



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 255**

51 Int. Cl.:
C07J 41/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06762551 .7**
96 Fecha de presentación : **12.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1910400**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Forma cristalina mejorada del compuesto a-348441.**

30 Prioridad: **12.07.2005 GB 0514302**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

73 Titular/es: **KARO BIO AB.**
Novum
141 57 Huddinge, SE

72 Inventor/es: **Cink, Russell, Drew;**
Zou, Daozhong;
Leanna, Marvin, Robert;
Toma, Pascal, H y
Long, Michelle, Andrée

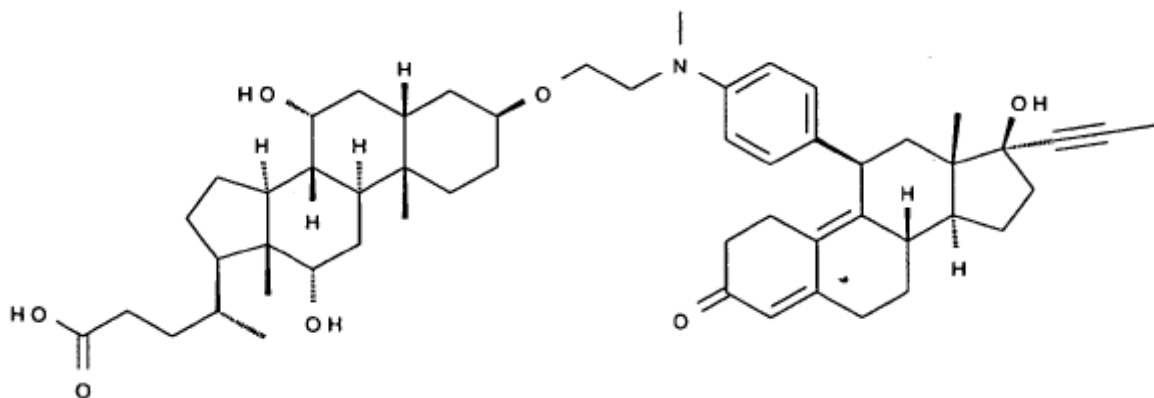
74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

La presente invención se refiere a un material cristalino mejorado y a su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con un exceso de respuesta hepática a glucocorticoides.

El documento WO 2004/000869 se refiere a compuestos novedosos que son antagonistas selectivos de los receptores de glucocorticoides en el hígado. El Ejemplo 1 describe la síntesis de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l] fenil](metil)amino]etoxi} cholan-24-oico (denominado en ese ejemplo ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[11 β ,17 α ,-)-17-hidroxi-3-oxo-17-prop-1-inilestra-4,9-dien-11-il]fenil](metil)amino]etoxi}cholan-24-oico). Este compuesto se denomina, en adelante en la presente memoria, Compuesto I, y tiene la fórmula:



Desafortunadamente, la síntesis del Compuesto I es bastante difícil. El procedimiento del Ejemplo 1J del documento WO 2004/000869 lleva a un material amorfo, mientras que el procedimiento del Ejemplo 1S lleva a una forma cristalina que es higroscópica y no muy estable.

Se ha encontrado ahora que el Compuesto I puede ser sintetizado en la forma de un hemihidrato que tiene una forma cristalina novedosa, que tiene propiedades particulares mejoradas en comparación con el mismo compuesto en otras formas.

Consiguientemente, la presente invención proporciona el hemihidrato de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l] fenil](metil)amino]etoxi} cholan-24-oico (Compuesto I) en una forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos principales en $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$ y $19,68 \pm 0,2$. Otros picos significativos, pero menos prominentes, pueden encontrarse en $10,34 \pm 0,2$, $15,10 \pm 0,2$ y $15,46 \pm 0,2$. Un patrón de difracción de rayos X completo típico se muestra en la Figura 1. La Tabla 1 proporciona aquellos picos que tienen una intensidad mayor del 20%.

Tabla 1

2-Theta	I%
3,92	40,6
5,06	25,1
6,20	24,1
6,58	77,0
8,54	100,0
10,34	58,0
11,84	38,2
12,28	93,8
13,40	35,4
13,86	25,8
15,10	52,4
15,46	67,1
15,92	38,5
16,76	46,0
18,69	25,8
19,68	76,7
20,16	21,2
22,32	42,4
23,34	21,1
24,04	24,2
25,02	21,4

Una manera adicional de caracterización del material cristalino novedoso de la invención es mediante sus termogramas de calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC). Típicamente, el material tiene un termograma DSC que exhibe dos endotermas, una con un máximo en $71 \pm 6^\circ\text{C}$ (y una aparición extrapolada de $51 \pm 6^\circ\text{C}$) y una más pronunciada con un máximo en $204 \pm 6^\circ\text{C}$ (y una aparición extrapolada de $195 \pm 6^\circ\text{C}$). Dos curvas DSC típicas se muestran en las Figuras 2 y 3.

Naturalmente, los detalles exactos de cualquier patrón XRD o DSC dependerán de un número de factores, por ejemplo, el instrumento usado y el grado de pureza del material.

El material cristalino novedoso de la invención se denominará como Forma 1, a lo largo de la presente especificación.

Preferentemente, la Forma 1 es proporcionada, según la invención, a un nivel de pureza en el que al menos el 90%, especialmente al menos el 95%, más preferentemente, sustancialmente la totalidad, del Compuesto I presente es de la Forma 1.

El propio Compuesto I puede ser sintetizado tal como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO 2004/000869 o mediante los procedimientos descritos más adelante, en la presente memoria. El Compuesto I resultante, que tiene una estructura física diferente de la Forma 1, puede ser convertido, a continuación, a la Forma 1 mediante un procedimiento que comprende disolver el Compuesto I (no en la Forma 1) en un solvente adecuado, por ejemplo, nitrometano. Consiguientemente, la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de la Forma 1 del Compuesto I, que comprende disolver el Compuesto I en un solvente que comprende nitrometano, evaporar el solvente y recoger los cristales resultantes de la Forma 1. Se obtienen rendimientos óptimos cuando el nitrometano es evaporado lentamente. Una vez obtenidos los cristales de la Forma 1, puede obtenerse una cantidad adicional de la Forma 1 preparando una solución del Compuesto I en un solvente adecuado, sembrando la solución resultante con cristales de la Forma 1, y, a continuación, añadiendo un solvente adicional para efectuar una recrystalización, con las condiciones adecuadas para obtener la Forma 1 tras la siembra. Los solventes adecuados en este contexto incluyen solventes polares, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, o sus mezclas, por ejemplo, mezclas de metanol/etanol, y cetonas, por ejemplo, acetona, a partir de los cuales la Forma 1 puede ser recrystalizada mediante la adición de agua.

En contraste con la Forma 1, otra forma cristalina, denominada Forma 2, y que es el anhidrato preparado en el Ejemplo 1S del documento WO 2004/000869, tiene picos principales de difracción de rayos X en $2\theta = 12,00 \pm 0,2$, $13,60 \pm 0,2$ y $15,34 \pm 0,2$, con picos adicionales significativos, pero de intensidad menor, en $6,28 \pm 0,2$, $12,60 \pm 0,2$, $14,90 \pm 0,2$, $16,08 \pm 0,2$ y $17,72 \pm 0,2$. Un patrón de difracción de rayos X completo típico de la Forma 2 se muestra en la Figura 3.

La Tabla 2 expone los picos que tienen una intensidad superior al 20%.

Tabla 2

2-Theta	I%
6,28	61,2
8,34	25,0
10,12	22,4
11,22	26,0
12,00	100,0
12,60	68,0
13,60	91,4
14,90	86,0
15,34	99,5
16,08	62,1
16,72	30,1
17,20	45,5
17,72	54,7
18,92	46,1
20,86	45,4
22,10	33,0

Típicamente, la Forma 2 tiene un termograma DSC que exhibe una única exoterma con un máximo en $166 \pm 6^\circ\text{C}$ (y una aparición extrapolada de $157 \pm 6^\circ\text{C}$). Una curva DSC típica de la Forma 2 se muestra en la Figura 5. El compuesto I amorfo tiene un termograma DSC que exhibe una única exoterma con un máximo en $157 \pm 6^\circ\text{C}$ (y una aparición extrapolada de $149 \pm 6^\circ\text{C}$). Una curva DSC típica del Compuesto I amorfo se muestra en la Figura 6.

Se ha encontrado que la Forma 1 tiene un número de propiedades ventajosas; en particular, tiene un punto de fusión relativamente alto y baja solubilidad, evitando, de esta manera, una precipitación no deseada en formulaciones en solución. De manera importante, tiene una estabilidad mejorada y una hidroscoicidad inferior en comparación con la forma cristalina conocida del Ejemplo 1S del documento WO 2004/000869 y en comparación también con la forma

amorfa.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser formulada para, y ser administrada a, seres humanos o a otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (tal como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, o como un spray oral o nasal. Es formulada preferentemente para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral, o para administración rectal. Las formas adecuadas de la composición farmacéutica, y los procedimientos de administración, incluyen los descritos en el documento WO 2004/000869.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener también uno o más agentes terapéuticos diferentes. Los compuestos adecuados para su uso en una terapia de combinación se exponen en el documento WO 2004/000869.

El material cristalino de la invención puede ser usado para tratar una afección asociada con un exceso de respuesta hepática a glucocorticoides en un mamífero, antagonizando los efectos de los receptores de glucocorticoides en el hígado. Dichas afecciones incluyen diabetes (especialmente diabetes de tipo II), hiperglicemia, hiperinsulinemia, eliminación inadecuada de glucosa, obesidad, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensión diabética, o niveles hepáticos elevados de glucocorticoides. Es especialmente útil en el tratamiento de diabetes, obesidad o Síndrome X. Consiguientemente, la presente invención proporciona también el material cristalino de la invención o una composición farmacéutica que lo contiene, para su uso en terapia; el uso de dicho material cristalino o composición en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada a un exceso de respuesta hepática a glucocorticoides en un mamífero; y un procedimiento para antagonizar selectivamente los efectos de los receptores de glucocorticoides en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del material cristalino según la invención, o una composición farmacéutica que lo contiene, a un mamífero.

El nivel de dosificación requerido en cualquier caso individual dependerá de varios factores, incluyendo la ruta de administración y la gravedad de la afección bajo tratamiento. Generalmente, niveles de dosificación de aproximadamente 0,1 a 50, más preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg del Compuesto I por kilogramo de peso corporal y por día se administran, preferentemente oralmente, a un paciente. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede ser dividida en múltiples dosis para propósitos de administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis separadas por día.

La invención se ilustra con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es un XRD de la Forma 1.

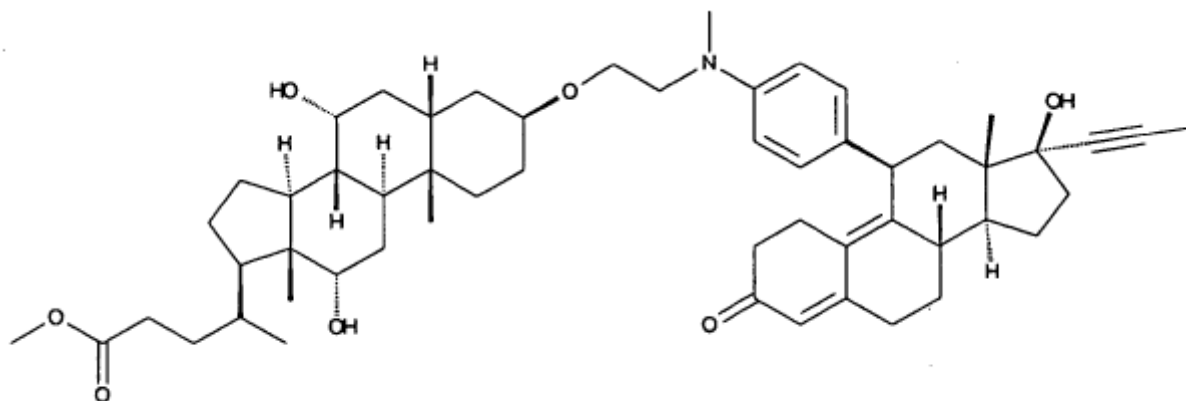
Las Figuras 2 y 3 son curvas de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 1.

La Figura 4 es un XRD de la Forma 2.

La Figura 5 es una curva de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 2.

La Figura 6 es una curva de calorimetría diferencial de barrido del Compuesto I amorfo.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. Se realizó una difracción de rayos X en muestras de polvo, usando un difractómetro θ/θ equipado con un tubo de rayos X con foco normal, de 2 KW, y un detector de estado sólido, de germanio, refrigerado mediante Peltier, con rendijas Soller de resolución media, tanto en el tubo de rayos X como en el detector (modelo XDS 2000, Scintag Inc., Sunnyvale, CA). La fuente de radiación era un tubo de rayos X con filamento de cobre, operado a 40-45 kV y 30-40 mA. Se analizó un corindón estándar para comprobar la alineación del instrumento. El instrumento fue controlado por ordenador usando el software DMSNT (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). El análisis de datos usó MDI Jade 7 XRD Pattern Processing Software (ver. 7.0.8; Materials, Data Inc., Livermore, CA). Los XRDs típicos de las Formas 1 y 2 se muestran en las Figs. 1 y 4, mientras que las curvas DSC típicas de las Formas 1 y 2, y el material amorfo, se muestran en las Figs. 3, 5 y 6.

Ejemplo 1 (comparativo): Preparación del Compuesto I en Forma Cristalina 2 y en Forma Amorfa**A. Forma cristalina 2****A.1 Procedimiento 1****Compuesto 10**

El compuesto 10 mostrado anteriormente, el éster de metilo del Compuesto I, preparado tal como se describe en el documento WO 2004/000869 (17,28 gms, 20,0 mmol, 91% de potencia química, por lo tanto, 15,72 gramos, 18,2 mmol) fue cargado en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 500 mL, equipado con un agitador mecánico de varilla, termopar y burbujeador estático de N₂. El recipiente de reacción fue purgado en vacío, con N₂, 3 veces lentamente. El penúltimo fue disuelto, a continuación, mediante la adición de EtOH (173 mL). La solución fue purgada en vacío, con N₂, tres veces y se mantuvo bajo un burbujeador estático de N₂ durante el curso de la reacción. La solución resultante fue enfriada a +5°C y fue tratada con 3 N KOH (33,3 mL) a una tasa adecuada para mantener una temperatura interna < 7°C. La reacción se dejó agitar a +5°C hasta que quedaba < 0,6% de la suma de 10 y su análogo de éster de etilo, tal como se juzgó mediante una HPLC. La mezcla de reacción fue neutralizada mediante 3 N HCl (33,3 mL, 100 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna < 10°C (el pH final fue ajustado de 4,63 a 4,87 con 0,2 mL de 3N KOH).

La mezcla de reacción cristalizó después de unos pocos minutos tras la adición de 3 N HCl. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

Una microscopía de luz polarizada mostró cristales similares a platos, que se demostró, mediante XRD, que eran de la Forma 2.

A.2. Procedimiento 2

El compuesto 10 mostrado anteriormente (1,85 kg) fue disuelto en etanol (14,8 L) a 20°C. La solución fue filtrada a través de un filtro de cartucho y fue lavada con etanol (3,7 L). La solución fue enfriada a 5°C y se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio, preparada mediante una disolución de hidróxido de potasio (0,69 kg) en agua desmineralizada (3,4 L). La mezcla resultante fue agitada durante 24 h a 5°C.

Una solución acuosa de ácido clorhídrico, preparada mediante dilución de ácido clorhídrico acuoso al 33% (1,20 kg) con agua desmineralizada (2,6 L), fue añadida para ajustar el pH a 4,7. La mezcla fue agitada durante 30 min, el pH fue comprobado, la mezcla fue calentada a 20°C y se añadieron cristales del Compuesto I (2 g). La suspensión fue calentada a 40°C y fue agitada durante 3 h a esta temperatura. La suspensión fue enfriada a 20°C y fue agitada durante 17 h. El producto fue filtrado y fue lavado con una mezcla de agua desmineralizada (0,6 L) y etanol (0,6 L). La torta mojada fue secada a T_{camisa} = 50°C durante 20 h. El rendimiento de la Forma 2 fue de aproximadamente el 64% (1,17 kg).

B. Forma amorfa

El Compuesto 10 mostrado anteriormente fue disuelto en THF (5,2 g/g 10). La solución fue enfriada a 10°C y fue tratada con 1N LiOH (3 equiv.). La suspensión acuosa resultante se dejó calentar a 25°C durante 1 hora y fue agitada hasta que se observó menos del 0,5% de 10, mediante análisis HPLC (6 horas). La mezcla de reacción fue diluida con MTBE (9,3 g/g 10) y fue neutralizada con 1 M H₃PO₄ (1 equiv./equiv. LiOH). La mezcla fue vertida en un embudo separador y la capa acuosa del fondo fue retirada. La capa orgánica superior fue lavada dos veces con 10% NaCl (12,2 g/g 10). A continuación, la capa orgánica superior fue extraída con 0,5N NaOH (5,23 g/g 10, a continuación 0,6 g/g 10). Las capas que contenían producto acuoso fueron combinadas, diluidas con agua (17 g/g 10) y se les aplicó vacío, con agitación, para retirar las cantidades brutas de los solventes orgánicos residuales hasta que el peso de la mezcla era de aproximadamente 26 g/g 10 (1 hora). El pH de la suspensión gruesa resultante fue ajustado a 5 mediante una adición lenta de 1,00M HCl, con agitación vigorosa. El sólido, similar a gel, resultante fue filtrado a través de un papel de filtro

(Whatman 1) y fue lavado dos veces con agua (1,2 g/g 10). El producto fue transferido a bandejas de secado y fue secado a 65°C en un horno de vacío con purgado de N₂ hasta que el contenido de agua era <5% en peso, según se mide en un instrumento Karl Fischer (72 horas). El producto final, el Compuesto I amorfo, pesó 149,65 g a una potencia de 100,6% para un rendimiento ajustado a potencia del 89%.

5 Ejemplo 2: Preparación de la Forma 1

En un recipiente de 4 mL se colocaron 100 mg de Compuesto I amorfo y se añadió 1,0 mL de nitrometano. El recipiente fue calentado a 60°C durante 1 minuto y fue enfriado a temperatura ambiente en aproximadamente 5 minutos. Los sólidos fueron filtrados y fueron lavados 4 veces con 1 mL de nitrometano. El filtrado se dejó reposar y evaporar lentamente a temperatura ambiente durante 7 días (perdió aproximadamente 2,5 mL (concentrado 2X)). Se observaron finas agujas en el lateral del matraz. Algunas agujas fueron desprendidas y caracterizadas como la Forma 1 mediante XRD y DSC.

Ejemplo 3. Preparación de la Forma 1 mediante siembra

El material cristalino de la Forma 2, preparado según el Ejemplo 1 anterior (1,14 kg), fue añadido a etanol desnaturalizado con isopropanol (5,7 L). La suspensión fue agitada a 20°C y se añadió una pequeña cantidad de la Forma 1 (1 g), preparada según el Ejemplo 2 anterior. La suspensión fue agitada durante 1 h, se añadió agua desmineralizada durante 1 h y la suspensión fue agitada durante 2 h. La suspensión amarilla se tornó en una suspensión cremosa. El producto fue filtrado y lavado con una mezcla de agua desmineralizada (1,0 L) y etanol desnaturalizado con isopropanol (1,5 L). La torta mojada fue secada a T_{camisa}=50°C durante 63 h. Rendimiento ≈ 92,1% (1,05 kg). La Forma 1 fue obtenida en la forma de un hemihidrato con una pureza, medida mediante HPLC, del 98,1%.

20 Ejemplo 4: Preparación alternativa de la Forma 1 mediante siembra

Los cristales del Compuesto I en la Forma 2, preparados según el Ejemplo 1A anterior (12,0 g), fueron suspendidos en etanol (60 mL), en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml, equipado con termopar, conjunto agitador mecánico de varilla y un burbujeador estático de N₂. Los cristales de la Forma 1 (10 mg) fueron añadidos al matraz y fueron agitados durante 1 hora. Se añadió, lentamente, agua (40 mL) durante 1 hora, y a continuación, el matraz fue agitado durante 2 horas a temperatura ambiente. Se mostró, mediante microscopía de luz polarizada y NMR, que la suspensión acuosa resultante eran cristales finos del Compuesto I, en la Forma 1.

La suspensión acuosa fue filtrada y lavada 3 veces con 60/40 etanol/agua (15 mL cada vez), y la torta mojada resultante fue secada durante 10 días a 50°C con un purgado de N₂. El peso del sólido cristalino, blancuzco, aislado fue de 10,92 g (recuperación del 91%, pureza del 98,3% ajustada contra una muestra estándar, con una potencia química asignada del 100%).

Ejemplo 5: Preparación alternativa de la Forma 1 mediante siembra

A. Preparación de la Forma 1. Cristales del Compuesto I en la Forma 2 (3,00 kg) fueron añadidos a etanol desnaturalizado con isopropanol (15,0 L) y la mezcla fue calentada a 78°C, hasta la disolución. La solución fue enfriada a 40°C y la cristalización fue sembrada con la Forma I (3 g). La suspensión fue enfriada a 20°C en 1 h y fue agitada a 20°C durante 1 h. Se añadió agua desmineralizada (10,0 L) en 1 h y la suspensión fue agitada durante 2 h. El producto fue centrifugado y lavado con una mezcla de agua desmineralizada (2,6 L) y etanol desnaturalizado con isopropanol (3,9 L). La torta mojada fue secada a T_{camisa}=50°C durante 16 h. Rendimiento de la Forma 1: ≈ 87% (2,63 kg).

B. Recristalización de la Forma 1. Cristales de la Forma 1, preparados según se ha descrito anteriormente, (2,62 kg), fueron añadidos a etanol desnaturalizado con isopropanol (11,8 L) y la mezcla fue calentada a 78°C, hasta la disolución. La solución fue filtrada en un filtro de cartucho y el filtro fue aclarado con etanol desnaturalizado con isopropanol (1,3 L). La solución fue enfriada a 40°C y la cristalización fue sembrada con cristales de la Forma I (2 g). La suspensión fue enfriada a 20°C en 1 h y fue agitada a 20°C durante 1 h. Se añadió agua desmineralizada (8,7 L) durante 1 h y la suspensión fue agitada durante 17 h. El producto fue centrifugado y lavado con una mezcla de agua desmineralizada (2,3 L) y etanol desnaturalizado con isopropanol (3,4 L). La torta mojada fue secada a T_{camisa}=50°C durante 24 h. Rendimiento ≈ 95% (2,48 kg).

Ejemplo 6: Estudio de estabilidad

Tres muestras de Compuesto I fueron envasadas separadamente en bolsas dobles de poliuretano en una pequeña caja de cartón, que se almacenaron en una cámara de estabilidad, bajo condiciones aceleradas (40°C / 75% humedad residual). La Muestra 1 eran 10 g de la Forma cristalina 1; la Muestra 2 eran 2 g de producto amorfo preparado según se ha descrito en el Ejemplo 1B anterior; y la Muestra 3 eran 2 g de Forma cristalina 2, preparada según se ha descrito en el Ejemplo 1A anterior.

Se midieron el perfil de impurezas, el contenido de humedad y la forma cristalina en las muestras, y, a continuación, de nuevo aproximadamente 3 meses más tarde para la Muestra 1, y 2 meses más tarde para las Muestras 2 y 3.

El perfil de impurezas se midió mediante HPLC. La pureza global de la Muestra 1 no cambió después de 3 meses, aunque el perfil de impurezas se modificó ligeramente. La pureza global de la Muestra 2 se redujo ligeramente (96,7 en lugar de 97,3%). Para la Muestra 3, este fenómeno era más marcado, ya que la pureza se redujo considerablemente desde 93,2 a 90,7%.

- 5 Se usó un análisis Karl Fischer para medir el contenido de humedad. La Muestra 1 mostró poca captación de agua, mientras que la Muestra 2 mostró un incremento considerable (5% de agua, a partir de un producto inicialmente anhidro). La Muestra 3 mostró un comportamiento intermedio.

Según los termogramas de calorimetría diferencial de barrido tomados, la Muestra 1 no mostró ningún cambio en la forma cristalina durante el periodo de ensayo de 3 meses.

- 10 Estos experimentos muestran que el Compuesto I, en la Forma 1, es más estable bajo condiciones aceleradas que el Compuesto I, en las otras Formas.

REIVINDICACIONES

1. Hemihidrato de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l]fenil](metil)amino]etoxi}cholan-24-oico en una forma cristalina, que está **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos principales en $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$ y $19,68 \pm 0,2$.
- 5 2. Material cristalino según la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos significantes en $10,34 \pm 0,2$ y $15,10 \pm 0,2$ y $15,46 \pm 0,2$.
3. Material cristalino según la reivindicación 2, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X que contiene picos principales sustancialmente como los que se indican a continuación:
- | 2-Theta | I% |
|---------|-------|
| 3,92 | 40,6 |
| 5,06 | 25,1 |
| 6,20 | 24,1 |
| 6,58 | 77,0 |
| 8,54 | 100,0 |
| 10,34 | 58,0 |
| 11,84 | 38,2 |
| 12,28 | 93,8 |
| 13,40 | 35,4 |
| 13,86 | 25,8 |
| 15,10 | 52,4 |
| 15,46 | 67,1 |
| 15,92 | 38,5 |
| 16,76 | 46,0 |
| 18,64 | 25,8 |
| 19,68 | 76,7 |
| 20,16 | 21,2 |
| 22,32 | 42,4 |
| 23,34 | 21,1 |
| 24,04 | 24,2 |
| 25,02 | 21,4 |
- 10 4. Material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido que exhibe dos endotermas, una con un máximo en $71 \pm 6^\circ\text{C}$ y una con un máximo en $209 \pm 6^\circ\text{C}$.
5. Material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un nivel de pureza en el que al menos el 90%, especialmente al menos el 95%, más preferentemente, sustancialmente todo el ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l]fenil](metil)amino]etoxi}cholan-24-oico presente, está en la forma cristalina requerida.
- 15 6. Procedimiento para la preparación de un material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende disolver ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l]fenil](metil)amino]etoxi}cholan-24-oico en un solvente que comprende nitrometano, evaporar el solvente y recoger los cristales resultantes.
- 20 7. Procedimiento para la preparación de un material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende preparar una solución de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidroxi-3-{2-[[4-[17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -l]fenil](metil)amino]etoxi}cholan-24-oico en un solvente adecuado, sembrar la solución resultante con un material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y, a continuación, añadir agua para efectuar una recristalización, siendo las condiciones las adecuadas para obtener el material cristalino requerido tras la siembra.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el solvente es un alcohol o una cetona o una mezcla de uno o más alcoholes y/o cetonas.
9. Composición farmacéutica que comprende un material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición según la reivindicación 9, para su uso en un procedimiento de terapia.
11. Material cristalino o composición según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de diabetes,

hiperglicemia, hiperinsulinemia, eliminación inadecuada de glucosa, obesidad, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensión diabética o niveles hepáticos elevados de glucocorticoides.

12. Material cristalino o composición según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de diabetes, obesidad o Síndrome X.

5 **13.** Uso de un material cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición según la reivindicación 9, en la fabricación de un medicamento para tratar una afección asociada con un exceso de respuesta hepática a glucocorticoides en un mamífero.

10 **14.** Uso según la reivindicación 13, en el que la afección es diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, eliminación inadecuada de glucosa, obesidad, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensión diabética o niveles hepáticos elevados de glucocorticoides.

Figura 1

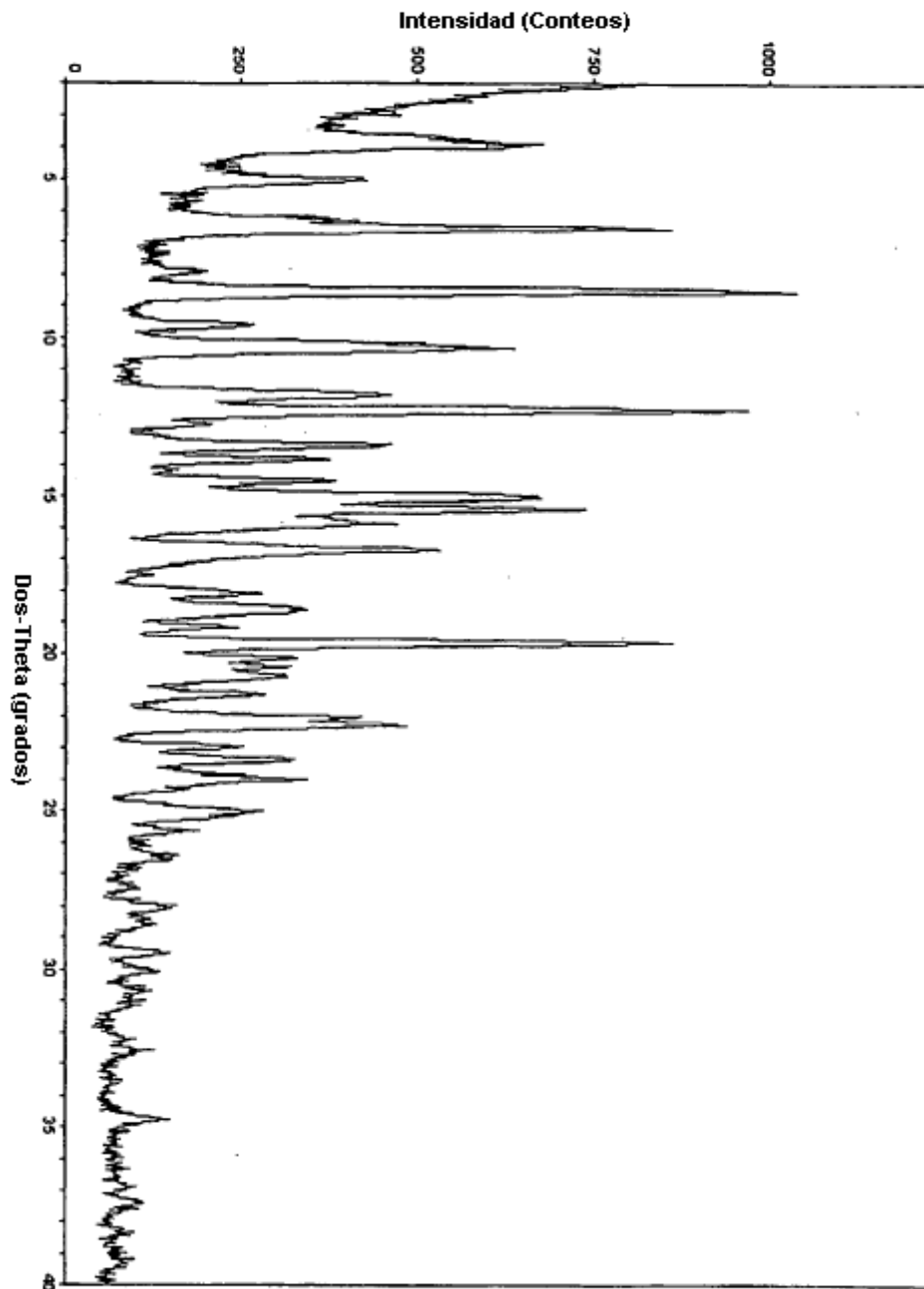


Figura 2

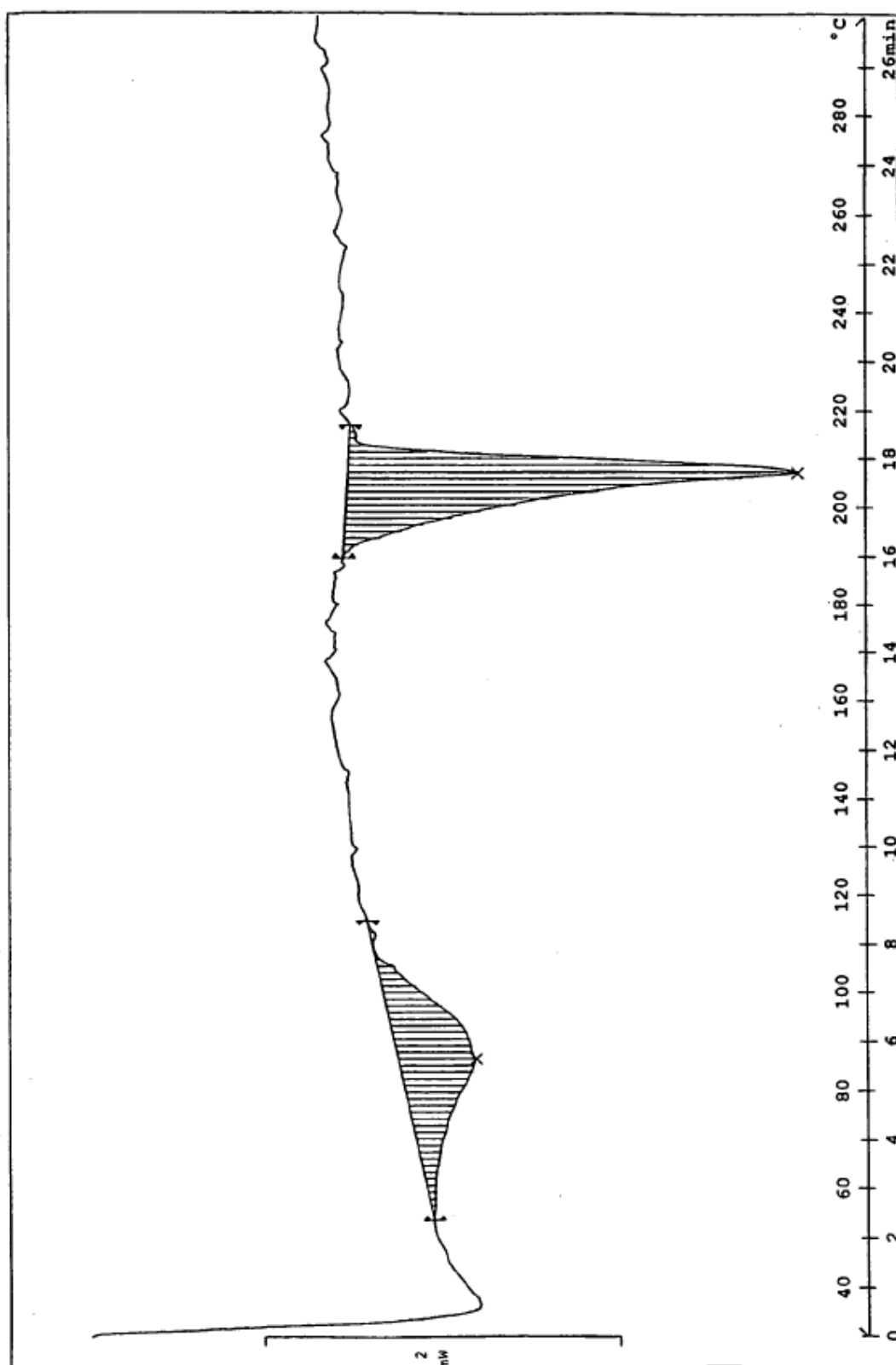


Figura 3

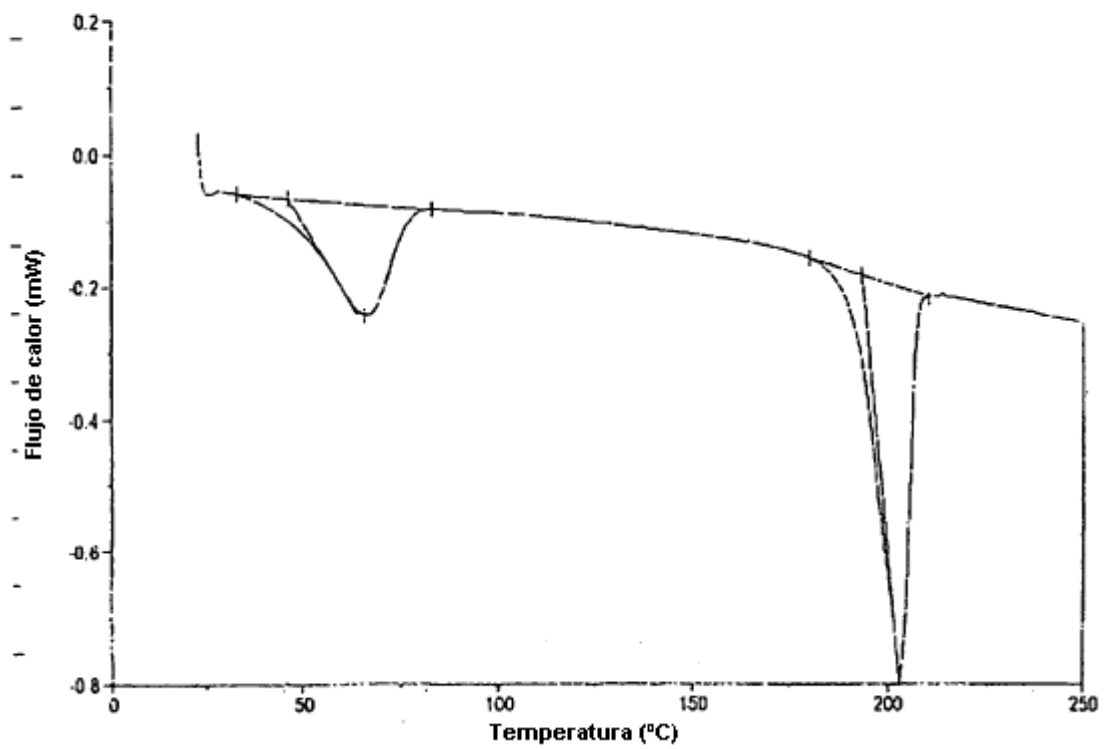


Figura 4

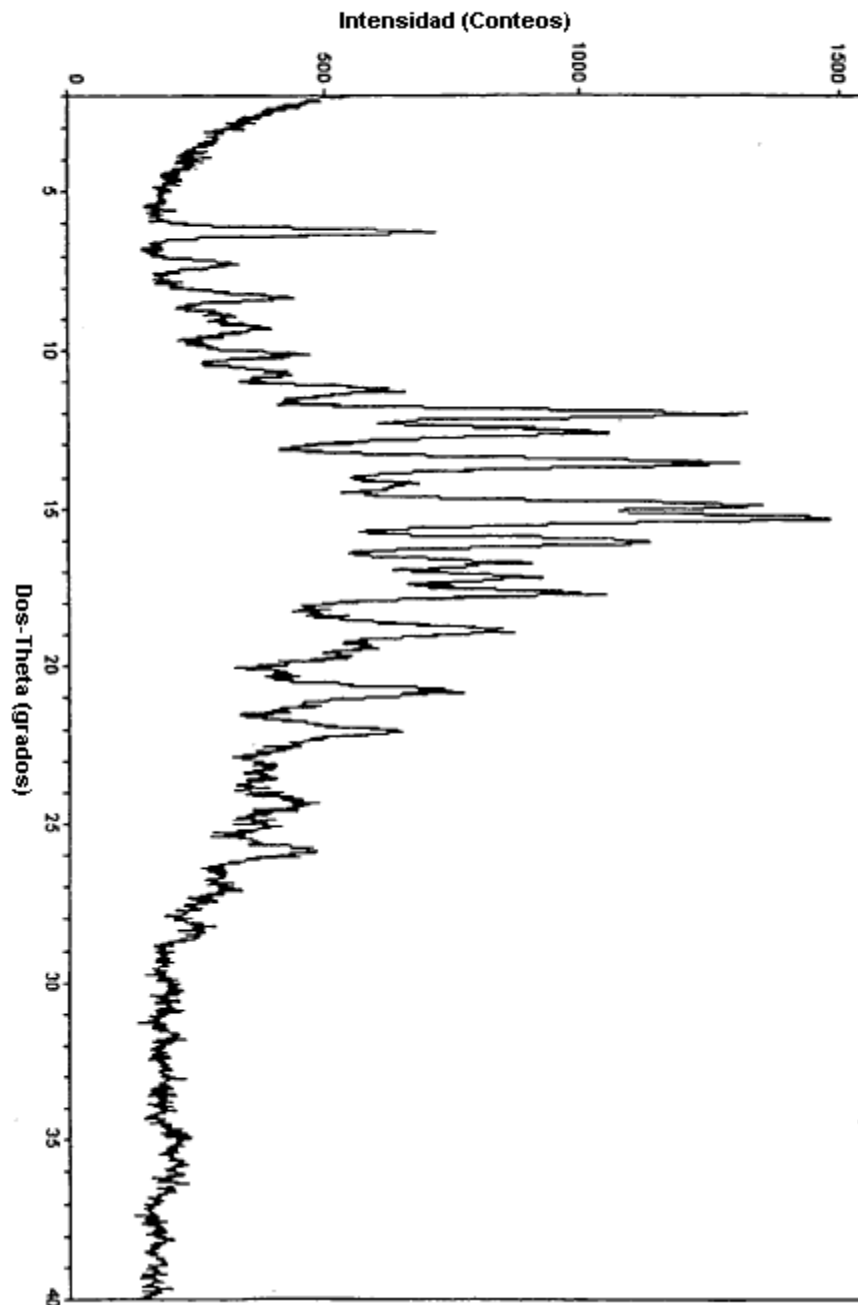


Figura 5

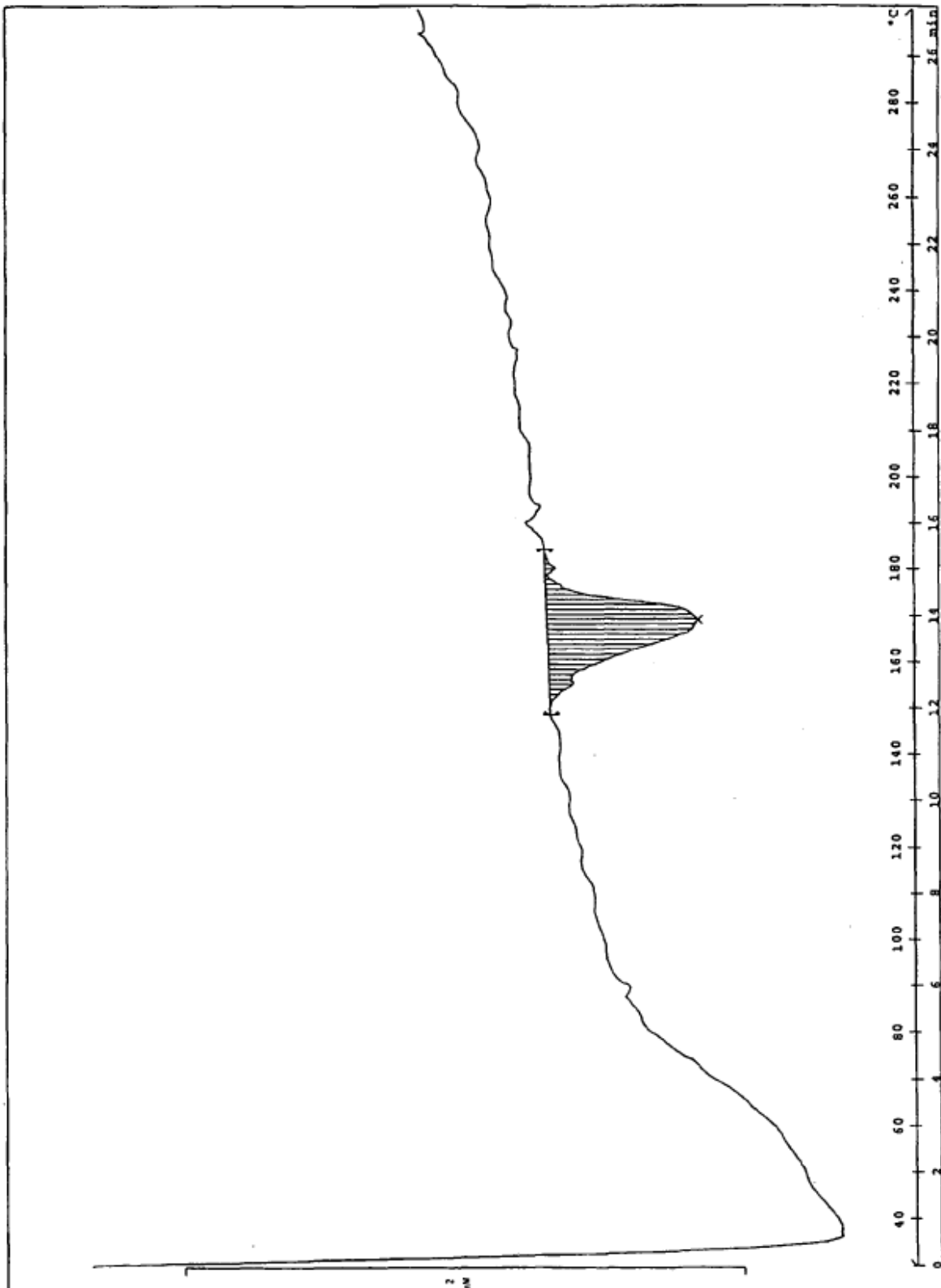


Figura 6

