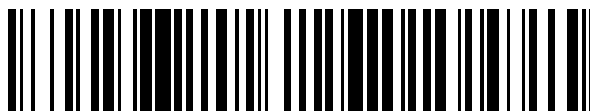


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 019**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014** **PCT/IN2014/000359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014** **WO14192027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014** **E 14750012 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 3004133**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de afecciones inflamatorias mediante el uso de s-[4-(3-fluoro-3-metilbutiriloxi) but-2-inil]6alfa, 9alfa-difluoro-17alfa-(furan-2-il) carboniloxi-11beta -hidroxi-16alfa-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17beta -carbotioato**

30 Prioridad:

28.05.2013 IN 1881MU2013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.04.2018

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LIMITED (100.0%)**

**Acme Plaza Andheri-Kurla Road Andheri (e)
Mumbai 400059, IN**

72 Inventor/es:

**PATEL, JITEN RANCHHODBHAI;
PATEL, GOPALKUMAR CHIMANLAL;
SHETH, GAURAV SANJIVKUMAR;
MANDHANE, SANJAY NANDLAL;
RAO, CHITTURI TRINADHA y
THENNATI, RAJAMANNAR**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 664 019 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

Métodos para el tratamiento de afecciones inflamatorias mediante el uso de s-[4-(3-fluoro-3-metilbutiriloxi) but-2-inil]6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioato.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con S-[4-(3-fluoro-3-metilbutiriloxi) but-2-inil] 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioato, un nuevo compuesto antiinflamatorio de la serie androstano.

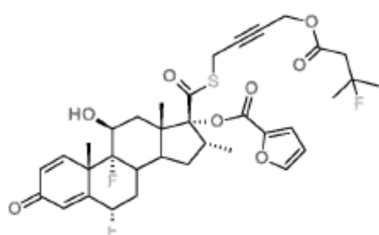
Antecedentes de la invención

Los corticosteroides (o glucocorticoides) con propiedades antiinflamatorias se usan ampliamente para el tratamiento de afecciones inflamatorias o trastornos de la piel, las vías respiratorias, los ojos, el tracto gastrointestinal, las articulaciones, el CNS, etc., y varios trastornos autoinmunes. Algunos de los trastornos inflamatorios de la piel en los que se prescribe el tratamiento con glucocorticoides son eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, prurito, reacciones de hipersensibilidad etc. Las afecciones inflamatorias o alérgicas de las vías respiratorias para las que se usan los glucocorticoides incluyen trastornos de la nariz, la garganta o los pulmones como rinitis (que incluye la fiebre del heno), pólipos nasales, asma (que incluye la reacción asmática inducida por alérgenos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, etc. La administración de glucocorticoides se usa, además, para trastornos intestinales inflamatorios como la colitis ulcerosa y las enfermedades de Crohn; y trastornos articulares inflamatorios como la artritis reumatoide que son enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la administración de corticosteroides en general puede causar, además del efecto farmacológico deseado, varios efectos secundarios indeseables o adversos en sitios distantes del tejido objetivo, los llamados efectos sistémicos. El uso a largo plazo de tales corticosteroides está limitado por la ocurrencia de efectos sistémicos graves no deseados, que incluyen la supresión del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA), inmunosupresión generalizada, retraso en la cicatrización de las heridas, aumento de la renovación ósea, alteración del crecimiento, debilidad o atrofia muscular, ulceración péptica, adelgazamiento de la piel, diabetes, obesidad, hipertensión, retención de agua, progesterona y trastornos relacionados con el estrógeno. Por lo tanto, se desea tener glucocorticoides que posean una actividad antiinflamatoria potente en el tejido diana, con una actividad sistémica mínima o preferentemente sin actividad en dosis terapéuticas cuando se usan para el tratamiento crónico.

En el documento núm. WO2007/099548 se describen derivados de 11-beta-hidroxiandrosta-4-eno-3-ona útiles como agentes antiinflamatorios y antialérgicos.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con un nuevo compuesto glucocorticoide S-[4-(3-fluoro-3-metilbutiriloxi)but-2-inil]6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioato de la fórmula I



fórmula I

El compuesto de la fórmula I exhibe en modelos *in vivo* para la inflamación, un índice de seguridad superior en comparación con los compuestos descritos en el estado de la técnica.

Breve descripción de los dibujos

Figura-1: Efecto del compuesto de la formulación nasal de la fórmula I sobre la permeabilidad vascular inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias sensibilizados y retados

Figura-2: Cambios inducidos por la ovoalbúmina en la presión intranasal en conejillos de indias

Figura-3: Efecto sobre la permeabilidad vascular conjuntival inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias

Figura-4: Efecto de los esteroides oftálmicos sobre la IOP en conejos

Definiciones

"Índice de seguridad" se refiere a una medida indicativa de su eficacia frente a su seguridad. Como se refiere en la presente descripción, es indicativo de cualquier medida indicativa de su eficacia en relación con su seguridad. Por ejemplo, puede medirse en términos de la relación entre la dosis que resulta en un efecto no deseado y la que resulta en un efecto deseado. Comúnmente se mide mediante la determinación del valor ED₅₀ para un efecto deseado y el efecto no deseado y el cálculo de la relación ED₅₀, efecto no deseado a ED₅₀, efecto deseado. Por ejemplo, en el modelo del edema pulmonar Sephadex® el índice de seguridad puede medirse como la relación Involución del Timo ED₅₀/Edema pulmonar ED₅₀. El índice de seguridad puede expresarse, además, como la relación entre el porcentaje del efecto deseado y el porcentaje del efecto no deseado en una dosis específica, por ejemplo, en una prueba de granuloma de gránulos de algodón ejemplificada en la presente descripción, se usa la relación entre el porcentaje de inhibición del granuloma y el porcentaje de disminución del peso del timo en una dosis específica.

"Tratar" una afección se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen los resultados clínicos. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, aliviar o mejorar uno o más síntomas, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, estabilizar el estado de la enfermedad y otros resultados beneficiosos descritos a continuación.

El término "administración" se refiere a la administración sistémica y/o local.

El término "administración sistémica" se refiere a la administración no localizada de manera que una sustancia administrada puede afectar a varios órganos o tejidos de todo el cuerpo o de manera que una sustancia administrada puede atravesar varios órganos o tejidos de todo el cuerpo para llegar a un sitio determinado.

El término "administración oral" que se usa en la presente descripción se refiere a la administración del compuesto por vía oral a través de la ingestión, o a través de alguna otra parte del sistema gastrointestinal, que incluye el esófago. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden incluir, por ejemplo, tabletas comprimidas (que incluyen comprimidos, recubiertos o sin recubrir), gránulos, píldoras, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o de aceites, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixir y similares.

El término "administración parenteral" se refiere e incluye cualquier vía a través de la cual se administra un compuesto a un mamífero que no sea a través del tracto digestivo; ejemplos no limitantes de tales vías incluyen: inyección intravenosa, inyección intraarterial, inyección intramuscular e inyección a través de una vía intravenosa, cánula, catéter y similares. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden incluir, por ejemplo, una solución, suspensión o emulsión estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intravascular o por infusión y similares.

Los términos "aplicación tópica" y "aplicado tópicamente" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a la aplicación sobre la capa externa de la piel de los mamíferos, que incluye la aplicación frotando sobre la piel, cepillando, pintando, frotando y acariciando. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica pueden incluir, por ejemplo, ungüentos, cremas, soluciones o suspensiones acuosas o de aceite, parches transdérmicos, películas, geles, lociones y similares.

El término "administración local" como se utiliza en la presente descripción se refiere a la administración en o cerca de un sitio específico. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración local pueden incluir, por ejemplo, gotas para los ojos/ oídos/ nariz, cremas/ ungüentos para aplicaciones dérmicas/ oftálmicas, aerosoles, polvos para insuflación, inhalación, soluciones/ suspensiones para nebulización y similares.

La manera más adecuada de administración depende en cada caso individual de la naturaleza y severidad de la condición a tratar y de la naturaleza del compuesto de la presente invención que se usa en cada caso.

Descripción detallada de la invención:

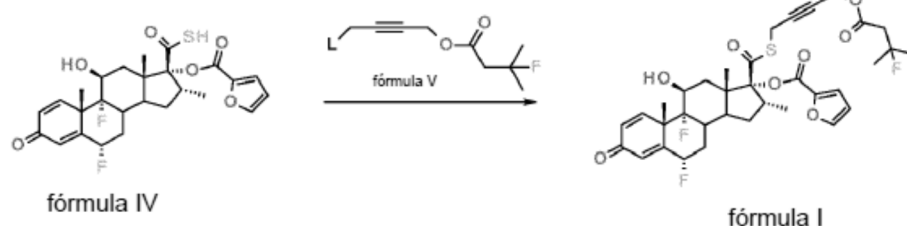
La presente invención proporciona el compuesto de la fórmula I. La presente invención proporciona además, el compuesto de la fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de afecciones o síntomas inflamatorios asociados con este en un paciente. El compuesto de la fórmula I puede administrarse en intervalos de dosis de 0,01 mg a 10 mg. El término "dosis", se refiere a unidades discretas físicamente que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo que se administra como una sola administración.

La dosis del compuesto de la presente invención que se usa para obtener el efecto biológico deseado depende de un número de factores, por ejemplo, el uso pretendido, duración del tratamiento deseado, el tipo o la vía de administración, la frecuencia de la dosificación y el estado clínico del paciente. La frecuencia de la dosificación o la frecuencia de administración de la dosis del compuesto es generalmente de una a tres veces al día.

En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de las afecciones o síntomas inflamatorios que se asocian con una enfermedad seleccionada de un grupo que consiste

- en rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis no alérgica perenne, sinusitis crónica, sinusitis recurrente, pólipos nasales. El compuesto de la Fórmula I puede administrarse en una dosis intranasal diaria en el intervalo de 0,01 a 2,5 mg. Con mayor preferencia, la administración del compuesto de la Fórmula I puede ser en una dosis intranasal diaria en el intervalo de 0,05 mg a 1,0 mg. En una modalidad preferida para tratar a un paciente que sufre de rinitis alérgica estacional, puede administrarse una dosis de 0,1 a 0,4 mg intranasalmente en dos veces al día (BID), lo que equivale a una dosis intranasal diaria de 0,2 a 0,8 mg.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de afecciones o síntomas inflamatorios que se asocian con trastornos respiratorios seleccionados del grupo que consiste en enfermedades alérgicas, no alérgicas y/o inflamatorias de las vías respiratorias superiores o inferiores o de los pulmones como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar intersticial. La dosis para la administración del compuesto de la presente invención vía inhalación puede estar en el intervalo de 0,05 mg a 10 mg.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de afecciones o síntomas inflamatorios que se asocian con trastornos dérmicos seleccionados del grupo que consiste en eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, pruritos y reacciones de hipersensibilidad.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de afecciones o síntomas inflamatorios que se asocian con trastornos inflamatorios sistémicos seleccionados del grupo que consiste en Síndrome de Intestino Irritable, afecciones inflamatorias del intestino como colitis ulcerativa, colitis de Crohn, osteoartritis o enfermedades autoinmunes como, pero sin limitarse, a la artritis reumatoide.
- Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I para usarse en el tratamiento o alivio de afecciones o síntomas inflamatorios que se asocian con trastornos inflamatorios oftálmicos u otolaringólogos seleccionados del grupo que consiste en inflamación del ojo debido a alergias (como, pero sin limitarse a, conjuntivitis alérgica estacional/perenne), condiciones crónicas tales como queratitis, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante, dermatoconjuntivitis, (alergia por contacto), pingueculitis, y episcleritis.
- Además del uso humano, el compuesto de la presente invención puede encontrar uso como agente antiinflamatorio y antialérgico en la medicina veterinaria. El compuesto de la presente invención experimenta evaluación clínica adicional.
- La invención puede proporcionar una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de condiciones inflamatorias que comprende un compuesto de la presente invención junto con uno o más excipientes o portadores farmacológicamente aceptables.
- La presente invención puede provocar efectos antiinflamatorios o antialérgicos potentes, particularmente en la administración tópica, al unirse al receptor glucocorticoide y la respuesta subsiguiente a través de ese receptor.
- En los estudios de unión al receptor *in vitro* los compuestos de la presente invención han demostrado buena potencia y selectividad hacia el receptor glucocorticoide humano.
- En modelos animales de inflamación y alergia, el compuesto de la presente invención generalmente mostró muy buena eficacia, duración del efecto y sorprendentemente bajos efectos secundarios sistémicos. El compuesto de la presente invención poseyó los atributos deseados para esteroide tópico como baja biodisponibilidad oral y vida media sistémica del plasma corta, de ese modo, se traduce a baja responsabilidad a efectos secundarios sistémicos a diferencia de lo que se ve en otros glucocorticoides.
- El compuesto de la presente invención, cuando se probó en modelos *in vivo* para la inflamación como se describió e ilustró adicionalmente por ejemplos en la presente invención, exhibió actividad antiinflamatoria significativa con efectos secundarios mínimos. El compuesto de la presente invención, demostró margen de seguridad muy alto (índice de seguridad) el cuál es varias veces mejores sobre compuestos descritos en el estado de la técnica.
- Proceso de preparación:
- Otro aspecto de la invención es el proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I de la presente invención.
- En una modalidad, el compuesto de la presente invención se prepara en una sola etapa del ácido tioico de la fórmula IV, por alquilación con la porción alquino de la fórmula V, como se muestra en el Esquema I.

Esquema I



En el compuesto de la fórmula V, L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo halógeno, un grupo de mesilo o tosilo, o similar), preferentemente, L es cloro.

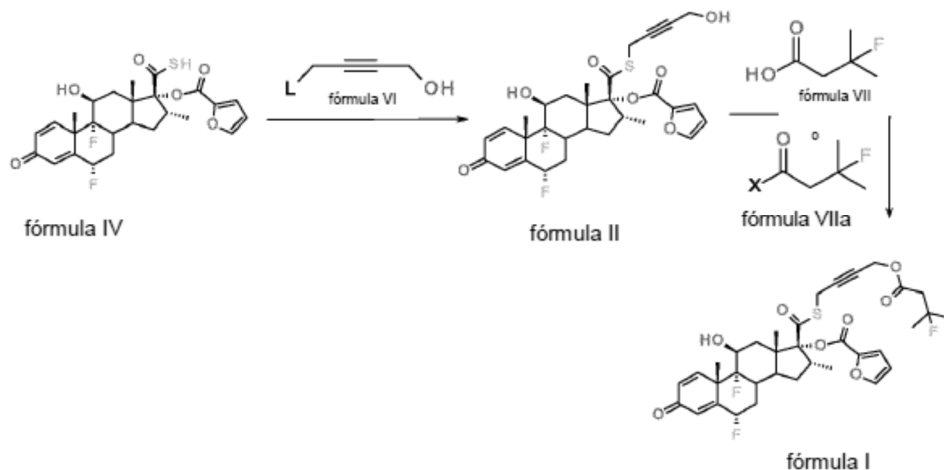
La reacción de alquilación puede realizarse de forma favorable en un solvente polar orgánico inerte, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, y similares, y las mezclas de estos, preferentemente en acetona en presencia de una base adecuada. Ejemplos de bases adecuadas son álcali o carbonatos de metal de tierra alcalina como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, preferentemente, carbonato de potasio.

El compuesto de la fórmula IV puede prepararse siguiendo los métodos conocidos, por ejemplo, Gordon J. Phillips y otros, J. Med. Chem., 37, 3717-3729 (1994); US4335121; publicación de la patente PCT núm. WO 04/001369 o WO 04/039827.

El compuesto de la fórmula V puede prepararse mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se prepara en un proceso de dos etapas como se muestra en el Esquema II.

Esquema II



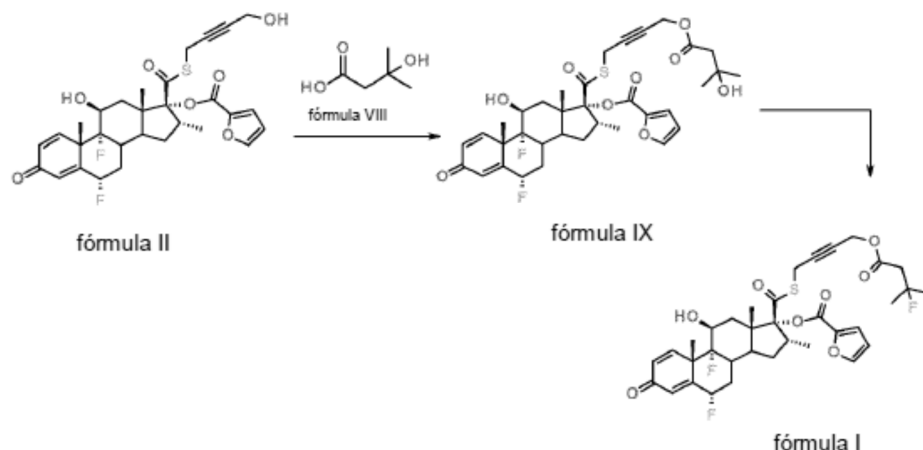
La preparación del compuesto de la fórmula I comprende la condensación de un compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula VII en presencia de un agente de condensación en un solvente inerte, mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Alternativamente el compuesto de la fórmula VIIa, en donde X representa un haluro, preferentemente cloro, puede usarse para acilar la fórmula II, en presencia de una base adecuada, para obtener el compuesto de la fórmula I.

El compuesto de la fórmula II puede prepararse por alquilación del compuesto de la fórmula IV, con el compuesto de la fórmula VI, en donde L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo, o similares), preferentemente, L es tosilo.

La reacción de alquilación puede realizarse de forma favorable en un solvente polar orgánico inerte, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, y similares, preferentemente, en acetona en presencia de una base adecuada. Ejemplos de bases adecuadas son álcali o carbonatos de metal de tierra alcalina como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, preferentemente, carbonato de potasio.

Todavía en otra modalidad, el compuesto de la presente invención se prepara en dos etapas a partir del compuesto de la fórmula II que se mostró en el Esquema III

Esquema III

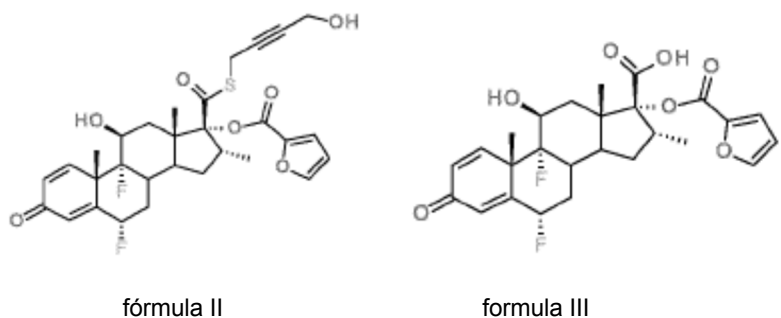


El proceso para preparar un compuesto de la fórmula I comprende reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un reactivo de fluoración en un solvente adecuado.

Ejemplos de reactivos de fluoración incluyen el ácido fluorhídrico (por ejemplo, HF acuoso, HF-piridina), tetrafluoruro de azufre (SF₄), trifluoruro de dimetilaminosulfuro, trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), trifluoruro de morfolinosulfuro, Selectfluor® y similares. Preferentemente la fluoración se realiza con el uso de DAST en disolvente diclorometano.

El compuesto de la fórmula IX puede prepararse convenientemente por condensación de un compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula VIII en presencia de una base inerte y/o un catalizador adecuado en un solvente inerte, mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

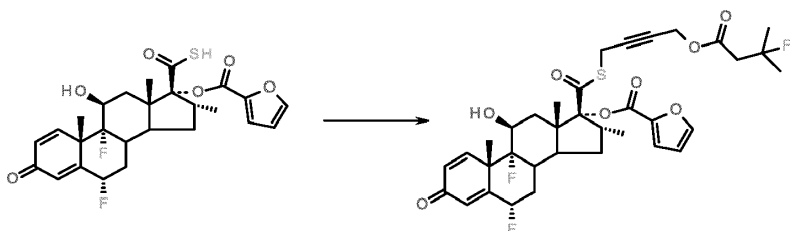
El compuesto de la presente invención se somete a una hidrólisis altamente eficaz del metabolito de la fórmula II, que tiene una potencia similar en ensayos de unión de receptores de glucocorticoides *in vitro*. Sin embargo, sorprendentemente el compuesto de la fórmula II fue significativamente menos potente que el compuesto de la presente invención en los modelos tópicos *in vivo* para la eficacia antiinflamatoria tal como el edema inducido por aceite de croton en oreja. Tanto el compuesto de la presente invención como el compuesto de la fórmula II, experimentan el metabolismo hepático para producir el metabolito inactivo, un compuesto de la fórmula III. Este metabolito de la fórmula III es varias veces menos potente que el compuesto de la presente invención y el compuesto de la fórmula II en ensayos de unión de receptores de glucocorticoides *in vitro* (IC₅₀ para la fórmula I 2,3nM contra 2 % de inhibición a 0,1μM para la fórmula III).



Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplos

Ejemplo-1: S-[4-(3-Fluoro-3-metilbutirilo)but-2-inil]6α,9α-difluoro-17α-(furan-2-il)carbonilo-1β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrost-1,4-dieno-17β-carbotioato



Una mezcla de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (5,0g, 9,87mmol), 4-cloro-1-(3-fluoro-3-metilbutirilo)-but-2-ino (2,24g, 10,85mmol) y carbonato de potasio anhidro (1,5g, 10,85mmol) en acetona (25ml) se agitó bajo un manto de nitrógeno de 25 a 30 °C durante 3 horas. Se añadió agua DM (100ml) y se agitó durante 1 hora a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró, lavó con agua y secó a 60-65 °C. El producto seco resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1% de metanol en diclorometano) que produjo como resultado el compuesto del título como un sólido blanco.

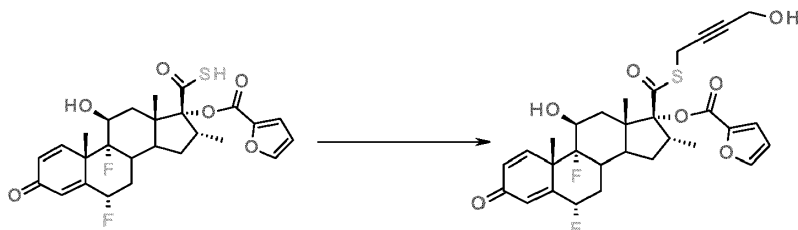
^1H NMR (400 MHz en CDCl_3), δ : 1,05(d, $J=6,99\text{Hz}$, 3H), 1,20(s, 3H), 1,36-1,40(m, 1H), 1,46(s, 3H), 1,51(s, 3H), 1,55(s, 3H), 1,74-1,98(m, 3H), 2,28-2,53(m, 4H), 2,68(d, $J=17,80\text{Hz}$, 2H), 2,74(s, 1H), 3,45(m, 1H), 3,66(d, $J=16,71\text{Hz}$, 1H), 3,76(d, $J=16,61\text{Hz}$, 1H), 4,43(d, $J=7,16\text{Hz}$, 1H), 4,54(d, $J=15,35\text{Hz}$, 1H), 4,79(d, $J=15,32\text{Hz}$, 1H), 5,33-5,49(m, 1H), 6,40(d, $J=10,16\text{Hz}$, 1H), 6,45(s, 1H), 6,50(br-s, 1H), 7,12(d, $J=3,11\text{Hz}$, 1H), 7,17(d, $J=10,09\text{Hz}$, 1H), 7,59(s, 1H).

^{13}C NMR (50,33MHz en CDCl_3), δ : 16,94(q), 17,76(q), 18,45(t), 23,63(q,d, $J=5,36$), 27,32(q,d, $J=24,02$), 27,53(q,d, $J=23,93$), 33,27 (d,dd, $J_1=19,35$, $J_2=11,08$), 34,34(t,d, $J=21,56$), 34,56(t), 36,33(t), 37,18(d), 43,47(d), 46,26(t,d, $J=25,29$), 48,77(s,dd, $J_1=22,37$, $J_2=3,62$), 49,98(s), 53,05(t), 72,09(d,d, $J=37,06$), 76,95(s), 82,57(s), 87,11(d,d, $J=183,92$), 93,79(s,d, $J=170,16$), 97,49(s), 99,79(s,d, $J=177,49$), 112,66(d), 119,46(d), 147,77(d), 121,45(d,d, $J=12,80$), 130,50(d), 144,19(s), 152,00(d), 157,55(s), 162,67(s, d, $J=13,59$), 170,06(s,d, $J=8,15$), 195,00(s), 186,38(s).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3357(br, m), 2980(m), 2945(m), 1727(s), 1707(s), 1667(s), 1622(m), 1606(m), 1301(m), 1176(m), 992(m), 771(m).

Masa: 677,47m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo-2: S-(4-hidroxi-but-2-inil)6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoiato



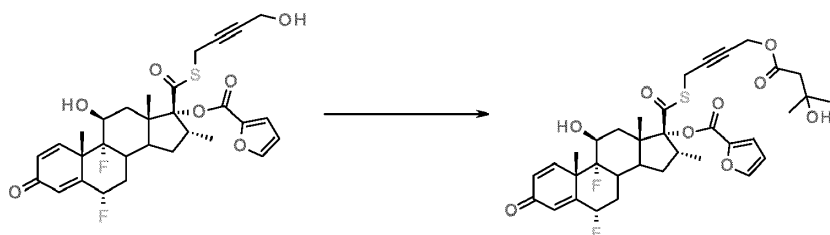
Una mezcla de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (34,0g, 67mmol), 4-hidroxi-1-tosiloxi-but-2-ino (17,8g, 74mmol) y carbonato de potasio anhidro (11,11g, 80mmol) en acetona (170ml) se agitó bajo un manto de nitrógeno a 25 a 30°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua DM (500 ml) y agitó durante 1 hora a 25-30°C. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a 70-75°C para obtener el compuesto del título como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz en $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,02(d, $J=7,08\text{Hz}$, 3H), 1,13(s,3H), 1,32-1,37(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,66-2,02(m, 4H), 2,07-2,32(m,4H), 3,38-3,41(m, 1H), 3,70(d, $J=16,32,1\text{H}$), 3,78(d, $J=16,35\text{Hz}$, 1H), 4,12-4,15(m, 2H), 4,33(d, $J=6,37,1\text{H}$), 4,88(t, $J=5,92,1\text{H}$), 5,14(m,1H), 5,36-5,53(m,1H), 6,29-6,32(m, 2H), 6,54(dd, $J_1=3,47\text{Hz}$, $J_2=1,72\text{Hz}$ 1H), 7,11(d, $J=3,46,1\text{H}$), 7,25(d, $J=10,45\text{Hz}$, 1H), 7,66(m, 1H).

^{13}C NMR (50,33MHz en CDCl_3), δ : 15,79(q), 16,70(q), 17,70(t), 22,66(q,d, $J=5,34\text{Hz}$), 32,10(d,dd $J_1=18,93\text{Hz}$, $J_2=11,02\text{Hz}$), 33,36(t,d, $J=19,73\text{Hz}$), 33,36(t), 34,98(t), 36,02(d), 42,77(d), 47,69(s, dd $J_1=21,39\text{Hz}$, $J_2=2,66\text{Hz}$), 48,85(s), 49,18(t), 70,31(d,d, $J=36,22\text{Hz}$), 78,09(s), 82,39(s), 86,15(d,d, $J=182,76\text{Hz}$), 96,64(s), 99,12(s,d, $J=177,5\text{Hz}$), 111,78(d), 118,39(d), 120,01(d,d, $J=12,79\text{Hz}$), 129,14(d), 143,15(s), 146,94(d), 151,07(d), 156,31(s), 161,73(s,d $J=12,73\text{Hz}$), 184,70(s), 194,35(s).

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3546(m), 3341(m), 2982(m), 2959(m), 2936(m), 2878(m), 1701(s), 1682(s), 1657(s), 1614(s), 1577(m), 1471(s), 1393(m), 1171(s), 1119(s), 1073(s), 1019(m), 991(m), 891(s).

Masa: 575,5m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

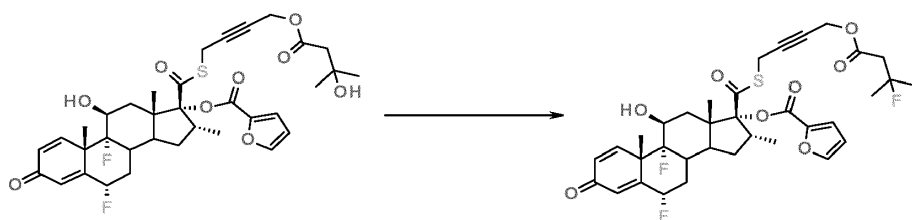
Ejemplo-3: S-[4-(3-hidroxi-3-metilbutirilo)-but-2-inil]6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carbonil-oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoiato



A una mezcla agitada de *S*-(4-hidroxi-but-2-inil) 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoato (4,0g, 6,96mmol), ácido 3-hidroxi-3-metilbutírico (1,23g, 10,4mmol) y trietilamina (2,9ml, 20,8mmol) en diclorometano seco (50ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-*tris*-(dimetilamino)fosfonio (BOP) (4,6g, 10,4mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua DM (100 ml), se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con agua DM y la solución saturada de cloruro de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

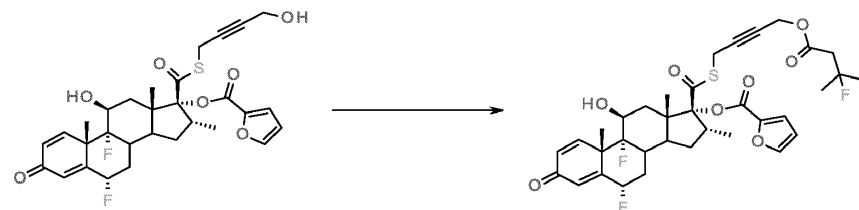
^1H NMR (400 MHz en CDCl_3) δ : 1,05(d, $J=7,09\text{Hz}$, 3H), 1,17(s, 3H), 1,30(s, 3H), 1,32(s, 3H), 1,35-1,40(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,65-1,95(m, 3H), 2,28-2,51(m, 4H), 2,53(s, 2H), 3,32(s, 1H), 3,38(s, 1H), 3,41-3,45(m, 1H), 3,68(d, $J=16,75\text{Hz}$, 1H), 3,76(d, $J=16,75\text{Hz}$, 1H), 4,43(d, $J=8,18\text{Hz}$, 1H), 4,69(s, 1H), 5,32-5,49(m, 1H), 6,39(dd, $J_1=10,79\text{Hz}$, $J_2=1,23\text{Hz}$, 1H), 6,45(s, 1H), 6,50(dd, $J_1=3,15\text{Hz}$, $J_2=1,40\text{Hz}$, 1H), 7,12(d, $J=3,36\text{Hz}$, 1H), 7,16(d, $J=10,12\text{Hz}$, 1H), 7,59(s, 1H). Masa: 674,93m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo-4: *S*-[4-(3-Fluoro-3-metilbutiriloxi)-but-2-inil]6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)-carbonil-oxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotoato



A una solución agitada de *S*-[4-(3-hidroxi-3-metilbutiriloxi)-but-2-inil] 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)-carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoato (3,2g, 4,74mmol) en diclorometano seco (25ml) se añadió trifluoruro de *N,N,N,N*-tetilaminosulfuro (DAST) (0,992g, 6,15mmol) y la mezcla se agitó de 25 a 30°C durante 1,5 horas. Se inactivó con agua DM (100 ml), se separó la capa orgánica y lavó sucesivamente con agua DM y cloruro de sodio saturado. La concentración al vacío y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1% en diclorometano) produjeron el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo-5: *S*-[4-(3-Fluoro-3-metilbutiriloxi)but-2-inil]6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il) carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoato



A una mezcla agitada de *S*-(4-hidroxi-but-2-inil) 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(furan-2-il)carboniloxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoato (0,59g, 1mmol), ácido 3-fluoro-3-metilbutírico (0,25g, 2mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,025g, 0,2mmol) en acetonitrilo seco (20ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl) (0,79g, 4,1mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua DM (100 ml), el producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml), se lavó sucesivamente con agua DM y solución saturada de cloruro de sodio. La concentración bajo presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1% en diclorometano) produjeron el compuesto del título como un sólido blanco.

Datos farmacológicos:

Ejemplo-6: Ensayos de unión a receptores de esteroides

La actividad de los compuestos de prueba en el receptor de glucocorticoides se evaluó mediante el uso de ensayos de unión de radioligandos. Las células HeLa humanas transfectadas con receptores de glucocorticoides se incubaron con [³H]dexametasona a 25°C durante 2 horas en RPMI-1640, 10nM HEPES, medio de incubación pH 7,2, en ausencia o presencia de compuestos de prueba a una concentración de 3nM y/o 10nM. Se eliminó [³H]dexametasona libre del medio mediante la centrifugación y se determinó la concentración del ligando unido al receptor en el sobrenadante mediante el conteo de centelleo líquido.

La dexametasona como compuesto de referencia se probó simultáneamente como una parte integrante de cada ensayo para garantizar la validez de los resultados obtenidos. El % de inhibición se evaluó mediante el uso de una sola concentración de compuesto de prueba y el ligando radiomarcado correspondiente. Los resultados se presentan como el porcentaje de inhibición de la unión específica. Los valores son el promedio de las determinaciones por duplicado para cada concentración.

Para la determinación de la unión a otros receptores esteroideos relacionados por el compuesto de la presente invención se usaron los receptores clonados de las células indicadas en el paréntesis: estrógeno $\text{Er}\alpha/\text{Er}\beta$ y progesterona (recombinante humano en células de insecto Sf9), testosterona (LnCAP humana) y aldosterona (riñón de rata Wistar).

Tabla-1: Tamizaje de la unión a los receptores de glucocorticoides humanos (*in vitro*)

Compuesto	IC ₅₀	K _i
Fórmula I	2,3nM	1,24 nM
Dexametasona	4,71nM	2,54nM

Tabla-2: Tamizaje de unión al receptor esteroideo (*in vitro*)

Compuesto	Clase/Tipo de Receptor	Especies	IC ₅₀	K _i
Fórmula I	Aldosterona	Rata	328 nM	256 nM
	Progesterona	Humano	8,52 nM	3,29 nM
	Progesterona	Bovino	39,4 nM	5,14 nM
	Estrógeno $\text{Er}\alpha$	Humano	Ninguna unión significativa a 100 nM	
	Estrógeno $\text{Er}\beta$	Humano	Ninguna unión significativa a 100 nM	
	Testosterona	Rata	Ninguna unión significativa a 100 nM	

En el estudio de unión a receptores *in vitro* indicado anteriormente, el compuesto de la presente invención mostró buena potencia y selectividad hacia el receptor humano de glucocorticoides cuando se compara con otros receptores esteroideos como los receptores de aldosterona, estrógeno, progesterona y testosterona (ver las Tablas 1 y 2).

Ejemplo-7: Edema de la oreja con aceite de croton

Los ratones (machos, CD-1) se dividieron en diferentes grupos. Se usó un método similar al reportado en la literatura. Los compuestos de prueba se disolvieron en solución de piridina-agua-acetona (4:2:14) y se aplicó 10µl de esta solución de compuesto o solución de vehículo a la oreja izquierda de los ratones. A la oreja derecha de cada ratón se le aplicó simultáneamente 10µl de solución de piridina: agua: acetona (4:2:14). Después de 2 horas de aplicación del compuesto o vehículo, se aplicó 10µl de solución de aceite de croton en la oreja izquierda de todos los animales. Después de 6 horas de tratamiento con aceite de croton se sacrificaron los animales; se extirparon las orejas y se pesaron por separado.

Tabla-3: Tamizaje del edema de la oreja con aceite de crotón

Compuesto	Inhibición del edema de la oreja (%)
Fórmula I	75,5 (1 µg)
Propionato de fluticasona	81,09 (1,6 µg)
Dexametasona	50,05 (1,6 µg)

El compuesto de la presente invención exhibió una inhibición significativa del edema de la oreja a una dosis más baja.

Ejemplo-8: Granuloma de bolillas de algodón

Se usaron Ratas SD para evaluar la actividad antiinflamatoria del compuesto de prueba mediante el uso del método del granuloma de bolillas de algodón. Se prepararon bolillas de algodón esterilizadas que pesaban 20 mg. Los compuestos de prueba se disolvieron en acetona para obtener la cantidad requerida para cada bolilla de algodón en 500µl. Se impregnaron diferentes bolillas con 500 µl de acetona para contener la cantidad necesaria de compuestos de prueba y se dejaron secar. Las bolillas de control de vehículo se impregnaron con 500 µl de acetona. Las ratas se dividieron en diferentes grupos. Se implantaron quirúrgicamente dos bolillas de algodón en la región escapular de cada rata. En el sexto día de una implantación de este tipo, se extrajeron las bolillas junto con el granuloma. La glándula del timo se separó además de cada animal y se pesó. Las bolillas con granuloma se secaron durante 20 horas a 60°C y se pesaron. Se calcularon los pesos promedios del granuloma seco y el timo, la ganancia de peso corporal/100g de peso corporal.

Tabla-4: Prueba de granuloma de bolillas de algodón

Compuesto	Dosis (mcg/gránulo)	% promedio de inhibición del granuloma A	Peso timo, (% de disminución) B	Relación A/B*
Fórmula I	100	58,13	4,67	12,44
Ciclesonida	100	63,38	15,16	4,18
Propionato de fluticasona	100	66,04	73,56	0,89
*La relación A/B da una indicación de la medida del índice de seguridad				

En el modelo de granuloma de bolillas de algodón indicado anteriormente, los marcadores de efectos secundarios sistémicos tales como la involución del timo y la ganancia de peso corporal fueron insignificantes incluso a niveles de dosis de 100 mcg por bolilla. El índice de seguridad para el compuesto de la presente invención, medido como la relación entre la inhibición del granuloma y la extensión de la involución del timo, fue muy superior cuando se comparó con los corticosteroides tópicos comercializados como la ciclesonida y el propionato de fluticasona.

Ejemplo-9: Atrofia cutánea y efectos secundarios sistémicos sobre la aplicación tópica en las ratas

Ratas macho SD se anestesiaron ligeramente con isoflurano. Los sitios bilaterales coincidentes se marcaron en la parte posterior, uno a cada lado del flanco. Uno de los sitios se aplicó con una dosis apropiada de compuesto de la presente invención y el propionato de fluticasona disuelto en la acetona, diariamente por un periodo de 14 días. El sitio contralateral sirvió como controles tratados con solventes y recibió acetona. Los pesos corporales se controlaron de 0-14 días. En el día 15, veinticuatro horas después de las últimas aplicaciones, se extrajo sangre de la vena de la cola para determinar el recuento total y diferencial de células sanguíneas. Los animales se sometieron a eutanasia y se perforó la piel de grosor total del área afeitada para obtener tapones de 15 mm de diámetro. Se eliminó la grasa subcutánea y el músculo y se pesó el tapón perforado. Además, se determinó el peso del timo de cada animal como marcador de la actividad sistémica del corticosteroide.

Tabla-5: Efecto de la aplicación dérmica durante 2 semanas del compuesto de la fórmula I y propionato de fluticasona sobre el grosor de la piel, el peso del timo, el aumento de peso corporal y el recuento de leucocitos en ratas

Tratamiento	Dosis (µg/sitio)	% Inhibición					Ganancia de peso corporal %
		Peso de la piel	Timo	Leucocitos totales	Linfocitos	Neutrófilos	
Vehículo	-	-	-				72,4
fórmula I	6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	82,4
	18	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	80,8
	60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	75,6
	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	80,4
Fluticasona	6	25,3	2,0	31,4	31,7	25,8	68,1
propionato	18	20,8	5,4	17,5	15,9	24,5	67,4
	60	27,9	23,0	15,2	15,6	14,5	61,9
	180	30,0	55,0	32,7	34,1	24,6	42,5
Valores de inhibición en comparación con los pesos del órgano o conteos de células en el grupo de tratamiento del vehículo. Todos los valores en el compuesto del grupo de tratamiento de la fórmula I no fueron estadísticamente significativos en comparación con los grupos de control del vehículo							

Cuando se evaluó en los modelos animales indicados anteriormente para los efectos secundarios locales y sistémicos sobre la aplicación dérmica, el compuesto de la presente invención no causó atrofia cutánea ni efecto inmunosupresor sistémico en dosis de hasta 180 mcg, a diferencia del propionato de fluticasona usado como corticosteroide de referencia. El cambio en el peso del timo es una medida de la actividad sistémica y de esta manera de la toxicidad. Cuanto menor sea el peso del timo, mayor será la toxicidad sistémica. A partir de los datos proporcionados en la Tabla 5, tras 2 semanas de aplicación dérmica el compuesto de la presente invención no causó ninguna inhibición del peso del timo incluso en dosis altas, indicando de esta manera que los compuestos de la presente invención tienen mucho menos actividad sistémica.

Ejemplo-10: Edema pulmonar inducido por Sephadex® en ratas SD

Sephadex® G-200 se preparó en solución salina estéril (10 mg/ml) y se dejó hinchar durante al menos 3 días a temperatura ambiente. Se administraron los compuestos de prueba por vía intratraqueal a las 24 horas y 2 horas antes de la administración intratraqueal de Sephadex® (5 mg/kg) bajo anestesia con éter ligero. Se administraron los animales del control de vehículo en lugar de Sephadex®. A las 24 horas después de la instilación de Sephadex®, se extirparon el pulmón y el timo de animales individuales y se pesaron. Se corrigieron los pesos húmedos de los pulmones y el timo por 100g de peso corporal inicial. Se calculó el aumento en el porcentaje del peso pulmonar causado por Sephadex® y sus inhibiciones por los compuestos. Se calculó, además, el porcentaje de las inhibiciones del timo en comparación con el grupo de control del vehículo

Tabla-6: Índice de seguridad de los compuestos en el modelo de edema pulmonar por Sephadex® en ratas SD

Compuesto	ED ₅₀ Inhibición del edema pulmonar (mg/kg, i,t.)	ED ₅₀ Involución del timo (mg/kg, i,t.)	Índice de seguridad ED ₅₀ Involución del timo/ ED ₅₀ Edema pulmonar
Fórmula I	0,094	8,70	92,55
Ciclesonida	0,388	3,13	8,07
Budesonida	0,101	0,68	6,73
Propionato de fluticasona	0,086	0,36	4,19

En el modelo animal indicado anteriormente de la inflamación pulmonar, a saber. El Sephadex® indujo el modelo de inflamación pulmonar, el compuesto de la presente invención se encontró que es superior o comparable en eficacia cuando se comparó con corticosteroides de referencia tales como la budesonida, ciclesonida y propionato de fluticasona. Además, en términos de perfil de seguridad sistémico (involución del timo usado como marcador), el compuesto de la presente invención fue sorprendentemente muy superior a estos fármacos de referencia, exhibiendo de ese modo un índice de seguridad relativamente alto (relación de la eficacia con el efecto secundario, es decir, la separación de la

actividad antiinflamatoria local de la actividad sistémica). El índice de seguridad del compuesto de la presente invención se encontró que es varias veces más alto que aquel de propionato de fluticasona.

Ejemplo-11: Deposición del glucógeno de hígado en ratas

Ratas macho Sprague Dawley, con peso 190-220g, se adrenalectomizaron bilateralmente y se mantuvieron en una solución salina al 0,9% durante el experimento. El día 5 y 6 de la adrenalectomía, los animales se formaron en diferentes grupos, los compuestos de prueba preparados en solución salina fría (sonicados durante 30 min) se instilaron por vía intratraqueal en 2 dosis @ 3mg/kg, con 24 horas de diferencia. A las 15 horas después del último tratamiento, los animales se sacrificaron y los hígados se extirparon y pesaron. El contenido de glucógeno de los hígados se determinó por el método de antrona. En resumen, se homogeneizó una cantidad pesada de tejido hepático con 5% de ácido tricloroacético, sobrenadante mezclado con etanol y se mantuvo durante toda la noche para su precipitación. El glucógeno así extraído se estimó como glucosa generada después de la hidrólisis ácida por adición de reactivo de antrona a 620 nm. El contenido de glucógeno se expresó como mg/100g de hígado.

Tabla-7: Deposición del glucógeno de hígado en ratas

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Contenido de glucógeno (mg/100g de hígado)	% Inhibición del timo
Fórmula I	3	10,68	26,15
Propionato de fluticasona	3	1514,65	70,17
Furoato de mometasona	3	1117,32	43,51
Budesonida	3	552,77	65,02
Ciclesonida	3	263,96	61,34

En el estudio indicado anteriormente, la falta de efectos secundarios sistémicos no deseados del compuesto de la presente invención se demostró además midiendo la deposición de glucógeno hepático en ratas después de la administración intratraqueal. La deposición de glucógeno hepático, que es una medida del efecto secundario sistémico metabólico de los glucocorticoides, fue extremadamente insignificante para el compuesto de la presente invención cuando se comparó con el de los corticosteroides de referencia como budesonida, ciclesonida y propionato de fluticasona. Esto claramente demuestra la toxicidad sistémica mínima y la actividad antiinflamatoria potente del compuesto de la presente invención.

Ejemplo-12: Inhibición de la permeabilidad nasal vascular inducida por ovoalbúmina en conejillos de indias

La rinitis alérgica se indujo por sensibilización con inyección intraperitoneal de ovoalbúmina (100 µg/0,5 ml/animal) suspendida en gel de hidróxido de aluminio cada semana durante 4 semanas, seguida de instilación tópica de solución de ovoalbúmina de 60 mg/ml, 20 µl/fosa nasal. En animales exitosamente sensibilizados, 40 µl del compuesto de la fórmula I (0,0714%), ciclesonida (0,0714%), y placebo se instilaron en ambas fosas nasales del grupo respectivo y ocho horas después los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.). Se ligó el esófago y se selló la cavidad oral con un bioadhesivo. La traqueotomía se realizó para la respiración espontánea y la nasofaringe se cateterizó conectada a la bomba de perfusión para suministrar una velocidad de 0,25 ml/min. El colorante azul de Evans (3% p/v, 1 ml/kg) se administró por vía intravenosa. La cavidad nasal se perfundió con ovoalbúmina (1%) durante un período de 10 min, y solución salina durante un período de 50 min. El perfusado se recolectó durante 60 min. El sobrenadante del perfusado se estimó para el contenido de colorante por espectrofotometría a 620 nm. La extravasación del colorante azul de Evans administrado por vía intravenosa se monitoreó como un marcador de permeabilidad vascular. Se calculó la cantidad total de filtración de colorante en la cavidad nasal durante los 60 min de duración. La administración intranasal del compuesto de formulación nasal de la fórmula I en dosis de 28,56 µg/fosa nasal, 8 horas antes del reto con la ovoalbúmina, redujo la fuga de colorante inducida por la ovoalbúmina. La formulación de referencia ciclesonida además causó una inhibición de la fuga del colorante similar al compuesto de la fórmula I de la formulación nasal. Los resultados se presentan en la Figura-1.

Ejemplo-13: Inhibición del aumento de la presión intranasal inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias

En los experimentos para determinar la presión intranasal se usaron animales sensibilizados con la ovoalbúmina descrito anteriormente. La instilación intranasal del compuesto de la fórmula I, propionato de fluticasona o placebo se realizó 24 horas y 2 horas antes del reto con ovoalbúmina. La nasofaringe se cateterizó con una cánula de PE, uno de cuyos extremos se conectó al transductor de presión y el otro al nebulizador. La ovoalbúmina (5%) se nebulizó en la cavidad nasal durante 10 min. Los cambios en la presión intranasal se registraron durante los 45 min siguientes y se calculó la presión diferencial (dP). El compuesto de la fórmula I y el propionato de fluticasona causaron una inhibición equivalente de la presión intranasal como se muestra en la Figura-2.

Por lo tanto, en los modelos *in vivo* de inflamación alérgica de las vías respiratorias superiores indicados anteriormente, tales como la permeabilidad vascular inducida por la ovoalbúmina y el aumento inducido por la ovoalbúmina en la presión intranasal en conejillos de indias sensibilizados, el compuesto de la presente invención se encontró que tiene eficacia comparable con corticosteroides tópicos comercializados tales como ciclesonida y propionato de fluticasona.

Ejemplo-14: Eficacia en la conjuntivitis inducida por alérgenos en los conejillos de indias

En estos experimentos se usaron conejillos de indias sensibilizados por ovoalbúmina intraperitoneal (100 µg/animal, hidróxido de aluminio como un adyuvante). Dos dosis del compuesto de la fórmula I, etabonato de loteprednol, acetato de prednisolona o placebo se instilaron en el ojo derecho de diferentes conejillos de indias a intervalos de 3 horas. Dos horas después de la segunda instilación de formulaciones de esteroides, el colorante azul Evans (0,5%, 4 ml/kg, i.v.) se administró a través de la vena yugular e inmediatamente después el ojo se retó con ovoalbúmina y los párpados se eliminaron, el colorante se extrajo mediante el uso de una solución de 5 ml de acetona y sulfato de sodio y se cuantificó espectrofotométricamente a 620 nm (los resultados se representan en la Figura-3- Efecto sobre la permeabilidad vascular conjuntiva inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias).

En el modelo animal indicado anteriormente para la inflamación alérgica ocular, a saber, la conjuntivitis inducida por alérgenos en conejillos de indias, el compuesto de la presente invención mostró una eficacia comparable con los corticosteroides oftálmicos de referencia, a saber, etabonato de loteprednol y prednisolona.

Ejemplo-15: Efecto sobre la Presión Intraocular (IOP) en Conejos

Se realizó la instilación oftálmica de 40 µl de compuesto de la fórmula I, etabonato de loteprednol, dexametasona fosfato sódico y placebo en diferentes grupos de animales, 10 instilaciones diarias con un intervalo de 1 hora durante 10 días. La medición de la IOP se realizó 1 hora después de la instilación de la última dosis (los resultados se representan en la Figura-4- Efecto de los esteroides oftálmicos sobre la IOP en conejos).

En el caso del compuesto de la presente invención según el estudio anterior, la presión intraocular (IOP), un efecto secundario para los corticosteroides oftálmicos potentes, fue insignificante (comparable con el placebo) cuando se comparó con los corticosteroides de referencia dexametasona y prednisolona. Además, cuando se administra por vía intranasal en animales sensibilizados al alérgeno, el aumento inducido por el alérgeno en la presión intranasal, un indicador de resistencia intranasal, se inhibe por el compuesto de la presente invención.

Ejemplo- 16: Eficacia y seguridad por administración intranasal

El presente estudio se llevó a cabo para determinar la eficacia y seguridad del compuesto de la presente invención por vía intranasal en el modelo de rinitis alérgica estacional. Este fue un estudio de grupos paralelos con un solo centro, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del compuesto de la presente invención por vía intranasal en comparación con el placebo para aliviar los signos y síntomas de la rinitis alérgica estacional en el Modelo de Cámara de Exposición Ambiental (EEC) después de 2 semanas de tratamiento. MÉTODOS: En este estudio, se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad con antecedentes de rinitis alérgica estacional y una prueba de punción cutánea positiva a *Dactylis glomerata* dentro de los 12 meses anteriores al tamizaje y con una puntuación TNSS de ≥6 al menos una vez durante el tamizaje de EEC de 2 horas. Se incluyeron 159 pacientes en el estudio y se consideró un total de 154 pacientes para el análisis de eficacia. 39 pacientes recibieron 200 µg (100 µg BID), 37 pacientes recibieron 400 µg (200 µg BID), 39 pacientes recibieron 800 µg (400 µg BID) del compuesto de la presente invención por vía nasal y 39 pacientes recibieron vehículo como placebo.

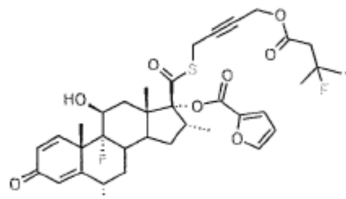
El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio en la TNSS (Puntuación Total del Síntoma Nasal) en un reto ambiental de 4 horas con polen de *Dactylis glomerata* en una EEC a partir de la línea de base hasta el Día 15/16. La TNSS se calculó como la suma de la escala de gravedad de 4 puntos (0=Ninguna, 1=Ligera, 2=Moderada y 3=Grave) para cada síntoma (Congestión nasal, Rinorrea, Picor nasal y Estornudos).

El criterio de valoración de la eficacia secundaria fue el cambio en las subescalas del TNSS y el cambio en la cantidad de secreción nasal en un reto ambiental de 4 horas en una EEC desde la línea de base hasta el día 15/16. El criterio de valoración de seguridad fue la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento.

Los resultados mostraron que no había diferencia significativa en el perfil de seguridad del compuesto de la presente invención y el Placebo. Todas las dosis del compuesto de la presente invención fueron estadísticamente superiores al placebo para todos los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios y que el compuesto de la presente invención fue seguro y efectivo para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.

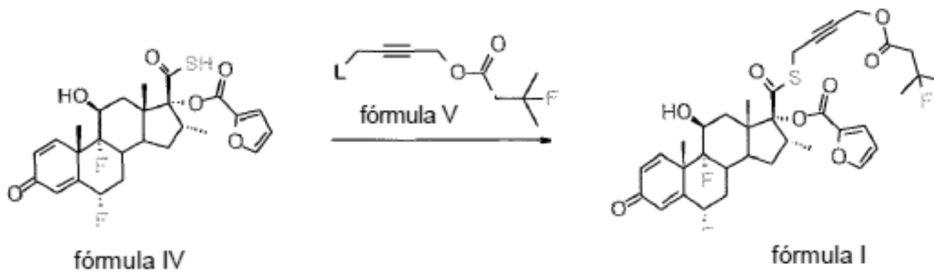
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I



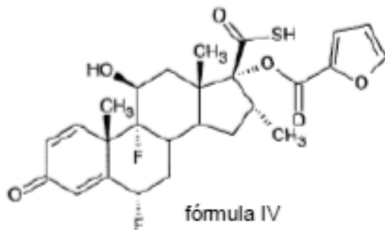
fórmula I

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento o alivio de afecciones inflamatorias o síntomas asociados a las mismas en un ser humano;
3. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula IV con porción alquino de la fórmula V,



en donde, en el compuesto de la fórmula V, L representa un grupo saliente.

4. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende
- a. alquilar un compuesto de la fórmula IV

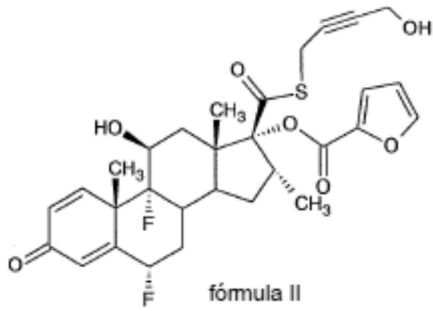


con un compuesto de la fórmula VI,



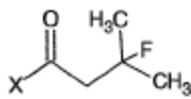
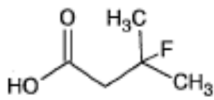
fórmula VI

en donde L es un grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula II



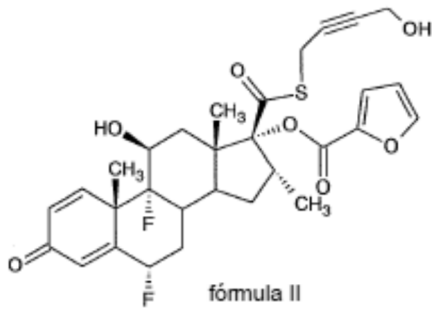
y,

- b. tratar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VII o un compuesto de la fórmula VIIa

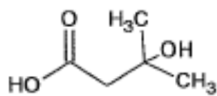


en donde, X representa un haluro.

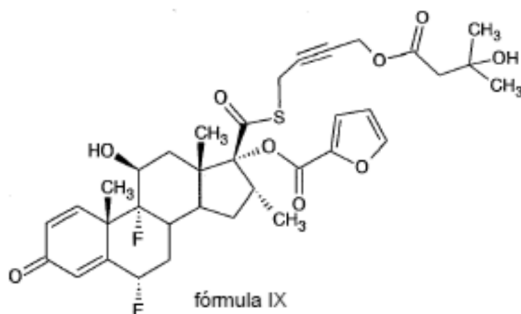
5. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende
a. acilar un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula VIII



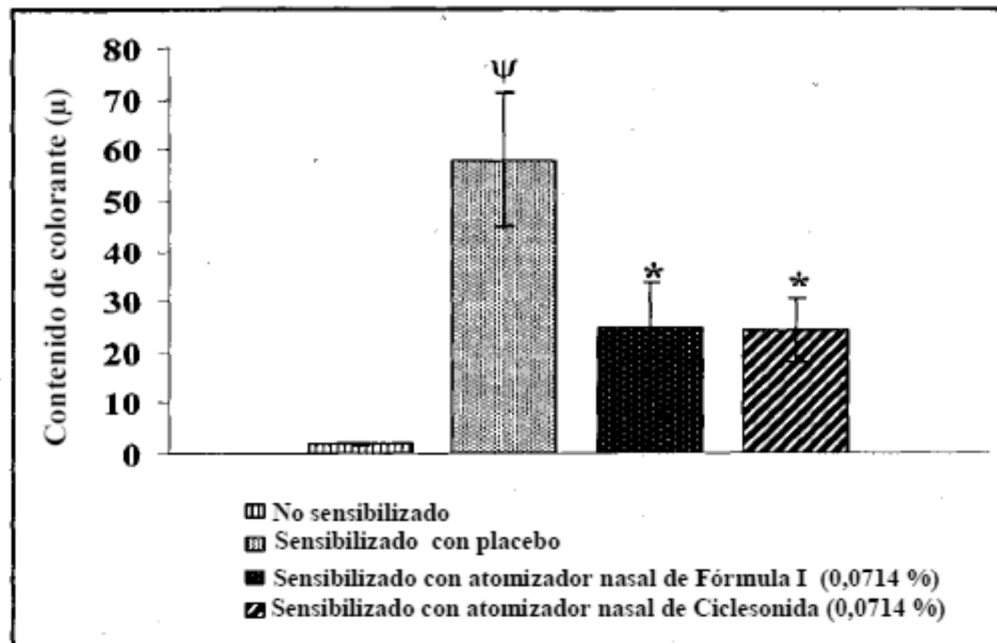
para obtener un compuesto de la fórmula IX



y

fluorar el compuesto de la fórmula IX.

Figura-1: Efecto del compuesto de la formulación nasal de la fórmula I sobre la permeabilidad vascular inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias sensibilizados y retados con ovoalbúmina



Cada barra representa la media $\pm$ S.D. de 6 animales. Ψ Significativo en comparación con el control no sensibilizado. *Significativo en comparación con el control sensibilizado, $p < 0,05$, ANOVA seguido de la prueba de Dunett

Figura-2: Cambios inducidos por la ovoalbúmina en la presión intranasal en conejillos de indias

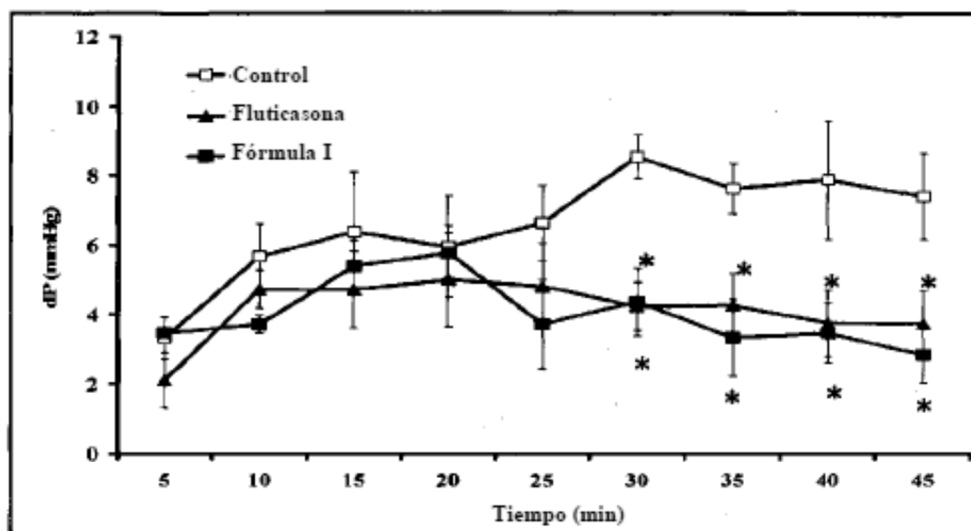


Figura-3: Efecto sobre la permeabilidad vascular conjuntiva inducida por la ovoalbúmina en conejillos de indias

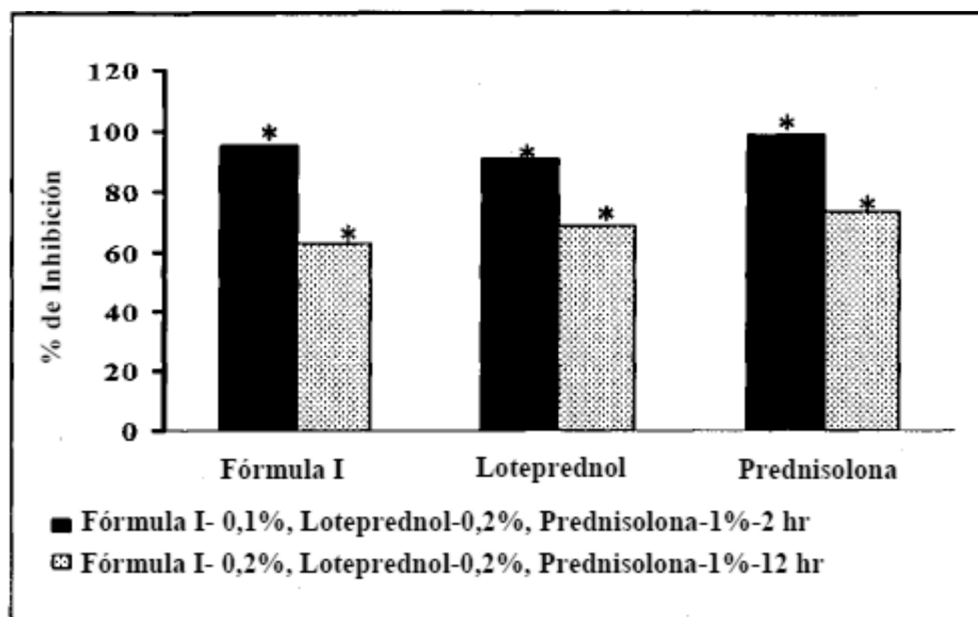


Figura-4: Efecto de los esteroides oftálmicos sobre IOP en conejos

