alérgica.
7. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de doentes de acordo com a reivindicação 5, em que o estado inflamatório e/ou alérgico é asma.
8. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de doentes de acordo com a reivindicação 5, em que o estado inflamatório e/ou alérgico é rinite.
9. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de doentes de acordo com a reivindicação 5, em que o estado inflamatório e/ou alérgico são pólipos nasais.
10. Composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável para utilização no tratamento de doentes de

acordo com a reivindicação 5, em que o estado inflamatório e/ou alérgico é conjuntivite.

11. Utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável como definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, para a preparação de um medicamento para o tratamento de estados inflamatórios e/ou alérgicos.
12. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável como definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, conjuntamente, se desejável, em mistura com um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.
13. Formulação farmacêutica de aerossol compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu solvato fisiologicamente aceitável, como definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, e um fluorcarboneto ou clorofluorcarboneto contendo hidrogénio como propulsor, opcionalmente em combinação com um tensioactivo e/ou um co-solvente.
14. Formulação farmacêutica de aerossol como definido na reivindicação 13, em que o propulsor é seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ou uma sua mistura.

Lisboa, 24 de Junho de 2010