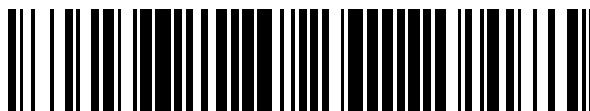


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 307**

51 Int. Cl.:  
**C07J 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61P 5/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07733749 .1**  
96 Fecha de presentación: **11.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2044099**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de S-fluorometil-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotioato e intermedios**

30 Prioridad:  
**14.06.2006 IN mu09372006**  
**14.06.2006 IN mu09382006**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.10.2012**

73 Titular/es:  
**GENERICUS UK LIMITED**  
**ALBANY GATE DARKES LANE**  
**POTTERS BAR HERTFORDSHIRE EN6, GB**

72 Inventor/es:  
**GORE, Vinayak G.;**  
**GADAKAR, Mahesh;**  
**POKHARKAR, K. y**  
**WAKCHURE, V.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 388 307 T3

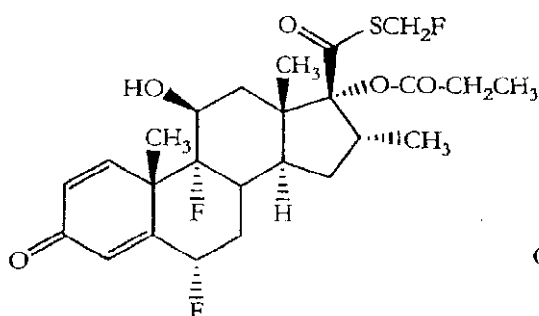
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

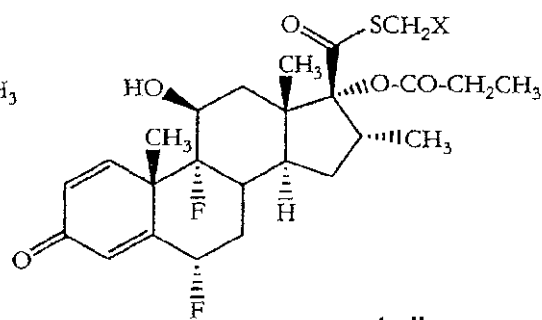
Procedimiento para la preparación de S-fluorometil-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotioato e intermedios

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de tioatos 17 $\beta$ -carboxílicos esteroideos. Más particularmente la presente invención se refiere a una síntesis eficiente y conveniente de tioatos 17 $\beta$ -carboxílicos esteroideos, tales como propionato de fluticasona I, usando fluoruros mixtos solubles para introducir flúor desplazando un grupo saliente apropiado X en compuestos II dando como resultado la fluoración selectiva y controlada. La presente invención se refiere también a intermedios II y a su preparación.



propionato de fluticasona I



compuesto II

X = Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>Ph, OSO<sub>2</sub>-Ph-*p*CH<sub>3</sub>,  
OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>

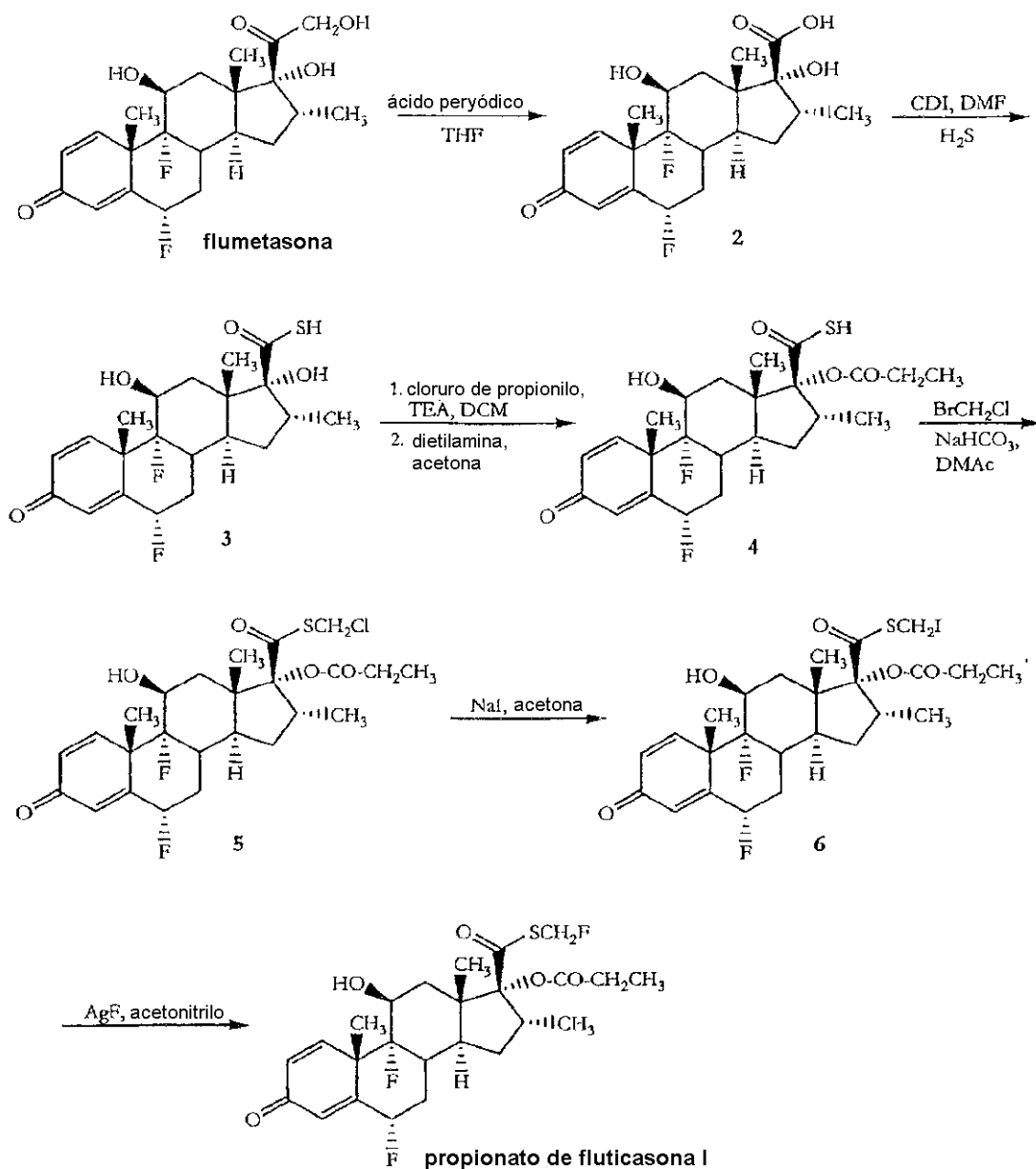
10

## Antecedentes de la invención

- El propionato de fluticasona I, químicamente conocido como S-fluorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato, es un miembro de la familia de corticosteroides de éster fluorometílico del ácido androstano 17 $\beta$ -tioico y un esteroide sintético de la familia de glucocorticoides. La hormona natural, cortisol o hidrocortisona, es producida por las glándulas adrenales. Los esteroides glucocorticoides tienen potentes acciones antiinflamatorias. Cuando se usan como inhalador nasal o pulverización, la medicación va directamente a la mucosa interna de la nariz y muy poco se absorbe en el resto del cuerpo.

- Se conocen en la técnica anterior procedimientos para la síntesis de propionato de fluticasona I, pero tienen varias dificultades asociadas. Por ejemplo, el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. US 4335121, y la patente del RU GB 2088877, una patente de producto asignada a Glaxo, comienza con flumetasona, en la que salvo los grupos funcionales en el C-17 todas las demás características funcionales requeridas ya están en su lugar.

- La funcionalización de C-17 se consigue por la secuencia representada en el esquema 1.



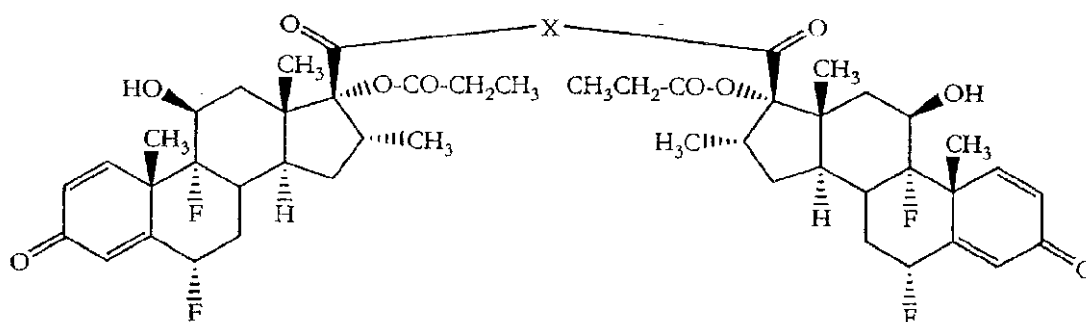
Esquema 1

La primera etapa implicó la escisión oxidante del grupo hidroximetilo en C-17 en flumetasona, que es conocida químicamente como 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-androsta-1,4-dieno-3,20-diona, por medio de ácido periódico para obtener ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-androsta-1,4-dieno-3-ona-17 $\beta$ -carboxílico **2**. La activación del grupo carboxilo del compuesto **2** usando N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en dimetilformamida (DMF) y tratamiento subsecuente con H<sub>2</sub>S dio 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico **3**. El grupo hidroxilo de C-17 del compuesto **3** se esterificó usando cloruro de propionilo y trietilamina (TEA) para obtener ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico **4**. La alquilación del compuesto **4** con bromoclorometano usando NaHCO<sub>3</sub>, y dimetilacetamida (DMAc) dio S-clorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato **5**. El intercambio de halógeno con NaI en acetona convirtió el éster de clorometilo **5** en S-yodometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato **6**. En la etapa final, el éster de yodometilo **6** se hizo reaccionar con fluoruro de plata (AgF) en acetonitrilo para obtener propionato de fluticasona I. El éster de clorometilo **5** se puede convertir también en el compuesto II con X=Br (S-bromometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato) usando un nucleófilo apropiado, tal como bromuro de litio.

Aunque el procedimiento descrito anteriormente es respetuoso con el medio ambiente, no es capaz de proporcionar propionato de fluticasona I suficientemente puro para cumplir con los límites de las exigentes especificaciones de la farmacopea (EP/USP), y las condiciones de procesado para la conversión del éster de clorometilo **5** en éster de yodometilo **6** y a continuación en propionato de fluticasona I son muy tediosas e ineficientes.

5 Específicamente, la conversión del éster de clorometilo **5** en éster de yodometilo **6** descritas en el documento US 4335121 adolece de las siguientes limitaciones:

- Quedan trazas del material de partida éster de clorometilo **5** incluso después de largos tiempos de reacción (más de 48 horas). Estas trazas se arrastran a las etapas subsecuentes hasta el propionato de fluticasona I. Las trazas de éster de clorometilo **5** son difíciles de retirar por cristalizaciones múltiples o incluso por separación cromatográfica debido a la pobre solubilidad del éster en la mayor parte de los disolventes polares así como en los no polares.
- La conversión de éster de clorometilo **5** en éster de yodometilo **6** adolece de la generación de impurezas de degradación oxidante. Los compuestos de azufre **4**, **5** y **6** tienen tendencia a la dimerización oxidante, y se observaron impurezas dímeras como los compuestos **11** y **12** a más altas temperaturas (más de 60°C) o con mayores tiempos de reacción. Se observó que tales subproductos se forman en cantidades significativas, que son difíciles de controlar/reducir dentro de los límites de las exigentes especificaciones de la farmacopea (EP/USP) incluso después de múltiples purificaciones.



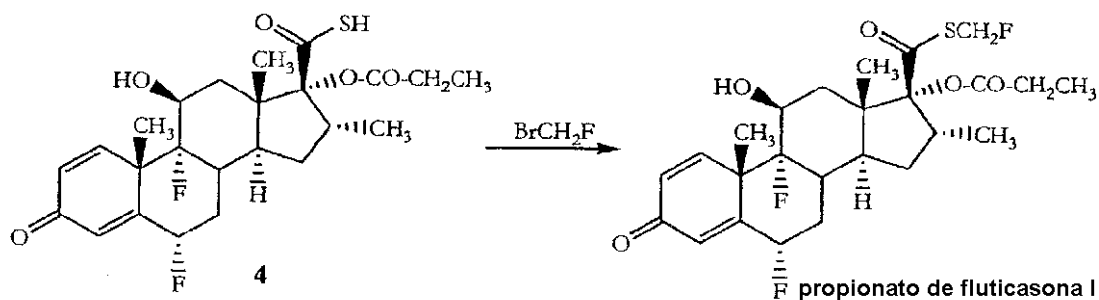
20 Compuesto **11**: X = -S-S- [17,17'-(disulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato]

Compuesto **12**: X = -S-S-S- [17,17'-(trisulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato]

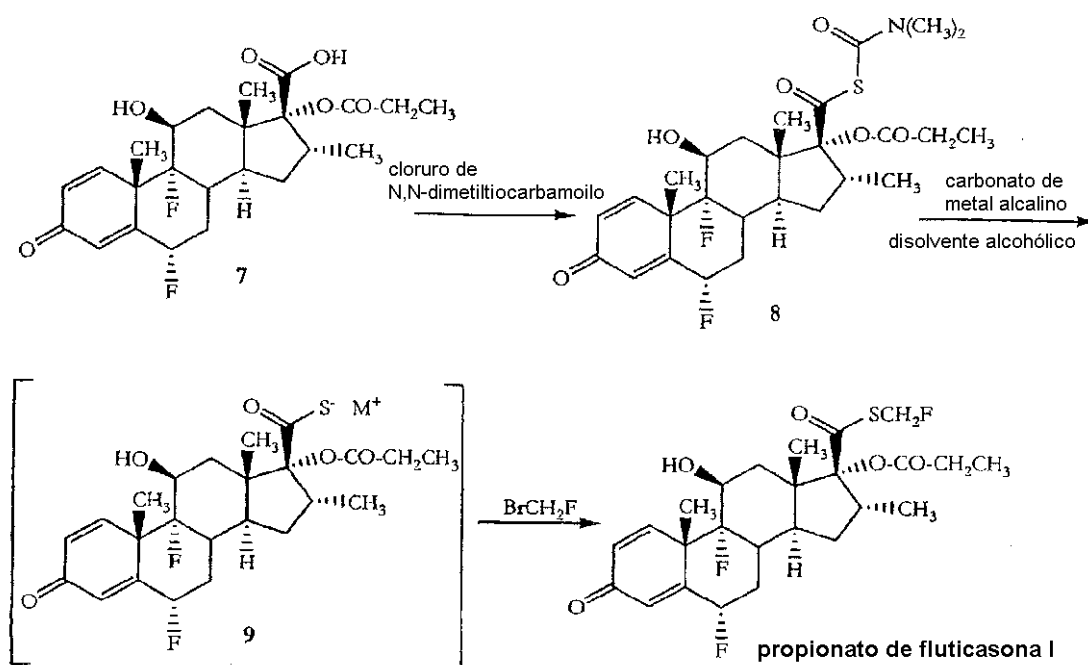
La conversión de éster de yodometilo **6** en propionato de fluticasona I descrita en el documento US 4335121 adolece de las siguientes limitaciones:

- La reacción tarda mucho tiempo (72 horas - 11 días)
- Se debe usar un exceso de fluoruro de plata (10-15 eq) para la conversión completa, lo que provoca problemas durante la recuperación del fluoruro de plata de la corriente de desecho.
- Debido al exceso de fluoruro de plata usado, se forma un residuo negro espeso insoluble, que interfiere en la homogeneidad de la reacción.
- Las partículas negras metálicas suspendidas no se pueden eliminar fácilmente por filtración en Kieselguhr, en la que estas impurezas se transfieren incluso después de múltiples filtraciones. Las impurezas negras metálicas requieren múltiples lavados con HCl 2M para la retirada completa.
- Al final, después de todo el tedioso tratamiento acuoso, el aislamiento del producto requiere cromatografía preparativa y dos cristalizaciones para obtener material que cumpla los límites de la farmacopea. Esta purificación cromatográfica limita adicionalmente la aplicabilidad de este procedimiento a escala comercial.

Según la solicitud de patente israelí IL 109656, se sintetizó propionato de fluticasona I a partir de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propionilo-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico **4** usando un halofluorometano, por ejemplo, bromofluorometano, y catalizadores de transferencia de fase, como se muestra en el esquema 2. La ventaja de este procedimiento es el uso de halofluorometanos, tales como bromofluorometano, que son reactivos no respetuosos con el medio ambiente que se sabe que dañan la capa de ozono de la atmósfera.



El procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2004/001369 implica las siguientes etapas representadas en el esquema 3.

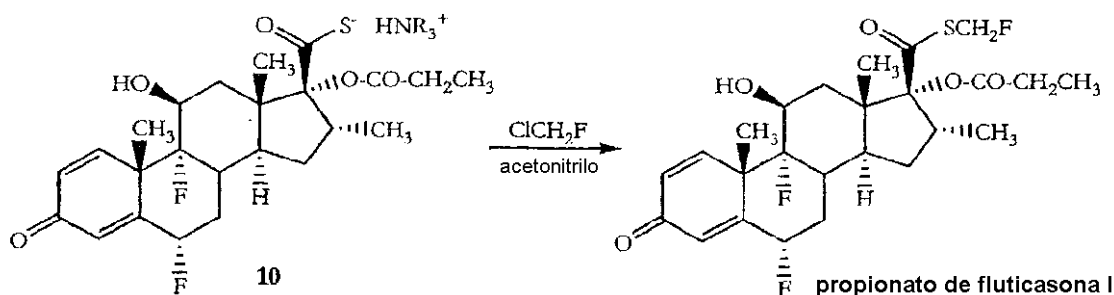


- 5    Ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carboxílico **7** se convirtió en el correspondiente tiocarbonato **8** usando cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo en un disolvente aprótico inerte en presencia de un catalizador de yoduro y una base. El compuesto 17 $\beta$ -N,N-dimetiltiocarbamoiloxicarbonilo **8** se trató con un sistema alcohol-carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio en metanol para obtener la sal
- 10    **9** de metal alcalino del compuesto **4** (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiato de sodio). La sal de metal alcalino **9** se trató in situ con bromofluorometano para obtener propionato de fluticasona I. Alternativamente, el compuesto **4** se aisló por tratamiento ácido y a continuación se hizo reaccionar con bromofluorometano para obtener propionato de fluticasona I. Más alternativamente, el tiocarbamato **8** se hizo reaccionar con un reactivo de hidrosulfuro, tal como hidrosulfuro de sodio, y bromofluorometano para obtener propionato de fluticasona I. Por consiguiente, este procedimiento también usa bromofluorometano, que presenta
- 15    problemas medioambientales.

La solicitud de patente de EE.UU. USSN 2002/1033032 de Abbot Laboratories describe también la hidrólisis del compuesto **8** con hidrosulfuro de sodio para generar la sal **9** de metal alcalino, que se trató a continuación in situ con clorofluorometano para obtener propionato de fluticasona I.

- 20    El procedimiento descrito en la solicitud de patente europea EP 1431305 comprende las siguientes etapas. Se prepararon sales de amina orgánicas de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiico **10** con diferentes aminas alifáticas en isopropanol como disolvente preferido. La sal **10** de amina orgánica aislada se hizo reaccionar adicionalmente con clorofluorometano en acetonitrilo como disolvente

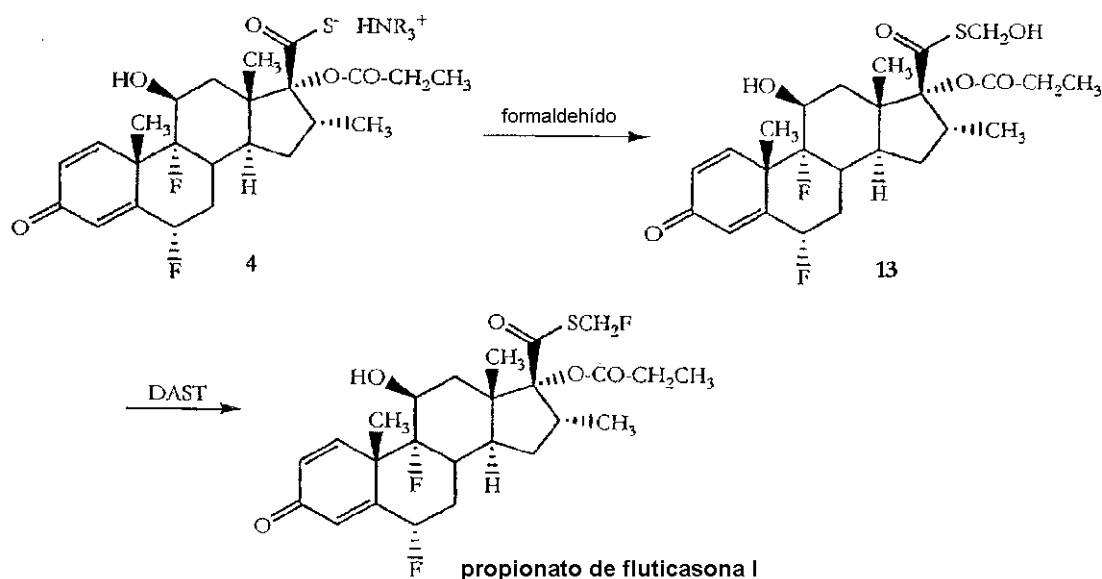
preferido a 50°C en un recipiente cerrado a una presión de ~1,3 bar para dar propionato de fluticasona I como se muestra en el esquema 4.



Esquema 4

5 Aunque el procedimiento descrito en el documento EP 1431305 es capaz de producir propionato de fluticasona I relativamente puro, un inconveniente asociado a este procedimiento es la dimerización oxidante de los compuestos de azufre para dar impurezas dímeras **11** y **12**, especialmente a presión o con largos tiempos de reacción. Tales subproductos se forman en cantidades significativas, que son difíciles de controlar/reducir dentro de los límites de las exigentes especificaciones de la farmacoepa incluso después de múltiples purificaciones.

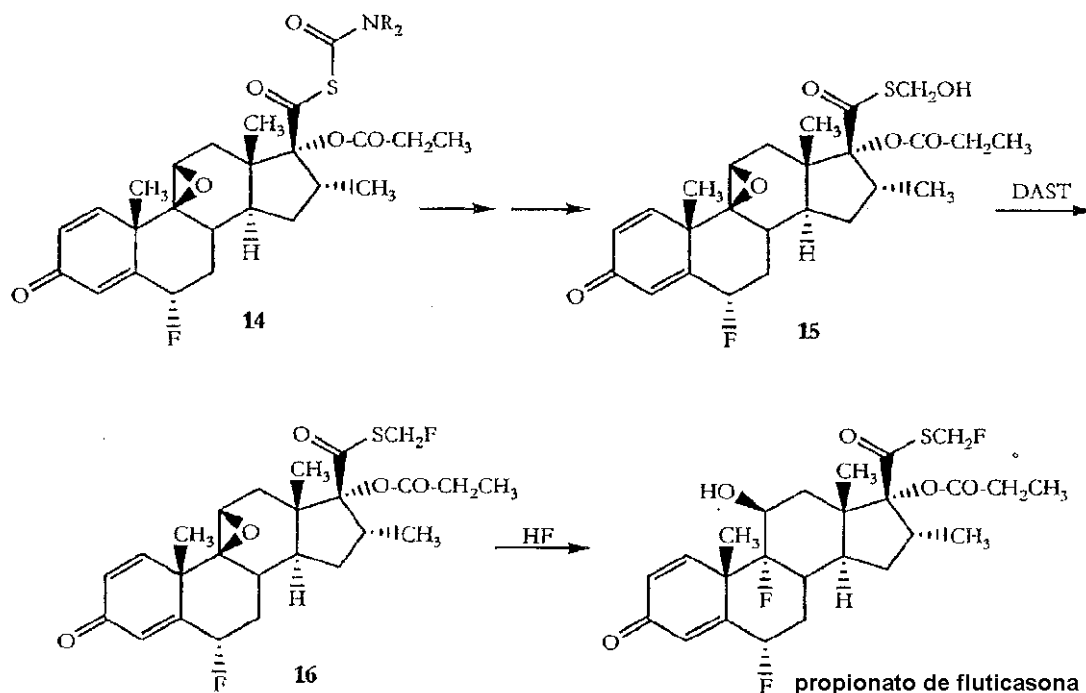
10 Un procedimiento descrito por Farmabios en la solicitud de patente internacional WO 2004/052912 usó un enfoque diferente, mostrado en el esquema 5, para la conversión de sal **4** de amina orgánica a propionato de fluticasona I. La sal de **4** amina se hidroximetiló usando formaldehído para dar el alcohol **13** (S-hidroximetil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiato). Este intermedio **13** se fluoró selectivamente usando trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST®) o hexafluoropropildietilamina (MEC-81®), para obtener propionato de fluticasona I.



Esquema 5

15 El documento WO 2004/052912 describe también una modificación mínima del procedimiento descrito en el esquema 5. En el procedimiento modificado en el esquema 6, 17 $\beta$ -N,N-dimetiltiocarbamoiloxicarbonil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -propioniloxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno **14** se convirtió en S-hidroximetil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -propioniloxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-carbotoiato **15**. El intermedio **15** se convirtió adicionalmente en S-fluometil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -propioniloxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-carbotoiato **16** usando DAST®. Se obtuvo a continuación propionato de fluticasona I abriendo el epóxido del compuesto **16** usando ácido fluorhídrico. El uso del peligroso DAST® como agente fluorante y el uso del altamente corrosivo ácido fluorhídrico son las desventajas principales de este procedimiento descrito en el documento WO 2004/052912.

20



De este modo, los procedimientos de la técnica anterior descritos anteriormente para la síntesis de propionato de fluticasona I adolecen de varias limitaciones con respecto a los parámetros del procedimiento, rendimientos, pureza y calidad, así como serios asuntos medioambientales debido al uso de halofluorometanos. A la vista de estos inconvenientes, se necesita un procedimiento mejorado para la preparación de propionato de fluticasona I, que aborde las limitaciones asociadas a los procedimientos de la técnica anterior.

Además, los derivados de tioalquilo II son muy sensibles a la dimerización oxidante así como de radicales libres a temperaturas de más de 60°C y por calentamiento prolongado. Los presentes inventores convirtieron el éster 6 de yodometilo, obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el documento US 4335121, en propionato de fluticasona I. Incluso después de numerosos intentos se encontró que la calidad requerida del propionato de fluticasona I no se podía obtener, a menos que el éster 6 de yodometilo se purificase hasta un cierto nivel antes de su conversión en propionato de fluticasona I. Por consiguiente, la purificación del éster 6 de yodometilo era esencial para obtener propionato de fluticasona I de la calidad requerida. Sin embargo, la purificación de este intermedio clave, es decir, éster 6 de yodometilo, no está descrita en ninguna bibliografía, y en particular no en el documento US 4335121.

Además, el éster 6 de yodometilo, las impurezas dímeras, y otras impurezas no polares relacionadas tienen pobre solubilidad en disolventes polares así como no polares y por lo tanto la purificación del éster 6 de yodometilo por cristalización o separación cromatográfica se vuelve tediosa y no económica. La pobre solubilidad del éster 6 de yodometilo, las impurezas dímeras y otras impurezas no polares relacionadas también entorpece la siguiente etapa, la síntesis de propionato de fluticasona I, en la que se requieren múltiples cristalizaciones así como purificaciones cromatográficas para conseguir los límites de la farmacopea de estas impurezas (0,3-0,4%).

A la vista de estos problemas, se necesita también desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación y purificación de los intermedios claves, derivados de tioalquilo II, en la preparación de propionato de fluticasona I, que aborde las limitaciones asociadas a los procedimientos de la técnica anterior.

#### Objetivos de la invención

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de propionato de fluticasona I que sea conforme con las especificaciones de EP/USP (EP 5.0 o USP 29).

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una síntesis eficiente y conveniente de propionato de fluticasona I usando fluoruros mixtos solubles que dan como resultado la fluoración selectiva y controlada.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de propionato de fluticasona I, que sea conveniente para la producción a escala comercial y no incluya ninguna operación tediosa tal como la separación cromatográfica.

Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento respetuoso con el medio ambiente y económico para la preparación de propionato de fluticasona **I**, que comprende el uso de reactivos no peligrosos para la introducción de flúor.

5 El procedimiento de la presente invención puede proporcionar propionato de fluticasona **I** con bajos niveles de impurezas, particularmente impurezas dimeras.

Por ejemplo, el procedimiento de la presente invención puede proporcionar propionato de fluticasona **I** que comprende impurezas no polares, tales como impurezas dimeras **11** y **12**, en una cantidad menor que los límites de la farmacopea (EP 5.0 o USP 29).

10 El procedimiento de la presente invención puede proporcionar también propionato de fluticasona **I** para las especificaciones de EP/USP (EP 5.0 o USP 29).

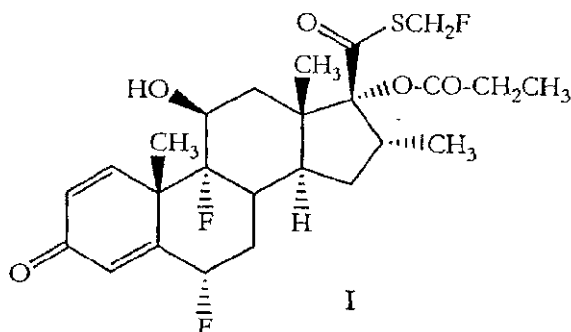
Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de intermedios de tioalquilo **II**, que se pueden usar en la preparación de propionato de fluticasona **I**, usando inhibidores de radicales y/o antioxidantes durante su preparación.

15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una metodología/método de purificación (cristalización en disolvente(s) apropiado(s)) para conseguir la calidad requerida de intermedios de tioalquilo **II**, cuando su procedimiento de preparación no da la calidad requerida en algunos casos.

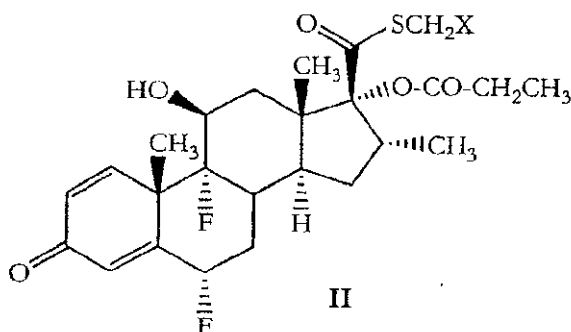
### Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento que usa fluoruros mixtos solubles para la fluoración selectiva y controlada para obtener propionato de fluticasona **I** de alta calidad.

20 El primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar S-fluorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato **I**.



que comprende usar fluoruros mixtos solubles para fluorar un compuesto **II**



en la que X es un grupo saliente.

25 El grupo saliente X puede ser, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo. Preferentemente, el grupo saliente X es un grupo bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo. Preferentemente, el grupo saliente X es yodo.

Tal como se usa aquí, la expresión "fluoruros mixtos solubles" quiere decir por lo menos dos fluoruros, que son solubles por lo menos hasta cierto punto en el disolvente de reacción usado. El disolvente de reacción puede ser un



disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar de, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y una combinación de acetato de etilo y acetonitrilo, benzonitrilo o propionitrilo. Preferentemente, el disolvente orgánico comprende o es acetonitrilo.

5 Los fluoruros mixtos solubles se pueden seleccionar de, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de calcio, fluoruro de plata, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST®), y hexafluoropropildietilamina (MEC-81®). Preferentemente, los fluoruros mixtos solubles se seleccionan de fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de calcio, y fluoruro de plata.

10 En una realización preferida de la presente invención, los fluoruros mixtos solubles comprenden fluoruro de plata y por lo menos otro fluoruro. Preferentemente, los fluoruros mixtos solubles comprenden o son fluoruro de plata y fluoruro de calcio.

15 Los fluoruros mixtos solubles pueden ser una disolución de fluoruros mixtos solubles en un disolvente orgánico. Preferentemente, los fluoruros mixtos solubles son una disolución de fluoruro de plata y fluoruro de calcio en un disolvente orgánico. Preferentemente, la disolución de fluoruros mixtos solubles se prepara calentando los fluoruros mixtos solubles en el disolvente orgánico a una temperatura de 25-29°C, preferentemente a una temperatura de 50-95°C, preferentemente a alrededor de la temperatura de reflujo del disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar de, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y una combinación de acetato de etilo y acetonitrilo, benzonitrilo o propionitrilo. Preferentemente, el disolvente orgánico comprende o es acetonitrilo.

20 Preferentemente, el uso de los fluoruros mixtos solubles da como resultado la fluoración selectiva y controlada del grupo -CO-SCH<sub>2</sub>X del compuesto II.

El procedimiento del primer aspecto de la presente invención puede comprender adicionalmente la etapa de cristalizar el compuesto I en un alcohol, tal como etanol o metanol, preferentemente metanol.

25 Preferentemente, el compuesto I obtenido comprende menos de 0,4% de impurezas dimeras no polares 11 y 12, preferentemente menos de 0,3%, preferentemente menos de 0,2%, preferentemente menos de 0,1%. Preferentemente, el compuesto I obtenido comprende menos de 0,2% de impurezas dimeras no polares 11 y 12 cada una, preferentemente menos de 0,1% cada una.

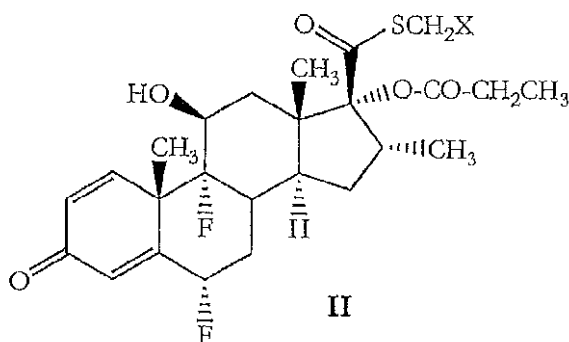
Preferentemente, la pureza HPLC del compuesto I obtenido es mayor de 97%, preferentemente mayor de 98%, preferentemente mayor de 99%, preferentemente mayor de 99,5%, preferentemente mayor de 99,7%.

30 Preferentemente, el rendimiento del compuesto I obtenido es mayor de 60%, preferentemente mayor de 70%, preferentemente mayor de 75%, preferentemente mayor de 80%, preferentemente mayor de 85%.

El S-fluorometil-6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioato I, cuando se obtiene por un procedimiento del primer aspecto de la presente invención, puede tener una pureza mayor de 99%, preferentemente mayor de 99,5%, preferentemente mayor de 99,7%.

35 Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para purificar un intermedio de tioalquilo II por cristalización usando disolventes no polares y polares para controlar la cantidad de dímero no polar e impurezas oxidantes.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de purificación de un compuesto II



40 en la que X es un grupo saliente, que comprende cristalizar el compuesto II usando un sistema disolvente que comprende un disolvente polar y uno no polar.

El grupo saliente X puede ser, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo

(tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo. Preferentemente, el grupo saliente X preferido es yodo o bromo, más preferentemente yodo.

5 Tal como se usa aquí, disolventes "no polares" incluyen, pero no están limitados a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetona, THF, dimetilformamida, y dimetilacetamida. Tal como se usa aquí, disolventes "polares" incluyen, pero no están limitados a, ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, y metanol. El sistema disolvente no polar/polar puede comprender, por ejemplo, acetato de metilo/ácido fórmico, acetato de metilo/ácido acético, acetato de etilo/ácido acético, acetato de isopropilo/ácido acético, acetato de butilo/ácido acético, acetato de etilo/ácido propiónico, o acetato de etilo/ácido butírico. Preferentemente, el sistema disolvente comprende acetato de etilo y ácido acético, preferentemente en una relación de acetato de etilo:ácido acético de alrededor de 1:2.

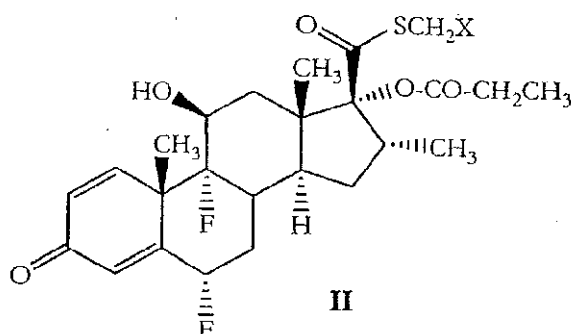
10 Preferentemente, el compuesto II obtenido comprende menos de 0,4% de impurezas dímeras no polares 11 y 12, preferentemente menos de 0,3%, preferentemente menos de 0,2%, preferentemente menos de 0,1%. Preferentemente, el compuesto II obtenido comprende menos de 0,2% de impurezas dímeras no polares 11 y 12 cada una, preferentemente menos de 0,1% cada una.

15 Preferentemente, la pureza HPLC del compuesto II obtenido es mayor de 95%, preferentemente mayor de 97%, preferentemente mayor de 98%, preferentemente mayor de 99%, preferentemente mayor de 99,5%.

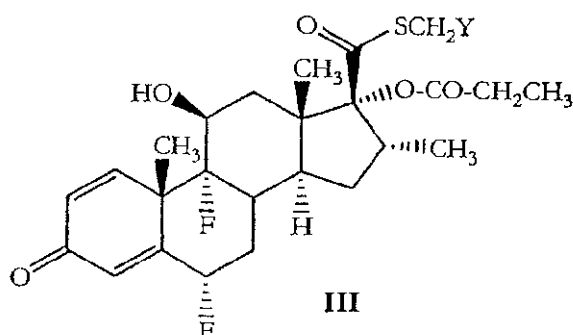
Preferentemente, el rendimiento del compuesto II obtenido es mayor de 60%, preferentemente mayor de 70%, preferentemente mayor de 80%, preferentemente mayor de 85%, preferentemente mayor de 90%.

20 Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un intermedio de tioalquilo II, que comprende convertir el intermedio de tioalquilo III en el intermedio de tioalquilo II en presencia de un inhibidor de radicales y/o un antioxidante para controlar la cantidad de impurezas dímeras no polares y oxidantes.

El tercer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto II



en la que X es un grupo saliente, que comprende convertir un compuesto III



25 en la que Y es otro grupo saliente, en el compuesto II en presencia de un inhibidor de radicales o un antioxidante o ambos.

El grupo saliente X puede ser, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo. Preferentemente, el grupo saliente X es yodo o bromo, preferentemente yodo.

30 El grupo saliente Y puede ser, por ejemplo, un grupo cloro, bromo o hidroxilo. Preferentemente, el grupo saliente Y es cloro.

Los grupos salientes X e Y no son iguales. Preferentemente, si Y es cloro, entonces X es bromo o yodo, preferentemente yodo. Preferentemente, si Y es bromo, entonces X es yodo. Preferentemente, si Y es un grupo hidroxilo, entonces X es un grupo sulfonilo o acetilo.

- 5 El inhibidor de radicales se puede seleccionar de, por ejemplo, metilhidroquinona, bis(4-metoxi-3-terc-butil-5-metilfenil)sulfuro, ciclohexeno, L-cisteína, N,N-dimetilglicina, ácido sórbico e hidroquinona. Preferentemente, el inhibidor de radicales es hidroquinona.

El antioxidante se puede seleccionar de, por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

- 10 Preferentemente, la conversión se lleva a cabo en presencia de hidroquinona e hidroxitolueno butilado.

Preferentemente, el compuesto II obtenido comprende menos de 0,5% de impurezas dímeras no polares 11 y 12, preferentemente menos de 0,4%, preferentemente menos de 0,3%. Preferentemente, el compuesto II obtenido comprende menos de 0,3% de impurezas dímeras no polares 11 y 12 cada una, preferentemente menos de 0,2% cada una.

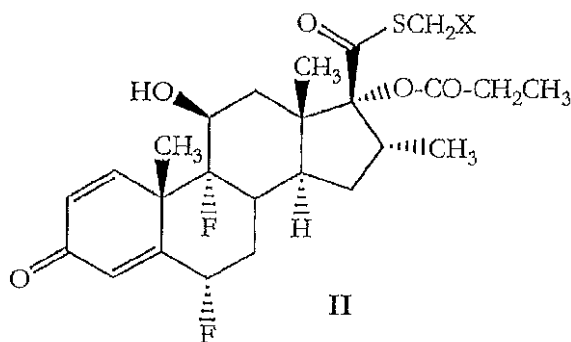
- 15 Preferentemente, la pureza HPLC del compuesto II obtenido es mayor de 95%, preferentemente mayor de 97%, preferentemente mayor de 96%, preferentemente mayor de 97%.

Preferentemente, el rendimiento del compuesto II obtenido es mayor de 60%, preferentemente mayor de 70%, preferentemente mayor de 80%, preferentemente mayor de 85%, preferentemente mayor de 90%.

- 20 Preferentemente, el compuesto II, obtenido por un procedimiento de preparación según el tercer aspecto de la presente invención, se purifica adicionalmente por medio de un procedimiento de purificación según el tercer aspecto de la presente invención.

Preferentemente, el compuesto II, obtenido por un procedimiento de preparación según el tercer aspecto de la presente invención y/o por un procedimiento de purificación según el tercer aspecto de la presente invención, se convierte adicionalmente en el compuesto I, por un procedimiento según el primer aspecto de la presente invención.

- 25 Los procedimientos de la presente invención pueden proporcionar un compuesto II



en la que X es un grupo saliente, que tiene una pureza por HPLC de más de 95%, preferentemente mayor de 97%, preferentemente mayor de 98%, preferentemente mayor de 99%, preferentemente mayor de 99,5%.

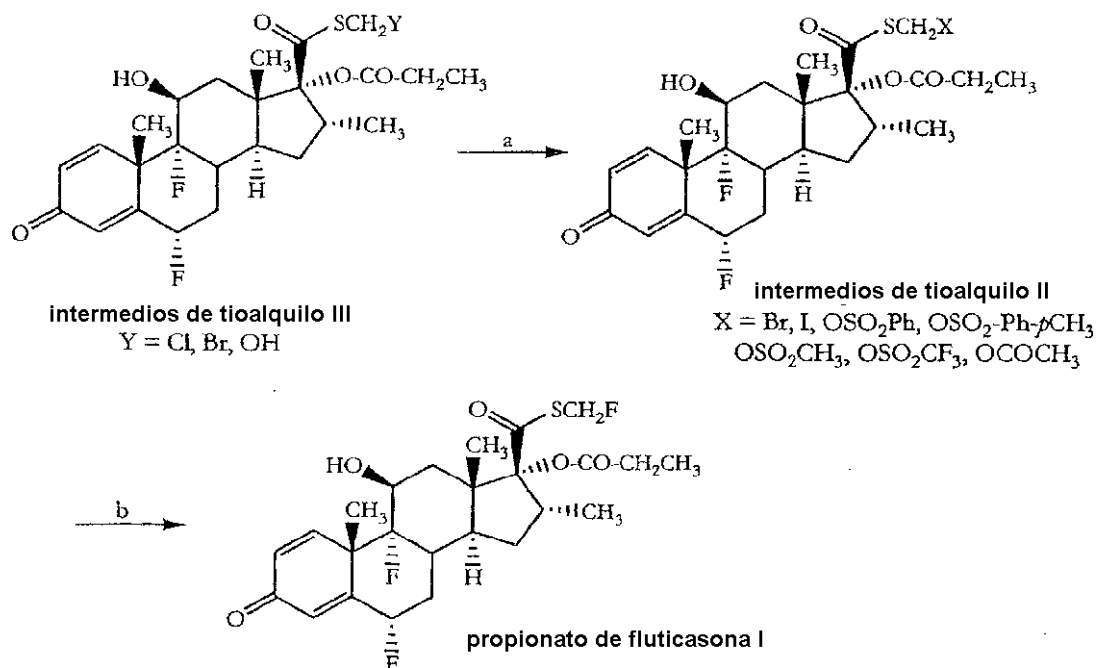
- 30 El grupo saliente X puede ser, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo. Preferentemente, el grupo saliente X es yodo o bromo, preferentemente yodo.

Cualquiera de los procedimientos de la presente invención se puede llevar a cabo a una escala industrial, por ejemplo, para fabricar el compuesto I o compuesto II en lotes de 50 g, 100 g, 500 g, 1 Kg, 5 kg, 10 kg, 50 kg, 100 kg o más.

- 35 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de propionato de fluticasona I que cumple los límites de la farmacopea (EP 5.0 o USP 29). Los presentes inventores han encontrado varias mejoras del procedimiento, que se pueden implementar separada o simultáneamente, que incrementan la pureza del propionato de fluticasona I comparados con los procedimientos de preparación de la técnica anterior. Las mejoras se refieren a las siguientes dos etapas de preparación (a) y (b):

- 40



Etapa (a): conversión de intermedios de tioalquilo III en intermedios de tioalquilo II

Según la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación y purificación de intermedios de tioalquilo II, útiles en la síntesis de tioatos 17 $\beta$ -carboxílicos esteroideos tales como propionato de fluticasona I. En una realización preferida, el procedimiento comprende el uso de un inhibidor de radicales y/o un antioxidante. En otra realización preferida, el procedimiento comprende el uso de un nuevo y selectivo sistema disolvente para cristalización.

Se requiere propionato de fluticasona I de muy alta calidad porque este compuesto se administra usualmente en preparaciones de forma especial de dosificación, tales como inhalador de polvo seco/formulaciones de dosis medida.

Los compuestos de tioalquilo II son un intermedio clave para la síntesis de propionato de fluticasona I. Los compuestos de tioalquilo II puros se deben usar en la síntesis de propionato de fluticasona I, porque las impurezas polares y no polares, que están presentes de las etapas sintéticas anteriores, son difíciles de retirar del propionato de fluticasona I, incluso por cristalizaciones múltiples y cromatografía en columna.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el uso de inhibidores de radicales y/o antioxidantes controla la formación de impurezas dímeras no polares, incluso cuando la reacción de intercambio de la etapa (a), por ejemplo, la conversión de cloro a bromo, se extendió adicionalmente hasta el final para evitar la subsecuente presencia de trazas de intermedio de tioalquilo III en propionato de fluticasona I. Además, el uso de estos aditivos permitió la prolongación del tiempo de reacción sin ningún efecto adverso sobre la calidad del intermedio de tioalquilo II.

Se ha encontrado también ahora que la purificación de compuestos de tioalquilo II, usando un nuevo y selectivo sistema disolvente, se puede usar para controlar todas las impurezas en general y las impurezas dímeras no polares en particular, previamente a la reacción de intercambio de flúor (b) para obtener propionato de fluticasona I, de alta pureza.

Se encontró que el procedimiento de la presente invención siempre proporciona compuestos de tioalquilo II con un contenido de impureza dímera de menos de 0,10%, mientras que los procedimientos de la técnica anterior dieron compuestos de tioalquilo II y propionato de fluticasona I que contienen tanto como 2,0% (típicamente de 0,10% a 1,5%) de impurezas dímeras junto con otras impurezas no polares. El propionato de fluticasona I, preparado usando los compuestos de tioalquilo II preparados usando el procedimiento de la presente invención, se encontró siempre que tenía la calidad requerida para las especificaciones de EP 5.0 y USP 29.

Los intermedios clave, compuestos de tioalquilo II, se prepararon a partir de flumetasona siguiendo la química descrita por Finklestein (Journal of Medicinal Chemistry, 1994, vol 37, no. 22, páginas 3717ff).

#### Conversión de éster 5 de clorometilo en éster 6 de yodometilo

Los esfuerzos iniciales para sintetizar éster 6 de yodometilo estaban basados en las condiciones de Finklestein (Journal of Medicinal Chemistry, 1994, vol 37, no. 22, páginas 3717ff), es decir, yoduro de sodio en acetona seca. El

éster **5** de clorometilo se hizo reaccionar con yoduro de sodio (4,0 eq) en acetona (20 vol) a 55-60°C durante 5,5 a 25 horas. Se observó que la reacción era inicialmente rápida, estando completado ~75% de conversión en las primeras 3 horas. Después de 3 horas, la reacción se volvió muy lenta, y se comenzó a acumular una impureza no polar (que se confirmó que era una impureza dímera por comparación del RRT en el análisis por HPLC usando el método descrito en EP 5.0). Para cuando la cantidad de éster **5** de clorometilo de partida se había reducido por debajo del 5% (% de área por HPLC), la cantidad de impureza dímera no polar se había incrementado hasta alrededor de ~2-4% (% de área por HPLC).

Los dos problemas básicos asociados a esta conversión fueron:

- La conversión no era completa incluso después de la continuación prolongada de la reacción a 60°C.
- La generación simultánea de la impureza dímera no polar.

Ni un cambio de disolvente (dimetilacetamida en lugar de acetona), ni un cambio de modo de adición (adición por lotes de éster **5** de clorometilo), ni un uso de diferentes activadores (ácidos de Lewis tales como ZnCl<sub>2</sub> y ZnBr<sub>2</sub>), ni un uso de diferentes agentes de yodación (LiI, KI y yodo), ni un uso de varias condiciones de temperatura (de 25°C a 65°C) proporcionó ningún resultado prometedor con respecto a una reducción de la duración de la reacción o una reducción de la formación de impureza no polar.

Fue sorprendente que cuando se consiguió la conversión en presencia de un inhibidor de radicales con un antioxidante, se podría controlar y minimizar la formación de impurezas oxidantes así como impurezas dímeras no polares.

Se examinaron para ver su eficiencia varios inhibidores de radicales, tales como metilhidroquinona, bis(4-metoxi-3-terc-butil-5-metil-fenil)sulfuro, ciclohexeno, L-cisteína, N,N-dimetilglicina, ácido sórbico, e hidroquinona. Además, se comprobaron varios antioxidantes, tales como ácido ascórbico, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado para el control efectivo de la degradación oxidante. Se realizó un estudio sistemático para identificar el mejor inhibidor de radicales o el mejor antioxidante o la mejor combinación de estos dos.

Se encontró que de las distintas combinaciones, hidroquinona como inhibidor de radicales e hidroxitolueno butilado (BHT) como antioxidante exhibía el mejor y más consistente control de la impureza dímera no polar. Sin desear estar vinculados a la teoría, se cree que esto es debido a la captura del radical responsable de la dimerización y a minimizar la dimerización oxidante.

El uso de hidroquinona e hidroxitolueno butilado dio buena reproducibilidad y consistencia con respecto al control sobre la impureza dímera no polar hasta una escala de 50 g. La cantidad de impureza dímera no polar no era más del 0,5% (anteriormente esta impureza era hasta 36%). Los resultados del estudio de inhibidores de radicales y antioxidantes se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Exp. No.	Condiciones de reacción	% de rendimiento (peso/peso)	Pureza HPLC (% de área) de éster <b>6</b> de yodometilo e impureza no polar
Exp.1	Acetona seca (20 vol), NaI (4,0 eq), éster <b>5</b> de clorometilo, BHT, hidroquinona, 60-62°C, 48 horas, NaHCO <sub>3</sub> acuoso (5% peso/peso)	70	Éster <b>6</b> : 97,12 Impureza no polar: 0,52
Exp. 2	Las mismas que anteriormente	75	Éster <b>6</b> : 96,91 Impureza no polar: 0,44
Exp. 3	Las mismas que anteriormente	81	Éster <b>6</b> : 97,01 Impureza no polar: 0,12
Exp. 4	Las mismas que anteriormente	76	Éster <b>6</b> : 96,87 Impureza no polar: 0,23
Exp. 5	Las mismas que anteriormente	85	Éster <b>6</b> : 96,90 Impureza no polar: 0,47
Exp. 6	Las mismas que anteriormente	81	Éster <b>6</b> : 97,01 Impureza no polar: 0,12

Por consiguiente, la presencia de un inhibidor de radicales con un antioxidante puede conducir con éxito la conversión de compuestos **III** de tialquilo a compuestos **II** de tialquilo hasta la finalización con pureza mejorada y

mínima formación de impurezas no polares.

#### Purificación de éster 6 de yodometilo

5 El uso de un inhibidor de radicales (tal como hidroquinona) y un antioxidante (tal como BHT) controla la formación de la impureza dímera no polar significativamente y la reduce por debajo de 0,5%. Además, se encontró sorprendentemente que hubo también un incremento de la pureza de los compuestos II de tioalquilo a más de 95% (HPLC).

10 También se observó que esta impureza dímera no polar, que era la manifestación del acoplamiento oxidante/radical, se incrementó (hasta 1,0%) durante la conversión de compuestos II de tioalquilo a propionato de fluticasona I usando fluoruro de plata. Se cree que algo del óxido de plata generado durante el transcurso de la reacción puede ser responsable de este incremento de la impureza dímera no polar.

Para cumplir los exigentes límites para las impurezas dímeras no polares 11 y 12 (no más de 0,2%), se desarrolló una metodología de purificación para controlar estas impurezas dentro del nivel aceptable incluso después de la conversión a propionato de fluticasona I.

15 La pobre solubilidad de los compuestos de tioalquilo II en la mayoría de disolventes polares así como no polares, como acetona, DMAc, DMF, ciclohexano, tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo, etc., incluso a temperaturas más altas de 65-110°C y en más altas proporciones de disolvente (hasta 100 volúmenes de disolvente) hizo la tarea de purificación incluso **más** complicada.

Se encontró que la metodología de cristalización era el método más apropiado para la purificación, debido a limitaciones intrínsecas de la purificación cromatográfica con respecto a la fabricación ampliada y comercial

20 Se descubrió para la purificación un nuevo sistema de cristalización que comprende ácido acético y acetato de etilo (20:10 v/v). La cristalización de compuestos II de tioalquilo usando ácido acético y acetato de etilo (20:10 v/v) a 80-85°C redujo sorprendentemente la cantidad de impureza no polar a menos de 0,10% consistentemente con un rendimiento de 80-85% peso/peso. Además, la mayor parte de las otras impurezas conocidas/desconocidas se redujeron a ~0,15%.

25 Los compuestos II de tioalquilo, purificados con este nuevo sistema disolvente, dieron propionato de fluticasona I de acuerdo con las exigentes especificaciones de la EP/USP.

Además, el sistema disolvente poco común de ácido acético/acetato de etilo usado para la purificación de compuestos II también ayudó a conseguir el requerido perfil de impurezas para propionato de fluticasona I a mayor escala consistentemente, especialmente con respecto a la impureza dímera no polar.

30 Se encontró adicionalmente que el procedimiento de la presente invención es insensible a la escala, es decir, reproducible a una escala mayor y conveniente para la fabricación comercial.

La tabla 2 ilustra los resultados.

**Tabla 2**

Exp. No.	Condiciones de reacción	% de rendimiento (peso/peso)	Pureza HPLC (% de área) de éster 6 de yodometilo e impureza no polar
Exp.1	Ácido acético (20 vol) y acetato de etilo (10 vol) a 80-85°C, enfriamiento a 0-5°C, 1 hora.	81	Éster 6 : 99,12 Impureza no polar: 0,04
Exp. 2	Las mismas que anteriormente	81	Éster 6 : 99,56 Impureza no polar: 0,06
Exp. 3	Las mismas que anteriormente	82	Éster 6 : 99,01 Impureza no polar: 0,07
Exp. 4	Las mismas que anteriormente	88	Éster 6 : 98,99 Impureza no polar: 0,05
Exp. 5	Las mismas que anteriormente	87,5	Éster 6 : 99,19 Impureza no polar: 0,06

Etapa (b): conversión de intermedios de tioalquilo II a propionato de fluticasona I

35 La síntesis de la presente invención de tioatos 17 $\beta$ -carboxílicos esteroideos, tales como propionato de fluticasona I,

5 incluye una nueva combinación de fluoruros mixtos apropiados, que introducen flúor desplazando un grupo saliente apropiado, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetato. El uso de fluoruros mixtos solubles y condiciones experimentales seleccionadas controla estrictamente la formación de impurezas polares así como no polares asociadas a los procedimientos descritos en la técnica anterior. La reacción de la presente invención se puede realizar en disolventes como acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y combinaciones de acetato de etilo y acetonitrilo, benzonitrilo o propionitrilo. El disolvente acetonitrilo dio los mejores resultados con respecto a la conversión y perfil de impurezas.

10 Se encontró sorprendentemente que debido a estas mejoras se obtuvo propionato de fluticasona I de muy alta calidad y con muy buen rendimiento (más de 80%), que se requiere muchísimo porque el propionato de fluticasona I se administra usualmente en preparaciones de forma de dosificación especial, tal como inhalador de polvo seco/formulaciones de dosis medida etc. Además de estas ventajas, el procedimiento de la presente invención usa agentes fluorados no peligrosos y que no dañan el medio ambiente y ofrece ventajas de coste, dado que elimina el uso de halofluorometanos y de purificación cromatográfica, haciendo por ello el procedimiento respetuoso con el medio ambiente y económico.

15 El procedimiento de la presente invención tiene las siguientes características preferidas:

- Se usa para la fluoración selectiva una mezcla de fluoruros solubles, por ejemplo, una mezcla de fluoruro de plata y fluoruro de calcio.
- Una disolución de fluoruros mixtos, por ejemplo, en acetonitrilo, proporciona la cantidad estequiométrica de fluoruro requerida para la conversión completa y evita otras reacciones de fluoración competitivas.
- La naturaleza homogénea de la reacción ayuda a conseguir un rendimiento consistente y reproducible y la pureza del producto.
- Los desechos mínimos de fluoruros mixtos se pueden recuperar fácilmente y destruir para los propósitos de la corriente de desecho.
- El uso de fluoruro estequiométrico permite procedimientos de tratamiento convenientes y fáciles métodos de aislamiento sin la necesidad de ninguna purificación cromatográfica.

25 La aplicación del procedimiento descrito en J. Med. Chem., 1994, vol 37, no. 22, página 3717ff, es decir, tratamiento con fluoruro de plata, dio propionato de fluticasona I de pobre calidad (65-70% de pureza HPLC siguiendo el método de análisis de la EP/USP) y con mísero rendimiento (~40% molar). El uso de diferentes reactivos de fluoración, tales como TBAF y SbF<sub>5</sub> tampoco dio buenos resultados.

30 Sorprendentemente, se encontró que había una mejora significativa de calidad, cuando se usó una mezcla de fluoruros (fluoruro de plata adsorbido en fluoruro de calcio) para la fluoración selectiva. Por ejemplo, la pureza HPLC se mejoró hasta 88-93%, desde 60-65% obtenido en los experimentos anteriores.

35 Incluso más sorprendentemente, se encontró que cuando una disolución de fluoruro de plata se usó como reactivo de fluoración, la pureza HPLC se mejoró adicionalmente hasta 94%.

Las dos modificaciones anteriores, es decir, el uso de fluoruros mixtos y el uso de fluoruro de plata en una disolución, independientemente dio como resultado una mejora significativa de la calidad del propionato de fluticasona I. Ciertamente, cuando se combinaron estas dos modificaciones, la pureza HPLC del propionato de fluticasona I se incrementó hasta más de 98-99%.

40 Esta combinación resultó ser muy efectiva para controlar la formación de impurezas durante la reacción así como ser muy selectiva en la fluoración en C-17 que tiene un halógeno (yodo). En la purificación adicional (cristalización en disolventes alcohólicos), el procedimiento de la presente invención dio como resultado propionato de fluticasona I acorde con la especificación de la EP así como de la USP con buen rendimiento.

45 Los resultados de varias modificaciones experimentales con respecto a la calidad y rendimiento de propionato de fluticasona I se resumen a continuación:

1. El uso de diferentes disolventes, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y combinaciones de acetato de etilo y acetonitrilo, benzonitrilo o propionitrilo, y el modo de adición de fluoruro de plata dio propionato de fluticasona I con rendimiento de 50% molar y con pureza HPLC que varía de 64-75%.
- 50 2. Cambiar el procedimiento de tratamiento y optimizar el volumen del disolvente (acetonitrilo) mejoró la pureza HPLC de propionato de fluticasona I hasta 82-85%.
3. El uso de fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, y fluoruro de tetrabutamonio no disueltos no dio la requerida calidad de propionato de fluticasona I comparado con fluoruro de plata o una

combinación de fluoruro de calcio y fluoruro de plata.

4. El uso de una combinación de fluoruros, es decir, fluoruro de calcio y fluoruro de plata, con acetonitrilo como disolvente dio los mejores resultados para la reacción de fluoración.

#### Experimentos preliminares – efecto de la disolución de fluoruro de plata

- 5 El uso de compuesto **6** de yodo y una disolución de fluoruro de plata dio muy buena pureza HPLC (94% HPLC) y un perfil de impurezas deseado. La principal desventaja del uso de una disolución de fluoruro de plata fue la prolongada duración de la reacción (75 horas) y el hecho de que quedaban trazas de compuesto **6** como material de partida sin reaccionar. El compuesto **6** era difícil de retirar subsecuentemente.

**Tabla 3**

Exp. No.	Condiciones de reacción	% de rendimiento (peso/peso)	Pureza HPLC (% de área) de propionato de fluticasona I
Exp.1	Disolución de fluoruro de plata (15,0 eq), a 0-5°C, más de 75 horas, sin destilación de acetonitrilo.	40	90,78
Exp. 2	Las mismas que anteriormente	40	90,10
Exp. 3	Las mismas que anteriormente	50	92,10
Exp. 4	Las mismas que anteriormente	40	94,12

- 10 Se observó la formación de algunas impurezas específicas desde el inicio de la reacción en todos los experimentos. Se concluyó por lo tanto que estas impurezas se deben controlar en la etapa inicial de la reacción, que es el desplazamiento del yodo u otro grupo saliente apropiado por flúor. Se decidió usar una disolución de fluoruros mixtos debido a la alentadora pureza obtenida en el experimento 4 en la Tabla 3, usando el procedimiento anterior.

- 15 Se examinaron con diferentes condiciones de reacción combinaciones de agentes de fluoración, tales como fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, fluoruro de tetrabutilamonio, y fluoruro de calcio con fluoruro de plata. Los resultados mostraron que la mejor combinación de agentes de fluoración era fluoruro de plata y fluoruro de calcio.

- 20 Se preparó una disolución de fluoruro de plata (2 eq) y fluoruro de calcio (4 eq) usando acetonitrilo como disolvente preferido a 25-90°C seguido de filtración para retirar las impurezas metálicas negras. La aplicación de la disolución anteriormente mencionada fue un punto de inflexión para la conversión específica de compuesto **6** en propionato de fluticasona I. La reacción era selectiva, aunque un poco lenta al principio, debido a la reactividad controlada del fluoruro mixto en forma soluble y debido a la naturaleza homogénea de la reacción. Después de 36 horas de agitación, la reacción se llevó hasta la terminación por la adición de unos 2 eq adicionales de fluoruro de plata y continuó la agitación durante 12 horas adicionales. La formación tanto de impurezas como de productos de oxidación se controló con éxito ya que las sales de plata se retiraron como anteriormente por filtración.

- 25 La modificación anterior dio muy buenos resultados. La pureza HPLC del propionato de fluticasona I en bruto se incrementó a más de 97-98% desde 88-93%, y el rendimiento se incremento a 55-60% desde 30-40% obtenido en las anteriores condiciones.

- 30 La calidad del producto obtenido usando las anteriores condiciones experimentales también cumplía los límites de la farmacopea, con solo una cristalización en disolvente alcohólico. Durante la cristalización se redujeron impurezas polares así como no polares hasta los niveles de aceptación por la farmacopea cuando se analizan en severas condiciones analíticas (EP/USP).

#### Ejemplo A

- 35 Se obtuvo una disolución de fluoruros mixtos calentando a reflujo fluoruro de plata (10 eq) y fluoruro de calcio (10,0 eq) en acetonitrilo a 90-95°C durante 4 horas, seguido de filtración. El compuesto **6** se cargó a de -10°C a -15°C en la disolución obtenida y la mezcla de reacción se agitó durante 36 horas a de 10 a -15°C. A continuación se añadió fluoruro de plata adicional (2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante unas 12 horas adicionales a de -10 a -15°C. Se aisló propionato de fluticasona I en bruto por tratamiento de extracción acuosa usando acetato de etilo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, HCl 2M y agua. La destilación del acetato de etilo, seguido de extracción con éter diisopropílico dio propionato de fluticasona I incoloro. Siguiendo este procedimiento, se obtuvo propionato de fluticasona I en bruto con más de 98% de pureza por HPLC consistentemente (tabla 4).



Tabla 4

Exp. No.	Condiciones de reacción	% rendimiento (peso/peso)	Pureza por HPLC (% de área) de propionato de fluticasona I en bruto
Exp.1	Filtrado en acetonitrilo de AgF (10,0 eq) y CaF <sub>2</sub> (10,0 eq), S-yodocompuesto <b>6</b> , agitación a de -10 a -15°C durante 36 horas, AgF (2,0 eq), agitación a de -10 a -15°C durante 12 horas adicionales	60	98,15
Exp. 2	Las mismas que anteriormente	60	90,30

## Ejemplo B

Propionato de fluticasona I obtenido del ejemplo anterior se cristalizó adicionalmente usando metanol (55 vol) a 60-65°C. La disolución transparente se trató con carbono activado y se filtró a continuación. Enfriando la disolución resultante a de 0 a -5°C para un aislamiento máximo, se aisló producto puro. Este se secó a presión reducida a 50-55°C. Esto dio propionato de fluticasona I con más de 99% de pureza HPLC y acorde con las especificaciones de la EP 5.0 y USP 29. Las impurezas dímeras no polares (impurezas H e I en la EP 5.0; impurezas D y E en la USP 29) estaban significativamente por debajo (~0,10%) del especificado límite de la farmacopea (0,2% en la EP 5.0, 0,3% en la USP), véase la Tabla 5.

Tabla 5

Exp. No.	Disolventes y condiciones de cristalización	% de rendimiento (peso/peso)	Pureza HPLC (% de área) de propionato de fluticasona I y RRT de impurezas con respecto a EP 5.0/USP 29
Exp. 1	Metanol (55 vol), reflujo a 60-65°C, carbono activado, enfriamiento a de 0 a -5°C.	71	Substancias relacionadas como para la EP 5.0 Propionato de fluticasona I: 99,52 Impureza C: 0,10 Impureza F: 0,15 Impureza G: 0,15 Substancias relacionadas como para la USP 29 Impureza C: 0,09 (límite: 0,20) Impureza E: 0,16 (límite: 0,20) Desconocida (Imp. F como para la EP): 0,10 (límite: 0,10) Pureza máxima: 99,56%
Exp. 2	Lo mismo que anteriormente	71	Substancias relacionadas como para la EP 5.0 Propionato de fluticasona I: 99,58 Impureza C: 0,09 Impureza F: 0,16 Impureza G: 0,17 Substancias relacionadas como para la USP 29 Impureza C: 0,10 (límite: 0,20) Impureza E: 0,03 (límite: 0,20) Desconocida (Imp. F como para la EP): 0,08 (límite: 0,10) Pureza máxima: 99,78%

## Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de éster **6** de yodometilo a partir de éster **5** de clorometilo

Se cargó yoduro de sodio (4,0 eq) a acetona (20 vol) con agitación. Se añadieron hidroxitolueno butilado (BHT) (1,0 eq) e hidroxiquinona (1,0 eq) a la suspensión agitada de yoduro de sodio a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió éster **5** de clorometilo (1,0 eq) a esta suspensión agitada y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas a 60-65°C. Después de la finalización de la reacción, se aisló el producto por destilación de acetona y precipitación añadiendo disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% peso/v. El éster **6** de yodometilo en bruto se filtró, se lavó con agua (3x 10 vol) y se secó a presión reducida (~100 mm de Hg) a 55-60°C durante 4

horas. Rendimiento: 75-85% peso/peso. Pureza HPLC: 96-97%.

Ejemplo 2: purificación de éster 6 de yodometilo

5 El éster 6 de yodometilo en bruto del ejemplo 1 anterior se disolvió en un sistema disolvente de ácido acético (20 vol) y acetato de etilo (10 vol) a 85°C, a continuación se enfrió gradualmente a 25-30°C y a continuación a 0-5°C y se agitó adicionalmente durante 1 hora. El producto cristalino blancuzco separado, éster 6 de yodometilo, se filtró, lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (10 vol) y se secó a presión reducida (~100 mm de Hg) a 55-60°C durante 4 horas. Rendimiento: 75-85% peso/peso. Pureza HPLC: más de 99%.

Ejemplo 3: conversión de éster 6 de yodometilo purificado en propionato de fluticasona I

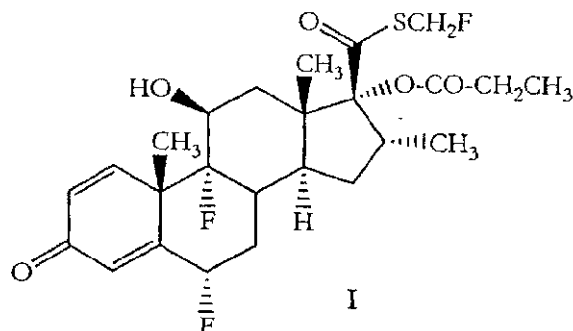
10 Se obtuvo una disolución de fluoruros mixtos calentando a reflujo fluoruro de plata (10,0 eq) y fluoruro de calcio (10,0 eq) en acetonitrilo a 90-95°C durante 4 horas. El éster 6 de yodometilo purificado del ejemplo 2 se cargó en la disolución de fluoruros mixtos a de -10 a -15°C y se agitó durante 48 horas. Se aisló propionato de fluticasona I en bruto por tratamiento extractivo acuoso usando acetato de etilo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, HCl 2M y agua. La destilación de acetato de etilo, seguido de extracción con éter diisopropílico dio propionato de fluticasona I incoloro, que se secó a presión reducida (~100 mm de Hg) a 55-60°C durante 4 horas. Rendimiento: 75-85% peso/peso. Pureza HPLC: más de  
15 ~97%.

Ejemplo 4: purificación de propionato de fluticasona I

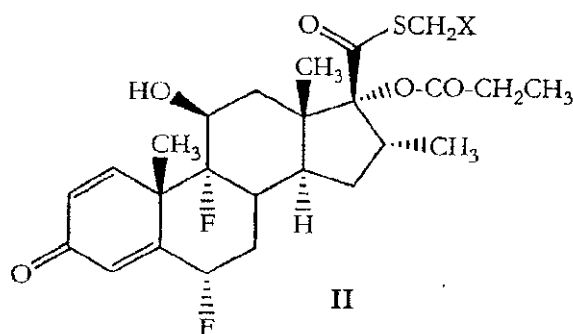
20 Se cristalizó propionato de fluticasona I en bruto del ejemplo 3 usando metanol (55 vol) a 60-65°C. La disolución transparente se trató con carbono activado y a continuación se filtró. La disolución resultante se enfrió a de 0 a -5°C y se aisló producto en bruto, que se secó a presión reducida a 50-55°C. Rendimiento: 70-75% peso/peso. Pureza HPLC: véase Tabla 5. El propionato de fluticasona I obtenido de este modo era siempre consistente con las especificaciones de la EP 5.0 y USP 29.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar S-fluorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiato I.



que comprende usar fluoruros mixtos solubles para fluorar un compuesto II



5 en la que X es un grupo saliente.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo saliente X es:

(a) un grupo cloro, bromo, yodo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (tosilo), metilsulfonilo (mesilo), trifluorometanosulfonilo (triflato), o acetilo; y/o

(b) yodo.

10 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que los fluoruros mixtos solubles:

(a) se seleccionan de fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de calcio, fluoruro de plata, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST®), y hexafluoropropildietilamina (MEC-81®); y/o

15 (b) se seleccionan de fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de antimonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de calcio, y fluoruro de plata; y/o

(c) comprenden fluoruro de plata y por lo menos otro fluoruro; y/o

(d) comprenden o son fluoruro de plata y fluoruro de calcio; y/o

(e) son una disolución de fluoruros mixtos solubles en un disolvente orgánico; y/o

20 (f) son una disolución de fluoruros mixtos solubles en un disolvente orgánico, y en el que la disolución de fluoruros mixtos solubles se prepara calentando los fluoruros mixtos solubles en el disolvente orgánico a una temperatura de 25-95°C; y/o

(g) son una disolución de fluoruro de plata y fluoruro de calcio en un disolvente orgánico; y/o

25 (h) son una disolución de fluoruro de plata y fluoruro de calcio en un disolvente orgánico, y en el que la disolución de fluoruros mixtos solubles se prepara calentando los fluoruros mixtos solubles en el disolvente orgánico a una temperatura de 25-95°C.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico:

(a) se selecciona de acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y una combinación de acetato de etilo y acetonitrilo, benzonitrilo o propionitrilo; y/o

(b) comprende o es acetonitrilo.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; en el que:

5 (a) el uso de los fluoruros mixtos solubles da como resultado la fluoración selectiva y controlada del grupo  $-CO-SCH_2X$  del compuesto **II**; y/o

(b) el procedimiento comprende adicionalmente la etapa de cristalizar el compuesto **I** en un alcohol.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

10 (a) el compuesto **I** obtenido comprende menos de 0,4% de impurezas dímeras 17,17'-(disulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **11** y 17,17'-(trisulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **12**; y/o

(b) la pureza HPLC del compuesto **I** obtenido es mayor de 97%, y/o

(c) el rendimiento del compuesto **I** obtenido es mayor de 60%.

15 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que previamente a la fluoración el compuesto **II** se cristaliza usando un sistema disolvente que comprende un disolvente polar y uno no polar.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el sistema disolvente comprende:

20 (a) acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, metanol, acetona, THF, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de metilo/ácido fórmico, acetato de metilo/ácido acético, acetato de etilo/ácido acético, acetato de isopropilo/ácido acético, acetato de butilo/ácido acético, acetato de etilo/ácido propiónico, o acetato de etilo/ácido butírico; y/o

(b) acetato de etilo y ácido acético.

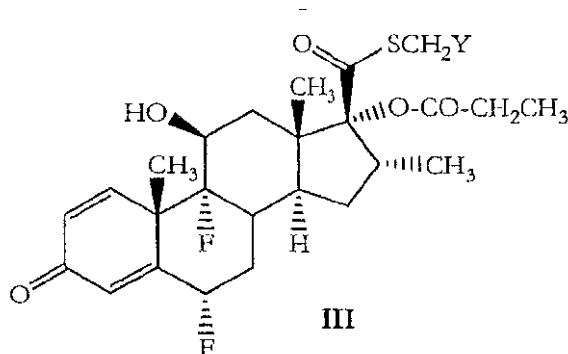
9. El procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en el que:

25 (a) el compuesto **II** obtenido comprende menos de 0,4% de impurezas dímeras 17,17'-(disulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **11** y 17,17'-(trisulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **12**; y/o

(b) la pureza HPLC del compuesto **II** obtenido es mayor de 95%, y/o

30 (c) el rendimiento del compuesto **II** obtenido es mayor de 60%.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que previamente a la fluoración el compuesto **II** se prepara convirtiendo un compuesto **III**



35 en el que Y es otro grupo saliente, en el compuesto **II** en presencia de un inhibidor de radicales o un antioxidante o ambos.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el grupo saliente Y es:

(a) un grupo cloro, bromo o hidroxilo; y/o

(b) cloro

12. El procedimiento de la reivindicación 10 u 11, en el que:

(a) el inhibidor de radicales se selecciona de metilhidroquinona, bis(4-metoxi-3-terc-butil-5-metil-fenil)sulfuro, ciclohexeno, L-cisteína, N,N-dimetilglicina, ácido sórbico e hidroquinona; y/o

5 (b) el inhibidor de radicales es hidroquinona; y/o

(c) el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado; y/o

(d) el antioxidante es hidroxitolueno butilado; y/o

(e) la conversión se lleva a cabo en presencia de hidroquinona e hidroxitolueno butilado.

10 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que:

(a) el compuesto **II** obtenido comprende menos de 0,5% de impurezas dimeras 17,17'-(disulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **11** y 17,17'-(trisulfanodiildicarbonil)bis(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -il)dipropionato **12**; y/o

15 (b) la pureza HPLC del compuesto **II** obtenido es mayor de 95%, y/o

(c) el rendimiento del compuesto **II** obtenido es mayor de 60%.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el compuesto **II** se purifica adicionalmente por un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.