



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 685**

51 Int. Cl.:

C07J 3/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04741020 .4**

96 Fecha de presentación : **09.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1644397**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54

Título: **Compuesto glucocorticoesteroide específico que tiene actividad antiinflamatoria.**

30

Prioridad: **11.07.2003 GB 0316290**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.08.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.08.2010

73

Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72

Inventor/es: **Biggadike, Keith y**
Needham, Deborah

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 343 685 T3

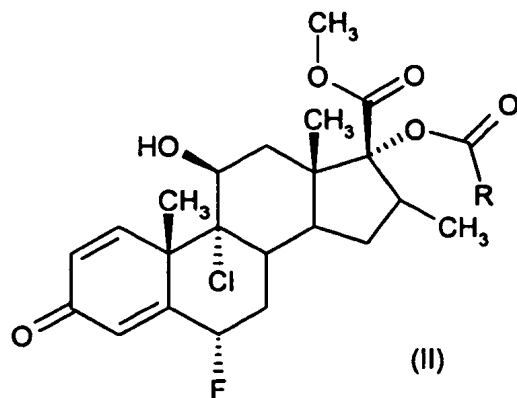
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto glucocorticosteroide específico que tiene actividad antiinflamatoria.

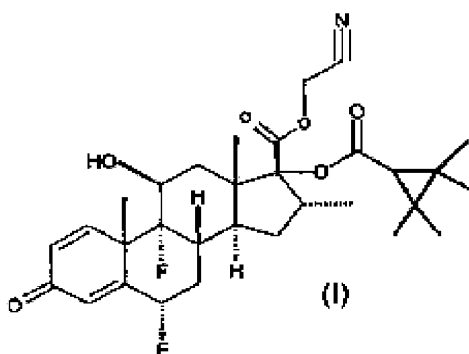
5 La presente invención se refiere a un compuesto que es un agonista del receptor glucocorticoide de la serie androstano. La presente invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto y a usos terapéuticos de las mismas, particularmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

10 Se conocen glucocorticoesteroides que tienen propiedades antiinflamatorias y se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como asma y rinitis. El documento WO02/00679 desvela glucocorticoides de fórmula (II)



30 en la que R es un grupo orgánico cíclico monovalente, su preparación y su uso como productos farmacéuticos. El documento GB-A-1 514 476 describe 17β -carboxilatos de androsta-4-eno y androsta-1,4-dieno de alquilo y haloalquilo. El documento US 3.856.828 describe esteroides antiinflamatorios de la serie androstano que tienen un grupo carbonilo alcoxi C_1-C_2 halo sustituido en la posición 17β . Ueno y col. [J. Med. Chem. 1991, 34, 2468-2473] describen la síntesis y evaluación de las actividades antiinflamatorias de una serie de ésteres 17α corticosteroide que contienen un grupo funcional. No obstante, los inventores han identificado un nuevo glucocorticosteroide.

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



55 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Entre los ejemplos de solvatos se incluyen los hidratos.

60 En lo sucesivo en la presente memoria, las referencias al compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto el compuesto de fórmula (I) como los solvatos del mismo.

65 Se apreciará que la invención incluye dentro de su alcance todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

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

ES 2 343 685 T3

El compuesto de fórmula (I) se denomina:

Éster cianometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonyl)oxi-androsta-1,4-dien- 17β -carboxílico.

El compuesto de fórmula (I) tiene efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, particularmente tras la administración tópica, demostrado por, por ejemplo, su capacidad de unión al receptor glucocorticoide y de provocar una respuesta mediante ese receptor. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) es potencialmente útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

Entre los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención puede tener utilidad se incluyen enfermedades de la piel tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones, tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis; afecciones inflamatorias del intestino, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades auto-inmunes tales como artritis reumatoide.

El compuesto de la invención puede tener también uso en el tratamiento de la conjuntiva y de conjuntivitis.

Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en la presente memoria a tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula (I) puede ser útil en la medicina humana o veterinaria, en particular como un agente antiinflamatorio y antialérgico.

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

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

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica.

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

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

El compuesto de acuerdo con la invención, puede formularse, por ejemplo, para la administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente administración local.

La administración local, tal y como se usa en la presente memoria, incluye la administración por insuflación y por inhalación. Entre los ejemplos de los diversos tipos de preparación para administración local se incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la liberación mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas para ojos o nariz), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos para mascar o succionar o gránulos (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones de microencapsulación o en liposomas.

Se pueden formular, por ejemplo, ungüentos, cremas y geles con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Dichas bases pueden, de esta forma, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuate o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Entre los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base se incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

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

ES 2 343 685 T3

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

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

De forma ventajosa, las formulaciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes de
15 tamponación adecuados.

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

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación a preparar pero, generalmente, estará en el intervalo entre 0,001 a 10% en peso. Sin embargo, generalmente, para la mayor parte de los tipos de preparaciones la proporción usada de forma ventajosa estará en el intervalo entre 0,005 a 1% y preferiblemente entre 0,01 a 0,5%. Sin embargo, la proporción
25 usada en los polvos para inhalación o insuflación estará en el intervalo entre 0,1 a 5%.

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

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; pueden usarse de forma ventajosa apósitos oclusivos sobre áreas de la piel. Puede conseguirse una administración continua o prolongada mediante un sistema de depósito adhesivo. Para administración interna los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, de una manera convencional para administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que
40 contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes, sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes según sea apropiado. Tal y como se describe más adelante se prefieren, sin embargo, las formas de dosificación unitaria.

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

El compuesto de acuerdo con la invención puede, en general, proporcionarse mediante administración interna en
50 casos en los que está indicada una terapia sistémica adreno-cortical.

En términos generales, las preparaciones para administración interna pueden contener de 0,05 a 10% del ingrediente activo dependiendo del tipo de preparación implicada. La dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la afección que se está tratando, y la duración del tratamiento deseado.
55

Pueden ser ventajosas las formulaciones de liberación lenta o de recubrimiento entérico, particularmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, seleccionados por ejemplo de entre los agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivíricos), o antihistaminicos. La invención proporciona, de esta forma, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con uno o más agentes
60 terapéuticamente activos distintos, por ejemplo seleccionados a partir de un agente antiinflamatorio (por ejemplo, otro corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antivírico), o un antihistamínico. Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente

ES 2 343 685 T3

aceptable junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquéllas que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

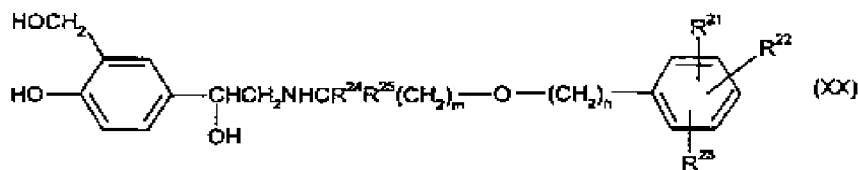
Resultará evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingrediente(s) terapéutico(s) puede(n) usarse en la forma de sales (por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos o sales de amina o en forma de sales de adición de ácidos), o profármacos, o en forma de ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas (p. ej., solubilidad) del ingrediente terapéutico. Resultará evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

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

Entre los ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico se incluyen salmeterol (p. ej., en forma de racemato o como un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada, especialmente aquéllos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas tales como salmeterol o formoterol.

Entre los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada preferidos se incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/037807, WO 04/037773, WO 04/037768, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 01/42193 y WO 03/042160.

Entre los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada especialmente preferidos se incluyen los compuestos de fórmula (XX):



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

m es un número entero entre 2 y 8;

n es un número entero entre 3 y 11,

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

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

R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)NR^{28}R^{29}$, fenilo y fenil(alquilo C_{1-4})-,

o R^{26} y R^{27} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno, y R^{26} y R^{27} están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con hidroxilo, $-CO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{28}R^{29}$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-NR^{28}C(O)R^{29}$, o un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R^{28} y R^{29} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, y fenil(alquilo C_{1-4})-; y

p es un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 0 y 4;

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

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

ES 2 343 685 T3

Los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada especialmente preferidos son:

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

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

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

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

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

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

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

Entre los compuestos no esteroideos que presentan actividad agonista glucocorticoide y que pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación se incluyen los cubiertos en las siguientes patentes: WO 03/082827, WO 01/10143, WO 98/54159, WO 04/005229, WO 04/009016, WO 04/009017, WO 04/018429, WO 03/104195, WO 03/082787, WO 03/082280, WO 03/059899, WO 03/101932, WO 02/02565, WO 01/16128, WO 00/66590, WO 03/086294, WO 04/026248, WO 03/061651, WO 03/08277.

Entre los agentes antiinflamatorios adecuados se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Entre los AINE adecuados se incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sodio, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de la NOSi, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo antagonistas de quimioquinas, tales como un antagonista CCR3) o inhibidores de la síntesis de citoquinas, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Otros agonistas del receptor β_2 -adrenérgico adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo, en forma del sulfato o de la base libre), formoterol (por ejemplo, en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina o sales de los mismos. Un NOSi (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) es, preferentemente, para administración oral. Entre los inhibidores de la NOSi adecuados se incluyen los descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Entre los inhibidores de CCR3 adecuados se incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

Es de particular interés el uso del compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de la PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que es conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que son sólo inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

Los compuestos de interés incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. También se incluye el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (conocido también como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de EE.UU. 5.552.438 expedida el 3 de Septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe se incorporan en esta memoria descriptiva en su totalidad por referencia.

AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15 EFMC Int Symp Med Chem (Septiembre 6-10, Edimburgo) 1998, Abst. P 98; referencia CAS n° 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766;

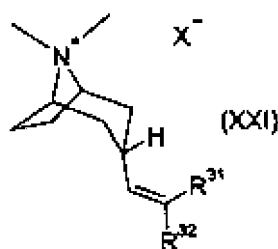
ES 2 343 685 T3

K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Septiembre 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS nº 162401-32-3) y una ftalazina (WO 99/4750, cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en proceso de desarrollo a cargo de Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162), y T2585.

Otros compuestos de interés se divulgan en la solicitud de patente internacional publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd.), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd.) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd.).

Agentes anticolinérgicos adecuados son los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 o M_3 , antagonistas dobles de los receptores M_1/M_3 o M_2/M_3 o pan-antagonistas de los receptores $M_1/M_2/M_3$. Entre los ejemplos de compuestos para la administración mediante inhalación se incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre de Atrovent), oxitropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre de Spiriva). Son también de interés revatropato (por ejemplo en forma del bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se divulga en el documento WO 01/04118. Entre los ejemplos de compuestos para administración oral se incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato vendido con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5 vendido con el nombre de Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre de Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato, conocido también como YM-905 y vendido con el nombre de Vesicare).

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



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

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

X^- representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser, pero no está limitado a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato,

incluyendo, por ejemplo:

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

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

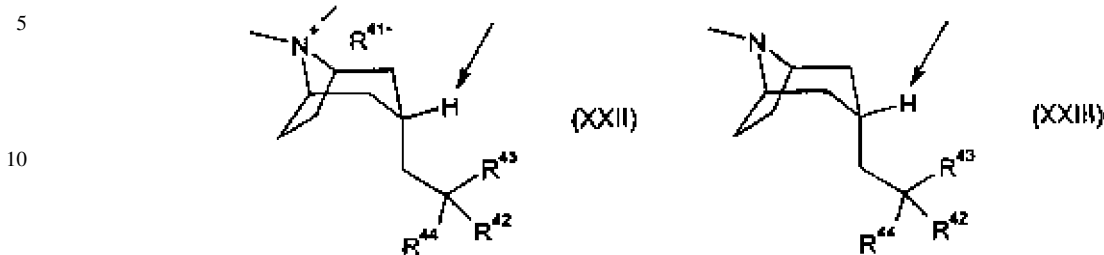
4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

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

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

ES 2 343 685 T3

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se divulgan en la solicitud de patente de EE.UU. 60/511009:



15 en las que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

20 R^{41} representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R^{41} puede ser, pero no está limitado a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato;

25 R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que presentan preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que presentan de 5 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquil-alquilo (que presentan de 6 a 10 átomos de carbono), grupos heterocicloalquilo (que presentan de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, grupos heterocicloalquil-alquilo (que presentan de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

35 R^{45} se selecciona entre el grupo constituido por 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;

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

45 R^{47} y R^{48} se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por H, 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), alquil (C_1-C_6) arilo, y alquil (C_1-C_6) heteroarilo,

incluyendo, por ejemplo:

Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionitrilo;

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

55 3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropiónico;

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

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

3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropan-1-ol;

65 *N*-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

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

ES 2 343 685 T3

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

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

5 *N*-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]acetamida;

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

10 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-ditiofen-2-ilpropionitrilo;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-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-difenilpropil]bencenosulfonamida;

15 [3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;

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

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

Entre los compuestos más preferidos útiles en la presente invención se incluyen:

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

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

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

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

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

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

35

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

40

Entre los ejemplos de antihistamínicos preferidos se incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.

45

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

50

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

55

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

60

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

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

65

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

ES 2 343 685 T3

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal y como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse simultáneamente en una combinación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

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

El compuesto de fórmula (I) o solvatos del mismo demuestran actividad agonista en el receptor glucocorticoide.

El compuesto de fórmula (I) o solvatos del mismo pueden demostrar buenas propiedades antiinflamatorias, con comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible. Puede presentar un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado, por ejemplo, mediante una selectividad aumentada por el receptor glucocorticoide sobre el receptor de progesterona y una selectividad aumentada por la transrepresión sobre la transactivación mediadas por el receptor glucocorticoide y es probable que sea compatible con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplos

General

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

Intermedios

Intermedio 1

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

Se añadió cloruro de oxalilo (360 ml, 4,1 mol) durante 65 minutos a una solución agitada del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (600 g, 4,2 mol) en diclorometano (3,6 l) a 34°C. Posteriormente, la solución se calentó hasta reflujo durante 30 minutos y después se enfrió a 5°C. Se añadió una solución de 1,2-dimetilimidazol (490 g, 5,1 mol) en diclorometano (1,2 l) durante 45 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 5°C. La suspensión resultante se calentó después a 18°C y se añadió acetona (4,8 l) durante 45 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 18°C. La suspensión espesa se enfrió a 5°C durante 30 minutos, se agitó a 5°C durante 30 minutos y después se filtró. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetona:diclorometano (3:1, 3 x 1,2 l), se secó por succión y después se secó en una estufa de vacío a 25-30°C durante 10 horas para dar el intermedio 1 en forma de un sólido blanco (890 g). ¹H-RMN: δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 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).

Ejemplos

Ejemplo 1

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

Procedimiento A

Se añadió bromoacetonitrilo (0,229 ml, 3,29 mmoles) a una solución agitada y enfriada (con hielo) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carboxílico (preparado como se describió en el documento WO 2003/3072592) (634 mg, 1,22 mmol) y carbonato sódico

ES 2 343 685 T3

(1,29 g, 12,2 mmol) en DMF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió más carbonato sódico (258 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas más. Se añadió gota a gota HCl 2M (20 ml), seguido de agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. La purificación sobre un cartucho Bond Elut usando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano:acetato de etilo 3:1 proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (485 mg). EMCL tiempo de retención 3,79 minutos, m/z 560 MH⁺.

Procedimiento B

Se suspendieron en 3-pentanona (7,3 l) el ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico (G. H. Phillipps y col., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) (490 g, 1,2 mol) y el intermedio 1 (790 g, 3,1 mol). A la suspensión agitada se añadió durante 10 minutos una solución de 1,2-dimetilimidazol (120 g, 1,2 mol) en agua (730 ml) manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. Después de 35 minutos, se añadió 1-metilpiperazina (230 ml, 2,1 mol) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se lavó secuencialmente con HCl 2M (290 ml) y agua (290 ml). Se añadieron secuencialmente a la solución diisopropilamina (430 ml, 2,5 moles) y bromoacetónitrilo (120 ml, 1,7 moles) y la mezcla se calentó a 53°C durante 13 horas. La solución se enfrió a 34°C y se añadió 1-metilpiperazina (105 ml). La mezcla se agitó aproximadamente a 34°C durante una hora más, se enfrió a 25°C y se lavó secuencialmente con HCl 2M (290 ml), agua (290 ml), una solución de carbonato potásico al 2% (290 ml) y agua (290 ml). La solución orgánica se concentró a 3,9 l mediante destilación atmosférica, se enfrió a 75°C y se sembró con cristales del Ejemplo 1. Se añadió durante 3 horas a 75°C 2,2,4-trimetilpentano (6,83 l) y la suspensión se enfrió después a 10°C durante 2 horas, se agitó durante 30 minutos más y después se filtró. El producto se lavó con 3-pentanona:2,2,4-trimetilpentano (1:3, 3 x 1 l), se secó por succión y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 12 horas para dar el Ejemplo 1 en forma de un sólido blanco (640 g) idéntico al material obtenido usando el procedimiento A.

Actividad farmacológica

La actividad farmacológica se puede evaluar en ensayos funcionales *in vitro* de la actividad agonista glucocorticoide.

El ensayo funcional basado en el descrito por K.P. Ray y col., Biochem J. (1997), 328, 707-715 proporciona una medida de la actividad transrepresiva de un agonista glucocorticoide. Se tratan con compuestos de ensayo células A549 transfectadas de forma estable con un gen indicador que contiene los elementos sensibles NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) a dosis apropiadas durante una hora a 37°C. La células se estimulan posteriormente con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, momento en el que la cantidad de fosfatasa alcalina producida se mide mediante un ensayo colorimétrico convencional. Se construyen curvas de dosis respuesta a partir de las cuales se pueden estimar los valores de CE₅₀.

Se observó un valor de CE₅₀ < 0,1 nM para el Ejemplo 1.

El ensayo funcional basado en el descrito por R.J.H. Austin y col., Eur. Resp. J. (2002), 20, 1386-1392 mide la capacidad de los compuestos para transactivar directamente la expresión del gen. Se trataron con compuestos de ensayo células A549 transfectadas de forma estable con un gen indicador que contiene la región de respuesta a glucocorticoide de la repetición larga terminal del virus del tumor mamario de ratón (MMTV-LTR) acoplada a la renilla luciferasa a dosis apropiadas durante 6 horas a 37°C. La cantidad de actividad luciferasa presente en las células se determina posteriormente midiendo la luz emitida después de la incubación con un sustrato adecuado. Se construyeron curvas de dosis respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀ y a partir de las cuales se calculan las respuestas máximas respecto a dexametasona (100%).

El compuesto del Ejemplo 1 mostró una respuesta máxima < 5% en este ensayo.

Ensayo de la actividad del receptor de progesterona

Se ha reseñado que la línea celular del cáncer de mama humano T47D regula al alza una fosfatasa alcalina endógena como respuesta a las progestinas (Di Lorenzo y col., Cancer Research (1991) 51, 4470-4475. Se sembraron células T47D en placas de 96 pocillos a una densidad de 1 x 10⁵ células por pocillo y se desarrollaron durante toda una noche a 37°C. Se disolvieron en DMSO esteroides, se añadieron a las células (concentración final en DMSO del 0,7%), y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las células se lavaron después con PBS y se lisaron con tampón RIPA (IGEPAL al 1%, desoxicolato sódico al 0,5%, SDS al 0,1% en solución salina tamponada con fosfato): Se midió espectrofotométricamente (405 nm) la actividad fosfatasa alcalina usando p-nitrofenilfosfato (1,5 mg/ml) como un sustrato disuelto en dietanolamina 1M, NaCl 0,28M, MgCl₂ 0,5 mM. Se construyeron curvas de dosis respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

El valor de CE₅₀ para el compuesto del Ejemplo 1 en este ensayo fue > 100 nM.

ES 2 343 685 T3

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprender”, y variaciones tales como “comprende” y “comprendiendo” se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

5

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

10

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

15

20

25

30

35

40

45

50

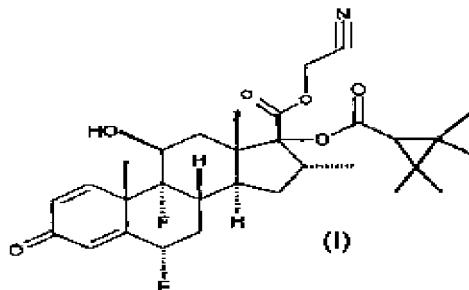
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

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

3. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en medicina veterinaria o humana.

4. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

5. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica se selecciona de eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito, reacciones de hipersensibilidad, asma, rinitis, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y conjuntivitis.

6. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es dermatitis alérgica.

7. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es asma.

8. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es rinitis.

9. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es pólipos nasales.

10. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pacientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es conjuntivitis.

11. Uso de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

13. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

14. Una formulación farmacéutica en aerosol como se define en la reivindicación 13, 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.