

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 016**

51 Int. Cl.:
C07J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07730112 .5**
96 Fecha de presentación: **13.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2044098**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de S-fluorometil éster del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-17-alfa-((2-furanilcarbonil)oxi)-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-beta-carbotioico**

30 Prioridad:
16.06.2006 GB 0612027

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**BERRY, Malcolm Brian;
HUGHES, Mark Jason;
PARRY-JONES, David y
SKITTRALL, Stephen John**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 016 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).

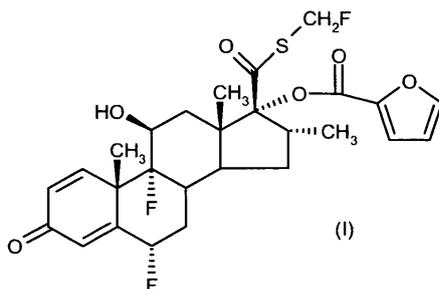
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de S-fluorometil éster del ácido 6- α ,9- α -difluoro-17- α -((2-furanilcarbonyl)oxi)-11- β -hidroxi-16- α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17- β -carbotioico.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar un glucocorticoide.

- 5 Los glucocorticoides que tienen propiedades anti-inflamatorias se conocen y se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos inflamatorios o enfermedades, tales como asma y rinitis. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4.335.121 desvela S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (conocido por el nombre genérico de propionato de fluticasona) y derivados del mismo. El uso de glucocorticoides en general, y especialmente en niños, ha estado limitado en algunas zonas por preocupaciones sobre los efectos secundarios potenciales. Los efectos secundarios que se temen con los glucocorticoides incluyen supresión del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA), efectos sobre el crecimiento de los huesos en niños y sobre la densidad ósea en ancianos, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides también tienen trayectorias metabólicas complejas, en las que la producción de metabolitos activos puede hacer que la farmacodinámica y farmacocinética de dichos compuestos sea difícil de entender. Aunque los modernos esteroides son mucho más seguros que los introducidos originalmente, sigue siendo un objeto de investigación producir nuevas moléculas que tengan excelentes propiedades anti-inflamatorias, con propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas predecibles, con un perfil de efectos secundarios atractivo y con un régimen de tratamiento conveniente.

- La Solicitud de Patente Internacional WO02/12265 desvela un nuevo compuesto glucocorticoide que satisface sustancialmente estos objetivos, en concreto el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico mencionado anteriormente en el presente documento como el compuesto de fórmula (I):



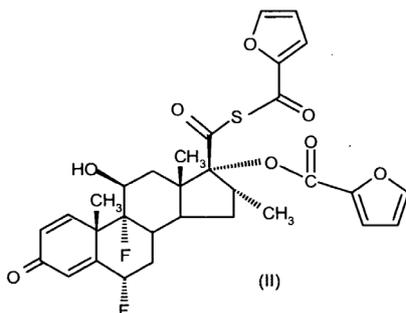
y un procedimiento/procedimientos para preparar este compuesto en el que los intermedios se aíslan.

- 25 El propionato de fluticasona y un procedimiento para prepararlo, incluyendo un procedimiento para preparar ciertos intermedios que son comunes con los intermedios en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) se describen en el documento US 4.335.121.

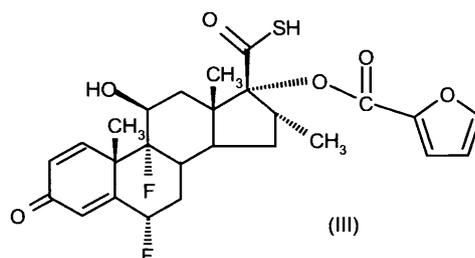
El documento WO02/08243 desvela procedimientos para preparar intermedios útiles en la preparación de propionato de fluticasona y un compuesto de fórmula (I).

- 30 El objeto de la presente invención es principalmente proporcionar un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) sin aislar ningún intermedio.

De esta manera, de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende convertir un compuesto de fórmula (II)



- 35 en un compuesto de fórmula (I) a través de un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo,



sin aislar ningún intermedio. El procedimiento puede realizarse en una solución homogénea.

En un aspecto de la invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III) y sus precursores.

- 5 Para realizar el procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (II) sin aislar ningún intermedio es necesario realizar las reacciones en un disolvente que sea aceptable para todas las fases del procedimiento. Los ejemplos de disolventes adecuados pueden incluir pentan-2-ona, metiletilcetona (MEK) y mezclas de las mismas. Un disolvente particularmente adecuado para su uso en la invención es metiletilcetona (MEK). La ventaja de MEK es que proporciona una solubilidad adecuada de reactivos y velocidad de reacción.
- 10 La conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) puede realizarse empleando un reactivo de desprotección tal como una base de amina, tiol o alcohol, por ejemplo una amina primaria o secundaria o una molécula que contiene tanto bases de amina secundaria como terciaria, por ejemplo N-metil piperazina. La ventaja de la N-metil piperazina es que la N-metil piperazin-furoil amida que se forma como resultado del procedimiento es fácilmente soluble en agua (especialmente en forma de su sal clorhidrato (HCl)) y, por lo tanto,
- 15 puede retirarse de la mezcla de reacción durante un tratamiento acuoso al final del procedimiento. La reacción de desprotección se realiza adecuadamente a una temperatura en el intervalo de -10 a 10 °C, especialmente de -5 a 0 °C y es rápida, por ejemplo, tarda menos de 15 minutos.

- El documento de la técnica anterior WO02/12265 describe el uso de N,N-dietilamina o N,N-dietanolamina como un reactivo de desprotección en acetato de etilo, acetato de metilo o metanol como disolvente. Estos reactivos, aunque
- 20 adecuados en principio, producen subproductos que no se retiran fácilmente de la mezcla de reacción puesto que son menos solubles en agua que la N-metil piperazin-furoil amida descrita anteriormente.

El progreso de la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) puede controlarse usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

- Después de la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III), este último compuesto
- 25 puede convertirse adicionalmente en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente de fluorometilación, tal como clorofluorometano (CFM) o bromofluorometano (BFM), particularmente bromofluorometano (BFM). La reacción se realiza en un disolvente común con una fase temprana de conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III), preferentemente MEK. Preferentemente, se emplea BFM como una solución en un disolvente, especialmente MEK.

- 30 Adecuadamente, se emplea un exceso de BFM, por ejemplo 1,2 equivalentes. El BFM se añade a una baja temperatura, por ejemplo 0 °C, y la mezcla de reacción se calienta después de 15 a 60 °C, por ejemplo 20 a 22 °C. A temperaturas mayores, por ejemplo de 50 a 60 °C, el tiempo de reacción es relativamente corto, por ejemplo menor de 30 minutos. A temperaturas menores, por ejemplo de 20 a 30 °C, la reacción es considerablemente más lenta, tardando por ejemplo 5 horas, pero se consigue una ligera mejora en la calidad reduciendo el nivel de alquilación
- 35 sobre el oxígeno del carbonilo en lugar de sobre el sulfuro.

El compuesto de fórmula (III) puede emplearse como una sal, tal como una sal tiolato de amina orgánica, por ejemplo una sal trialquilamina en la que el grupo trialquilamina está representado por $R^1R^2R^3N$, en la que cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un grupo alquilo C_{3-6} lineal o ramificado. En una realización la sal tiolato de amina orgánica del compuesto de fórmula (III) es la sal tripropilamina o tributilamina.

- 40 El progreso de la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (I) puede controlarse usando HPLC.

- Una vez que la reacción con el agente de fluoroalquilación se ha completado, el exceso de reactivo puede inactivarse o retirarse. En un procedimiento, el agente de fluoroalquilación se inactiva con un agente de inactivación químico, es decir, un reactivo químico que reacciona con el agente de fluoroalquilación para producir una sustancia
- 45 no reactiva. Para este fin, son adecuados compuestos que tienen una funcionalidad fuertemente nucleófila, por ejemplo compuestos tiol. De esta manera, el N,N-dietilaminoetano tiol es un reactivo adecuado para inactivar BFM. En otro procedimiento, el reactivo en exceso puede retirarse por destilación.

El compuesto de fórmula (I) resultante del procedimiento mencionado anteriormente puede purificarse usando procedimientos de extracción convencionales. En general, el compuesto fórmula (I) se extrae en un disolvente en el que tiene la solubilidad adecuada cuando se combina con MEK y, lo que es más importante, que es relativamente inmiscible con un medio acuoso, por ejemplo ácidos diluidos y bases, con los que puede lavarse para extraer las impurezas solubles en agua. Un disolvente de extracción particularmente adecuado para su uso en el procedimiento de la invención es metilisobutilcetona (MIBK). De esta manera, en una realización, la solución del compuesto de fórmula (I) resultante del procedimiento mencionado anteriormente puede diluirse con una cantidad en exceso de MIBK para extraer de esta manera el compuesto de fórmula (I) en MIBK. Esta solución puede tratarse entonces y lavarse de una manera convencional con lavados sucesivos de los componentes acuosos, tales como ácido acuoso, por ejemplo HCl acuoso diluido, base acuosa, por ejemplo carbonato potásico diluido y agua.

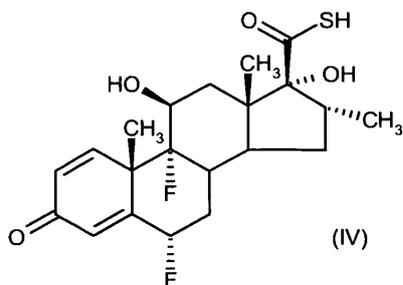
Una vez que la fracción de MIBK lavada (que contiene el compuesto de fórmula (I)) se separa de la fracción acuosa, puede destilarse adecuadamente para retirar cualquier agua restante y agente de fluoroalquilación en exceso, por ejemplo, BFM. Una porción de la MEK se retira también durante la destilación.

El compuesto de fórmula (I) en forma sólida puede prepararse haciendo precipitar el sólido en una solución por adición de un anti-disolvente. Un disolvente adecuado es una mezcla de MEK/MIBK, por ejemplo, en la proporción de 1:9 v/v, y un anti-disolvente adecuado es n-heptano. En un procedimiento, el disolvente puede evaporarse de la solución formada previamente para producir un sólido y una solución de la composición correcta puede constituirse de nuevo (por ejemplo, constituirse de nuevo en una mezcla de MEK/MIBK 1:9 v/v). Como alternativa, el procedimiento de destilación mencionado previamente puede concluirse en la fase en la que la proporción de MEK/MIBK alcanza el nivel apropiado, por ejemplo 1:9 v/v. La adición de n-heptano como anti-disolvente gota a gota durante un periodo prolongado, por ejemplo 2 horas, a temperatura ambiente o ligeramente superior, por ejemplo una temperatura de aproximadamente 30-35 °C, conduce a la precipitación del compuesto de fórmula (I). La suspensión puede enfriarse entonces y el producto recogerse por filtración.

La precipitación se inicia adecuadamente por siembra con uno o más cristales del compuesto de fórmula (I).

La proporción mencionada anteriormente de MEK/MIBK 1:9 v/v es ventajosa puesto que refleja un equilibrio entre tener una proporción suficiente de MEK para mejorar la solubilidad del compuesto de fórmula (I) en el disolvente y no tener una proporción demasiado alta que conduciría a la generación de un solvato de MEK del compuesto de fórmula (I) tras la cristalización.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



o una sal del mismo, por ejemplo la sal tiolato,

con un derivado activado de ácido 2-furoico. El procedimiento puede realizarse en una solución homogénea.

Los ejemplos de derivados de ácido 2-furoico activados incluyen haluros y anhídridos mixtos formados a partir de ácido 2-furoico. En una realización, el reactivo es cloruro de 2-furoilo (en lo sucesivo en el presente documento "cloruro de furoilo"). Este reactivo puede emplearse sin un disolvente adicional.

Los disolventes adecuados para esta reacción pueden incluir acetato de etilo (EtOAc), MEK, pentan-2-ona y MIBK, por ejemplo, MEK, pentan-2-ona y mezclas de los mismos. Esta reacción puede realizarse en el mismo disolvente como la etapa sucesiva. De esta manera, el disolvente puede ser MEK.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna se cree que el 17- α -furoil éster del compuesto de fórmula (III) está formado a través de una transferencia de S-O acilo intramolecular 5-exo-trigonal cinéticamente favorecida, que después da lugar a que reaccione con un mol adicional del derivado de ácido furoico para producir el compuesto de fórmula (II) (el difuroato). En una realización, se emplean más de 2 equivalentes molares del derivado activado de ácido 2-furoico por mol del compuesto de fórmula (IV), por ejemplo, aproximadamente 2,2 equivalentes molares. La reacción puede realizarse por debajo de 0 °C, tal como en el intervalo de -10 a 0 °C, por ejemplo de -5 a 0 °C. En otra realización, se emplea adicionalmente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para acelerar la acilación intermolecular entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (IV), permitiendo que se usen menos de 2,2 equivalentes

de cloruro de furoílo, por ejemplo 1,5 equivalentes.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (IV), es decir, el compuesto de fórmula (II) no se aísla antes del procesamiento en curso del compuesto de fórmula (I) a través del compuesto de fórmula (III).

- 5 El progreso de la conversión del compuesto fórmula (IV), o una sal del mismo, al compuesto de fórmula (II) puede controlarse usando HPLC.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse como se describe en el documento GB 2.137.206A.

El compuesto de fórmula (IV) puede emplearse en la reacción en forma de sal tiolato, que es más reactiva que el tioácido precursor.

- 10 Las sales adecuadas son sales formadas con aminas orgánicas, por ejemplo aminas terciarias, especialmente tripropilamina. La sal del compuesto de fórmula (IV) con tripropilamina (TPA) es muy soluble en MEK. Adicionalmente, el clorhidrato de tripropilamina (TPA.HCl) que se forma como resultado de la reacción del compuesto de fórmula (IV) con cloruro de furoílo también es muy soluble en MEK. En una realización, la sal del compuesto de fórmula (IV) es la sal TPA.

- 15 Las sales del compuesto de fórmula (IV) pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con la base, por ejemplo la amina orgánica tal como TPA, en el disolvente predominante, por ejemplo MEK. Esto puede realizarse típicamente entre 5 °C y temperatura ambiente.

- 20 El compuesto de fórmula (IV) puede emplearse como una sal, tal como sal tiolato de amina orgánica, tal como una sal trialquilamina en la que el grupo trialquilamina está representado por $R^1R^2R^3N$, en la que cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un grupo alquilo C_{3-6} lineal o ramificado. En una realización, la sal tiolato de amina orgánica del compuesto de fórmula (IV) es la sal tripropilamina o tributilamina.

Como se ha mencionado anteriormente, el progreso de las reacciones puede controlarse usando HPLC. Esta técnica puede usarse para asegurar que la reacción se ha completado y que el nivel de impurezas generadas se ciñe a las especificaciones. Las técnicas de HPLC pueden realizarse de una manera convencional.

- 25 El control de la temperatura donde se requiere calentamiento o enfriamiento, por ejemplo cuando las reacciones son exotérmicas, puede conseguirse mediante el encamisado apropiado y el intercambio de calor.

Como se describe en los ejemplos, la conversión global de un compuesto de fórmula (IV) a un compuesto de fórmula (I) puede realizarse en un procedimiento muy eficaz. Todas las fases desde el compuesto de fórmula (IV) hasta el compuesto de fórmula (I) pueden realizarse en forma de procedimientos discontinuos.

- 30 La invención se ilustrará ahora mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

Abreviaturas:

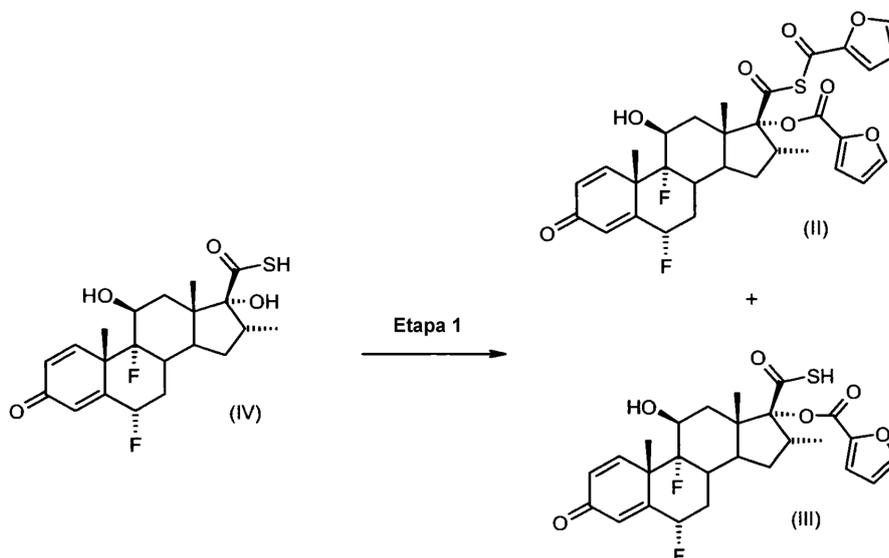
35

40

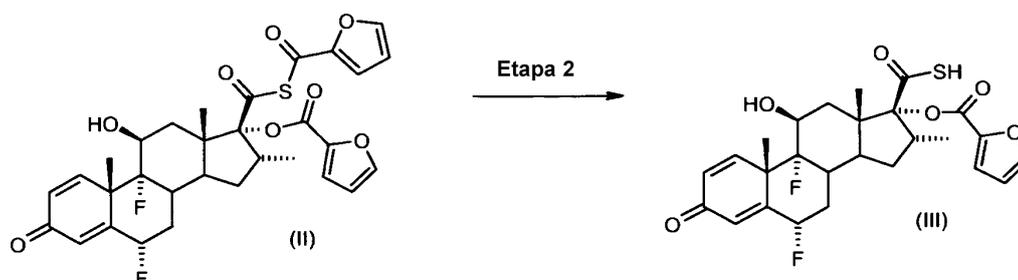
| | |
|------|---|
| MEK | metiletilcetona (2-butanona) |
| MIBK | metilisobutilcetona |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| cra | con respecto a |
| TPA | tripropilamina |
| BFM | bromofluorometano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| eq | equivalentes |

Ejemplo 1

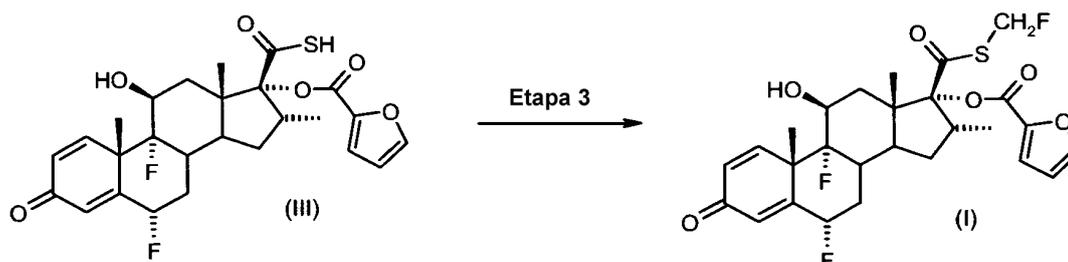
Procedimiento sintético para la síntesis de *S*-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiico



5
10
Etapa 1: El ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiico (compuesto de fórmula (IV)), el tioácido (10 g) y DMAP (0,296 g, 0,1 equivalentes respecto al tioácido) se disolvieron en MEK (120 ml, 8% p/v) por agitación a 20-22 °C en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. La tripropilamina (14,3 ml, 3,1 equivalentes respecto al tioácido) se añadió después como una sola carga y la solución resultante se enfrió a entre -8 y -5 °C. Después se añadió cloruro de furoilo puro (3,59 ml, 1,5 equivalentes respecto al tioácido), gota a gota, durante 2-3 minutos a -5 a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante un total de 15 minutos a -5 a 0 °C (HPLC indicaba que quedaba < 0,5% del tioácido de fórmula (IV)).



15
Etapa 2: Una solución de *N*-metilpiperazina (1,62 ml, 0,6 equivalentes respecto al tioácido) en agua (4,8 ml, 30,5% p/v) se añadió después gota a gota durante 2-3 minutos a -5 a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante un total de 10 minutos a -5 a 0 °C (HPLC indicaba que quedaba < 0,1% del difuroato (compuesto fórmula (II))).



20
Etapa 3: Una solución de bromofluorometano (3,28 g, 1,2 equivalentes respecto al tioácido) en MEK (10 ml, 32,8% p/v) se añadió después rápidamente como una sola carga a 0 °C. La solución se calentó después rápidamente a 20-22 °C y se agitó durante un total de 5 horas a 20-22 °C (HPLC indicaba que no quedaba furoato de tioácido

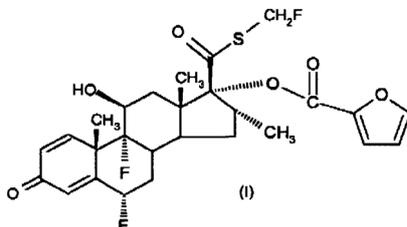
ES 2 379 016 T3

(compuesto de fórmula (III)).

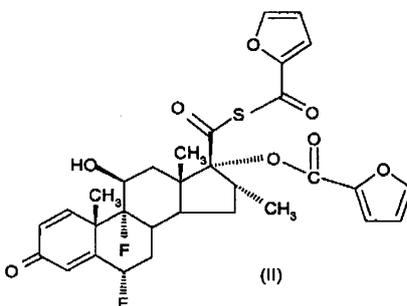
5 La mezcla de reacción se diluyó después con MIBK (230 ml) y se lavó posteriormente con ácido clorhídrico 2 M acuoso (2 x 50 ml); agua (1 x 50 ml); carbonato potásico acuoso (4% p/v, 1 x 30 ml) y después agua (1 x 30 ml). La fase orgánica final se concentró después a presión reducida para dar un sólido blanquecino fino (13,01 g, 99,3% de rendimiento teórico después de la corrección para MIBK, 97,43% de pureza).

REIVINDICACIONES

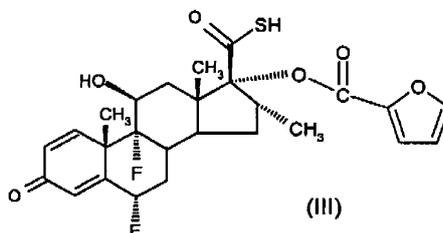
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



5 que comprende convertir un compuesto de fórmula (II)



en un compuesto de fórmula (I) a través de un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo,



10 sin aislar ningún intermedio, y realizándose el procedimiento en metiletilcetona o pentan-2-ona o mezclas de las mismas como disolvente.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (II) se convierte en el compuesto de fórmula (III) por reacción con un agente de desprotección que es una base de amina primaria o secundaria, tior o alcohol.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la base de amina es N-metilpiperazina.

15 4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto de fórmula (II) se convierte en un compuesto de fórmula (I) a través de una sal tiorato de trialquilamina del compuesto de fórmula (III), en el que el grupo trialquilamina está representado por $R^1R^2R^3N$, en la que cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un grupo alquilo C_{3-6} lineal o ramificado.

20 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que la sal tiorato de trialquilamina es la sal de tripropilamina o tributilamina.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el compuesto de fórmula (III) se convierte en un compuesto de fórmula (I) por reacción con bromofluorometano.

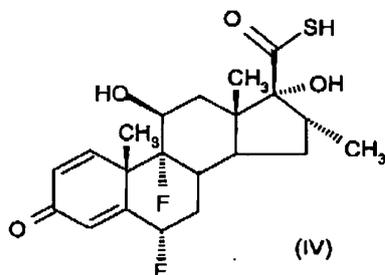
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que después de la reacción la mezcla de reacción se diluye con metilisobutilcetona.

25 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que después de la dilución con metilisobutilcetona la solución se lava con uno o más componentes acuosos, seleccionados entre un ácido acuoso, una base acuosa y agua.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la solución de

metilisobutilcetona se destila para retirar el exceso de bromofluorometano y agua.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5

o una sal del mismo

con un derivado activado de ácido 2-furoico sin aislar ningún intermedio.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la reacción se realiza en pentan-2-ona, metiletilcetona o mezclas de las mismas como disolvente.

10 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en el que el derivado activado de ácido 2-furoico es cloruro de 2-furoílo.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en el que se emplea adicionalmente 4-dimetilaminopiridina.

15 14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en el que el compuesto de fórmula (IV) se usa como una sal tiolato de trialquilamina en la que el grupo trialquilamina está representado por $R^1R^2R^3N$, en la que cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un grupo alquilo C_{3-6} lineal o ramificado.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 en el que la sal tiolato de trialquilamina es la sal de tripropilamina o tributilamina.