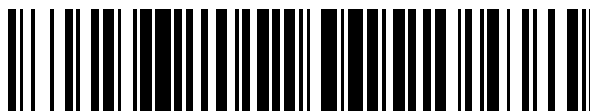


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 930**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
C07J 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2001 E 07101269 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 1775305**

54 Título: **Éster s-fluorometílico del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-17-alfa-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-androst-1,4-dien-17-carbotioico como agente antiinflamatorio**

30 Prioridad:

05.08.2000 GB 0019172
07.04.2001 GB 0108800

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB

72 Inventor/es:

BIGGADIKE, KEITH;
COOTE, STEVEN, JOHN y
NICE, ROSALYN, KAY

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 930 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

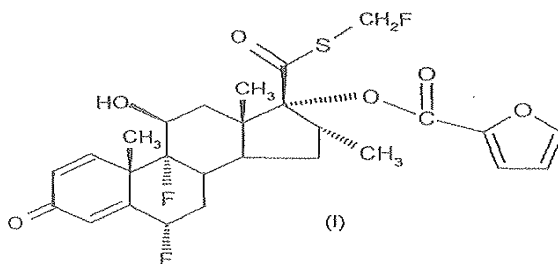
Éster s-fluorometílico del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-17-alfa-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-androst-1,4-dieno-17-carboxílico como agente antiinflamatorio

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un novedoso compuesto antiinflamatorio y antialérgico de la serie de androstano para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Se conocen glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias y se emplean ampliamente en el tratamiento de trastornos o enfermedades antiinflamatorias, como por ejemplo asma y rinitis. Por ejemplo, la patente de los EE.UU. 4335121 divulga el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androst-1,4-dieno-17 β -carboxílico (conocido por el nombre genérico de propionato de fluticasona) y derivados del mismo. El uso de glucocorticoides general, y especialmente en niños, se ha limitado en algunos aspectos debido a los efectos secundarios potenciales. Los efectos secundarios que se temen con glucocorticoides incluyen supresión del eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA), efectos sobre el crecimiento óseo en niños y sobre la densidad ósea en personas de avanzada edad, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides tienen también rutas de metabolismo complejas en las que la producción de metabolitos activos puede hacer que sean difíciles de entender la farmacodinámica y la farmacocinética de tales compuestos. Aunque los esteroides modernos son mucho más seguros que aquellos introducidos originalmente, permanece como objetivo de investigación producir nuevas moléculas que tengan excelentes propiedades antiinflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil atractivo de efectos secundarios, y con un régimen de tratamiento conveniente.

20 Los inventores han identificado actualmente un novedoso compuesto glucocorticoide que cumple de manera sustancial estos objetivos.

De modo que, según un aspecto de la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I)



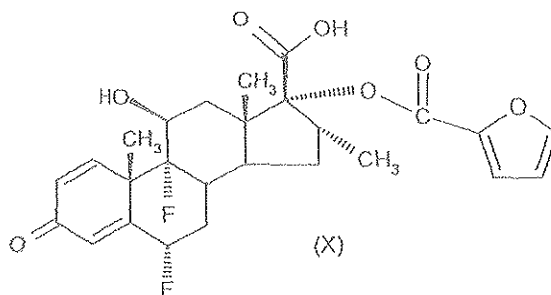
25 y solvatos fisiológicamente aceptables del mismo mezclado con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables, cuya formulación no es presurizada y está adaptada para ser administrado en forma de un polvo seco por vía tópica en el pulmón a través de la cavidad bucal.

El nombre químico del compuesto de fórmula (I) es éster S-fluorometílico 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 -carboxílico.

30 Las referencias de aquí en adelante al compuesto según la invención incluyen ambos, el compuesto de fórmula (I) y solvatos del mismo, en particular solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, en particular tras administración tópica, demostrado, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y provocar una respuesta a través de ese receptor. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

El compuesto (I) experimenta metabolismo hepático altamente eficiente dando el ácido 17- β carboxílico (X) como el único metabolito mayoritario en los sistemas *in vitro* de rata y humano. Este metabolito se ha sintetizado y se ha demostrado que es más de 1000 veces menos activo que el compuesto precursor en ensayos *in vitro* de glucocorticoides funcionales.



40

Este metabolismo hepático eficiente se refleja mediante datos *in vivo* en la rata, los cuales han demostrado aclaramiento plasmático a una velocidad próxima a la del flujo sanguíneo hepático y una biodisponibilidad oral de < 1%, consecuente con una primera etapa extensiva del metabolismo.

5 Los estudios *in vitro* de metabolismo en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) se metaboliza de un modo idéntico al propionato de fluticasona, pero esa conversión de (I) en el metabolito ácido inactivo se da aproximadamente 5 veces más rápida que con propionato de fluticasona. Se esperaría esta inactivación hepática tan eficiente a la hora de minimizar la exposición sistémica en el hombre, conduciendo a un perfil de seguridad mejorado.

10 Los esteroides inhalados se absorben también a través del pulmón, y esta ruta de absorción conlleva una contribución significativa a la exposición sistémica. Una absorción pulmonar reducida podría proporcionar por lo tanto un perfil de seguridad mejorado. Estudios con el compuesto de fórmula (I) han mostrado una exposición significativamente inferior al compuesto de fórmula (I) que con propionato de fluticasona después de administración de polvo seco en los pulmones de cerdos anestesiados.

15 Un perfil de seguridad mejorado se cree que permite que el compuesto de fórmula (I) demuestre los efectos antiinflamatorios deseados cuando se administra una vez al día. Se considera que una dosificación de una vez al día es significativamente más conveniente para pacientes que un régimen de dosificación de dos veces al día, que se emplea habitualmente para propionato de fluticasona.

20 Ejemplos de estados patológicos en los que el compuesto de la invención tiene utilidad incluyen afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones, como por ejemplo asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgeno), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis.

Los expertos en la materia apreciarán que la referencia al tratamiento en el presente documento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de afecciones establecidas.

25 Tal y como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de fórmula (I) son útiles en la medicina humana y animal, en particular como agente antiinflamatorio y antialérgico.

Se proporciona de este modo como otro aspecto de la invención las formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o animal, en particular en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, especialmente para tratamiento de una vez al día.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, especialmente para tratamiento de una vez al día.

Resultan de interés particular las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración una vez al día.

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

Según la invención las composiciones para administración tópica en el pulmón son composiciones a base de polvo seco.

40 Las composiciones a base de polvo seco para administración tópica en el pulmón pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina. Las formulaciones generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base para polvo adecuada como por ejemplo lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg y 10 mg del compuesto de fórmula (I). El envase de la formulación puede ser adecuado para administración en dosis unitaria o múltiples dosis. En el caso de administración en múltiples dosis, la formulación puede medirse previamente (por ejemplo como por Diskus, véase el documento GB 2242134, o por Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o medirse una vez se está usando (por ejemplo como por Turbuhaler, véase el documento EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira extensible formada a partir de una lámina base que tiene diversos orificios espaciados a lo largo de su longitud y una lámina superior sellada herméticamente pero despegable de la misma definiendo diversos contenedores, conteniendo cada contenedor dentro del mismo una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) combinado preferentemente con lactosa. Preferentemente, la tira es lo suficientemente flexible como para estar enrollada en un rollo. La lámina superior y la lámina base tendrán preferentemente partes terminales sobrantes que no están selladas la una con la otra, y al menos una de dichas partes terminales sobrantes se construye para estar unida a un medio devanador. 45 50 55 También, el sello hermético entre las láminas base y superior se extiende preferentemente sobre su total amplitud. La lámina superior puede despegarse preferentemente de la lámina base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina base.

60 La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que no son presurizadas y están adaptadas para administrarse en forma de polvo seco por vía tópica en el pulmón a través de la cavidad bucal (especialmente aquellas que están formuladas con un diluyente o vehículo como por ejemplo lactosa o almidón, del modo más especial lactosa).

Los medicamentos para administración por inhalación tienen convenientemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación dentro del sistema bronquial es habitualmente 1-10 µm,

preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño de partícula por encima de 20 μm resultan generalmente demasiado grandes a la hora de alcanzar las vías respiratorias pequeñas cuando se inhalan. Para lograr estos tamaños de partícula, las partículas del compuesto de fórmula (I), a medida que se producen, pueden reducirse en tamaño por medios convencionales, por ejemplo por micronización. La fracción deseada puede separarse por clasificación aérea o por tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, preparadas por ejemplo mediante un procedimiento que comprende mezclar en una cubeta de flujo continuo en presencia de radiación ultrasónica una solución que fluye de un compuesto de fórmula (I) como medicamento en un disolvente líquido con un antisolvente líquido que fluye para dicho medicamento (por ejemplo tal y como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB99/04368) o más, mediante un procedimiento que comprende admitir una corriente de solución de la sustancia en un disolvente líquido y una corriente de antisolvente líquido para dicha sustancia tangencialmente dentro de una cámara de mezcla cilíndrica que tiene un puerto de salida axial, de forma que, por lo tanto, dichas corrientes se mezclan íntimamente a través de la formación de un vórtice y, por lo tanto, se provoca la precipitación de partículas cristalinas de la sustancia (por ejemplo tal y como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB00/04327). Cuando se emplea un excipiente como por ejemplo lactosa, generalmente el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente como lactosa molida, en la que no más de un 85% de partículas de lactosa tendrán un DMM de 60-90 μm , y no menos de un 15% tendrá un DMM de menos de 15 μm .

Cuando resulte apropiado, las formulaciones de la invención pueden estar tamponadas por la adición de agentes tamponadores adecuados.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales según la invención depende del tipo exacto de formulación que se va a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo de un 0,001 a un 10% en peso. Sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones la proporción usada estará generalmente de manera ventajosa dentro del intervalo de un 0,005 a un 1%, y preferentemente de un 0,01 a un 0,5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflado la proporción usada estará habitualmente dentro del intervalo de un 0,1 a un 5%.

Sorprendentemente, el compuesto de fórmula (I) ha demostrado una propensión significativa a formar solvatos con disolventes orgánicos de uso común. Tales solvatos son esencialmente estequiométricos, así por ejemplo la relación de compuesto de fórmula (I) a disolvente está próxima a 1:1, por ejemplo según el análisis del solicitante se ha determinado que está en el intervalo de 0,95:1,05:1. Por ejemplo, se han preparado solvatos con disolventes como por ejemplo acetona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano (THF), *N*-metil-2-pirrolidona, isopropanol y metiletilcetona. Sin embargo, la solvatación del compuesto de fórmula (I) no es predecible ya que se ha encontrado que aunque forma un solvato con isopropanol no parece formar un solvato con etanol o metanol. Además no parece formar un solvato con 1,1,1,2-tetrafluoroetano, acetato de etilo, acetato de metilo, tolueno, metilisobutilcetona, (MIBC) o incluso agua. Sin embargo, debida a la toxicidad de muchos disolventes orgánicos ha sido necesario desarrollar condiciones especiales de procesamiento en etapa final (discutidas con posterioridad) con el fin de permitir que se produzca el compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada. De esta forma, según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada.

Sorprendentemente los inventores han descubierto que el compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada puede existir bajo una serie de formas polimórficas. Se han identificado de forma específica formas polimórficas que pueden ser distinguidas por medio de difracción de polvo por rayos X (XRPD, X-Ray Powder Diffraction), las cuales se han identificado como Forma 1, Forma 2 y Forma 3. La Forma 3 parece ser una modificación polimórfica menor inestable de la Forma 2. Hablando en general, las formas se caracterizan en sus perfiles de XRPD como sigue:

Forma 1: pico a aproximadamente 18,9 grados 2 Theta.

Forma 2: pico a aproximadamente 18,4 y 21,5 grados 2 Theta.

Forma 3: pico a aproximadamente 18,6 y 19,2 grados 2 Theta.

Dentro del intervalo 21-23 grados 2 Theta la Forma 3 muestra un único pico, mientras que la Forma 2 muestra un par de picos. Hay presente un pico a 7 grados 2 Theta en todos los casos, sin embargo está presente a una intensidad mucho más elevada en el caso de las Formas 2 y 3 que en el caso de la Forma 1.

Los modelos de XRPD de los polimorfos se muestran superpuestos en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra la conversión de Forma 2 a Forma 1 en función del tiempo en una suspensión acuosa a temperatura ambiente. En la conversión de la Forma 2 en la Forma 1, son particularmente notables la pérdida de un pico característico de la Forma 2 (marcado B) a aproximadamente 18,4 grados 2 Theta, una importante reducción en la intensidad en el pico a aproximadamente 7 grados 2 Theta (marcado A) y la aparición de un pico característico de la Forma 1 (marcado C) a aproximadamente 18,9 grados 2 Theta.

La dependencia de la temperatura de la Forma 3 se muestra en la Figura 4. La temperatura se varió según el perfil mostrado en la Figura 5. A partir de la Figura 4 se puede ver que la Forma 3 se convierte primero en la Forma 2 en el intervalo de temperaturas 30-170°C, y después se convierte en la Forma 1 en el intervalo de temperaturas 170-230°C. En la conversión de la Forma 3 en la Forma 2 son particularmente notables la división de un pico en el intervalo 21-23 grados 2 Theta en dos picos dentro del mismo intervalo y el desplazamiento hacia la izquierda del pico a aproximadamente 18,6 grados 2 Theta a aproximadamente 18,4 grados 2 Theta. En la conversión de la Forma 2 en la Forma 1 pueden observarse cambios similares a aquellos recogidos en el párrafo anterior.

En la Figura 3 se muestran los perfiles de calorimetría de barrido diferencial (DSC, Differential Scanning Calorimetry) y análisis gravimétrico térmico (TGA, Thermal Gravimetric Analysis) de la Forma 1. Los perfiles se caracterizan por una transición a aproximadamente 280-300°C (típicamente cerca de 298°C) correspondiente a un suceso

5 endotérmico en la DSC y degradación química en el TGA. Los perfiles de DSC de las Formas 2 y 3 no fueron materialmente diferentes bajo las condiciones de los experimentos llevados a cabo y, por lo tanto, la DSC no es una materia conveniente para hacer distinciones entre las Formas 3. En la Figura 3, la ausencia de actividad en los perfiles de DSC y TGA por debajo de aproximadamente 298°C implica que la sustancia muestra una buena estabilidad física y química a temperaturas de operación normales.

Tal y como se muestra en los Ejemplos, la entalpía de disolución de las Formas 1 y 3 se ha determinado en ciertos disolventes orgánicos, y según esto se ha determinado una entalpía de transición desde la Forma 3 hasta la Forma 1 de 5,1-6,7 kJ/mol.

10 De esta forma los inventores prefieren formulaciones según la invención que comprendan el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 no solvatada, ya que esta forma parece ser la más estable desde el punto de vista termodinámico a temperatura ambiente, y también parece ser la menos susceptible de absorción de humedad no deseable (véanse los resultados en la sección de Ejemplos). No obstante, puede preferirse la Forma 2 (o la Forma 3) bajo otras condiciones.

15 Aunque no se prefiere el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma solvatada, no obstante, sorprendentemente se ha encontrado que ciertas formas de solvato tienen propiedades fisicoquímicas particularmente atractivas que las hacen útiles como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada (por ejemplo por eliminación del disolvente como etapa final). Por ejemplo, se ha descubierto que pueden aislarse ciertos solvatos estequiométricos como sólidos en forma altamente cristalina. De esta forma, se proporciona como otro aspecto de la invención:

20 Compuesto de fórmula (I) como el solvato en metiletilcetona.

Compuesto de fórmula (I) como el solvato en isopropanol.

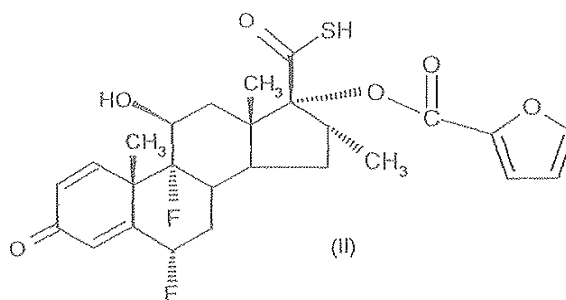
Compuesto de fórmula (I) como el solvato en tetrahidrofurano.

Compuesto de fórmula (I) como el solvato en acetona.

25 En particular se proporcionan los solvatos anteriormente mencionados como sólidos en forma cristalina. Una ventaja adicional en particular de estos solvatos es el hecho que la desolvatación del solvato (por ejemplo calentando) da lugar a la formación de la forma no solvatada como la Forma 1 preferente. Los solvatos anteriormente mencionados tienen una toxicidad relativamente baja y son adecuados para uso en la fabricación a escala industrial. El compuesto de fórmula (I) en forma de solvato en DMF que puede aislarse también como sólido en forma cristalina es también interesante para su uso en un procesamiento hacia delante hacia la forma 1 no solvatada.

30 El compuesto de fórmula (I) y los solvatos del mismo pueden prepararse mediante la metodología descrita de aquí en adelante.

Un procedimiento según la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende la alquilación de un tioácido de fórmula (II)



35 o de una de sus sales.

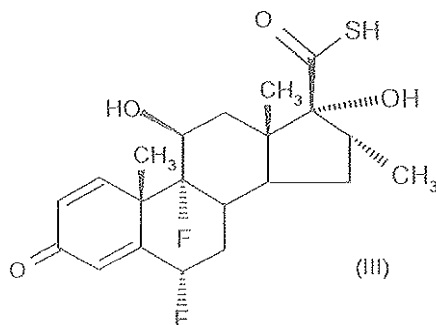
En este procedimiento el compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula FCH_2L , en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. Preferentemente, el reactivo haluro de fluorometilo es bromofluorometano.

40 Tal y como se indica posteriormente, el compuesto de fórmula (II) se emplea preferentemente como sal, en particular la sal con diisopropiltilamina.

45 En un procedimiento preferente para preparar el compuesto de fórmula (I), se trata el compuesto de fórmula (II) o una de sus sales con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Un disolvente preferente es el acetato de metilo, o más preferentemente acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad del material de partida y del producto, y el uso de un catalizador de transferencia de fase da lugar a una mayor velocidad de reacción. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que pueden emplearse incluyen (pero no están restringidos a) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilmonio, cloruro de benciltributilmonio, bromuro de benciltrietilmonio, cloruro de metiltributilmonio y cloruro de metiltrioctilamonio. Se ha empleado con éxito también como disolvente el THF para la reacción en la que la presencia de un catalizador de transferencia de fase proporciona de nuevo una velocidad de

reacción significativamente más rápida. Preferentemente, el producto presente en una fase orgánica se lava primero con ácido acuoso, por ejemplo HCl diluido, con el fin de eliminar compuestos amino como por ejemplo trietilamina y diisopropiltilamina, y después con una base acuosa, por ejemplo bicarbonato sódico, con el fin de eliminar cualquier compuesto precursor de fórmula (II) que no hubiera reaccionado. Tal y como se indica a continuación, si el compuesto de fórmula (I) así producido en solución en acetato de etilo se destila y se le añade tolueno, entonces la Forma 1 no solvatada cristaliza.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir del derivado 17 α -hidroxilo de fórmula (III) correspondiente:



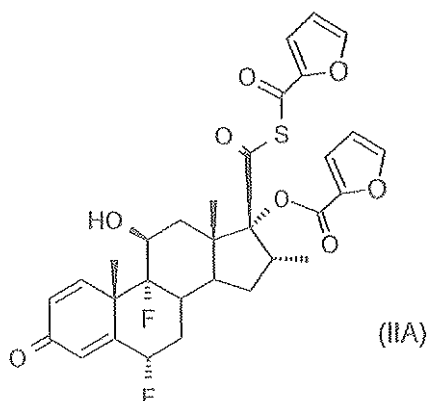
usando por ejemplo la metodología descrita por G. H. Phillips y cols., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo, la etapa comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para llevar a cabo la esterificación, por ejemplo un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado, o preferentemente un haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo (empleado al menos dos veces en una cantidad molar relativa al compuesto de fórmula (III)) en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. El segundo mol de cloruro de 2-furoilo reacciona con el resto tioácido en el compuesto de fórmula (III) y necesita ser eliminado, por ejemplo por reacción con una amina como por ejemplo dietilamina.

Sin embargo, este procedimiento presenta desventajas en que el compuesto resultante de fórmula (II) no se purifica fácilmente de la contaminación con el subproducto 2-furoildietilamida. Se han inventado por lo tanto varios procedimientos mejorados para llevar a cabo esta conversión.

En un primer procedimiento mejorado tal se ha descubierto que usando una amina más polar como por ejemplo dietanolamina, se obtiene un subproducto más hidrosoluble (en este caso 2-furoildietanolamida) que permite la producción del compuesto de fórmula (II) o de una de sus sales con una elevada pureza, ya que el subproducto puede eliminarse de manera eficiente mediante lavado con agua.

De esta forma, los inventores proporcionan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico en una cantidad de al menos dos moles del derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) dando un compuesto de fórmula (IIA)



; y

(b) eliminación del resto 2-furoílico unido por azufre del compuesto de fórmula (IIA) por reacción del producto de la etapa (a) con una base de tipo amina orgánica primaria o secundaria capaz a de formar una 2-furoilamida hidrosoluble.

En dos realizaciones particularmente convenientes de este procedimiento se proporcionan también procedimientos para la purificación eficiente del producto final que comprenden

(c1) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente orgánico sustancialmente inmiscible con agua, purificar el compuesto de fórmula (II) retirando por lavado el subproducto de tipo amina de la etapa (b) con un lavado acuoso, o

5 (c2) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente miscible con agua, purificar el compuesto de fórmula (II) tratando el producto de la etapa (b) con un medio acuoso con el fin de retirar por precipitación el compuesto de fórmula (II) o una de sus sales.

10 En la etapa (a), el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser preferentemente un éster activado de ácido 2-furoico, pero es más preferente un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta reacción es acetato de etilo o acetato de metilo (preferentemente acetato de metilo) (cuando se puede seguir la etapa (c1)) o acetona (cuando se puede seguir la etapa (c2)). Normalmente estará presente en la etapa (b) una base orgánica como por ejemplo trietilamina, siendo la base orgánica preferentemente dietanolamina. La base puede disolverse convenientemente en un disolvente como por ejemplo metanol. Las etapas (a) y (b) se llevarán a cabo generalmente a temperatura reducida, por ejemplo entre 0 y 5°C. En la etapa (c1) el lavado acuoso puede ser con agua, sin embargo el uso de salmuera da lugar a rendimientos más elevados y por lo tanto se prefiere. En la etapa (c) el medio acuoso es, por ejemplo, un ácido acuoso diluido como por ejemplo HCl diluido.

15 Según un aspecto relacionado, se proporcionará un procedimiento alternativo para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende:

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico en una cantidad de al menos dos moles de derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) dando un compuesto de fórmula (IIA); y

(b) eliminación del resto 2-furoílico unido por azufre del compuesto de fórmula (IIA) por reacción del producto de la etapa (a) con un mol adicional de compuesto de fórmula (III) dando dos moles de compuesto de fórmula (II).

25 En la etapa (a), el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser preferentemente un éster activado de ácido 2-furoico, pero es más preferente un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta etapa es acetona. Normalmente estará presente una base orgánica como por ejemplo trietilamina. En la etapa (b) un disolvente adecuado es DMF o dimetilacetamida. Normalmente estará presente una base orgánica como por ejemplo trietilamina. Las etapas (a) y (b) se llevarán a cabo generalmente a temperatura reducida, por ejemplo entre 0 y 5°C. El producto puede aislarse por tratamiento con ácido y lavado con agua.

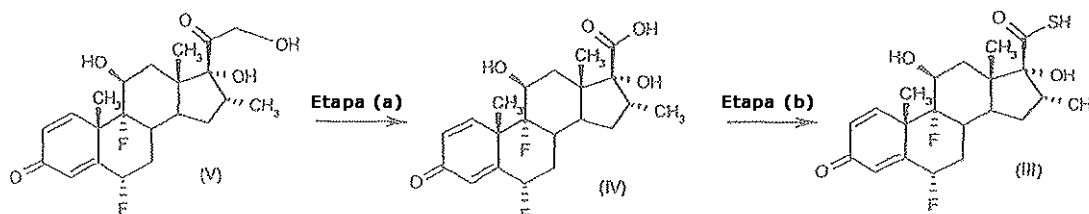
30 Este procedimiento anteriormente mencionado es muy eficiente a la hora de no producir ningún subproducto de tipo furoilamida (proporcionando de esta forma, entre otras cosas, ventajas medioambientales), ya que el mol de más de resto furoilo es aprovechado para reacción con un mol adicional de compuesto de fórmula (II) formando un mol adicional de compuesto de fórmula (II).

35 Los expertos en la materia tendrán un buen conocimiento de condiciones generales adicionales para la conversión del compuesto de fórmula (III) en compuesto de fórmula (II) en los dos procesos que se acaban de describir.

40 Sin embargo, según un conjunto preferente de condiciones se ha encontrado que se puede aislar de forma provechosa el compuesto de fórmula (II) en forma de una sal sólida cristalina. La sal preferente es una sal formada con una base como por ejemplo trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletamina o *N*-etilpiperidina. Tales formas salinas de compuesto de fórmula (II) son más estables, se filtran y se secan con mayor facilidad y se pueden aislar con una pureza más elevada que el tioácido libre. La más preferente de las sales es la sal formada con diisopropiletamina. La sal trietilamina también es interesante.

45 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse según los procedimientos descritos en el documento GB 2088877B.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse también mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



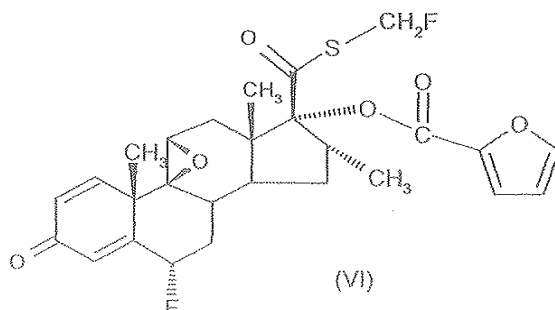
50 La etapa (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (V). Preferentemente, la etapa (a) se llevará a cabo en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahydrofurano, dioxano o dietilenglicol dimetiléter. Con el fin de aumentar el rendimiento y la materia procesada, los disolventes preferentes son metanol, agua o tetrahydrofurano, especialmente agua y tetrahydrofurano como disolventes. El dioxano y el dietilenglicol dimetiléter son también disolventes preferentes que pueden emplearse opcionalmente (y preferentemente) junto con agua. Preferentemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 volúmenes relativa a la cantidad del material de partida (1 en peso relativo), más preferentemente entre 4 y 6 volúmenes, especialmente 5 volúmenes. Preferentemente el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares relativa a la cantidad del material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución

acuosa al 50% peso/peso de ácido peryódico, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 en peso relativo, relativa a la cantidad del material de partida (1 en peso relativo), más preferentemente entre 1,1 y 3 en peso relativo, especialmente 1,3 en peso relativo. Preferentemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente de oxidación químico. Más preferentemente, el agente de oxidación será ácido peryódico o ácido yódico o una sal de los mismos. De la forma más preferente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato sódico, especialmente ácido peryódico. De manera alternativa (o además), se apreciará que la etapa de oxidación pueda comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo una que utilice aire y/u oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utiliza aire y/u oxígeno, el disolvente usado en dicha reacción será preferentemente metanol. Preferentemente, la etapa (a) requerirá incubar los reactivos a temperatura ambiente o a una temperatura un poco mayor, dígase por ejemplo a aproximadamente 25°C durante 2 horas. El compuesto de fórmula (IV) puede aislarse por recristalización a partir de la mezcla de reacción de un antidisolvente. Un antidisolvente adecuado para el compuesto de fórmula (IV) es agua. Sorprendentemente se ha descubierto que resulta altamente deseable controlar las condiciones bajo las cuales se hace precipitar el compuesto de fórmula (IV) por adición de antidisolvente, por ejemplo agua. Cuando la recristalización se lleva a cabo usando agua enfriada (por ejemplo mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5°C), aunque pueden esperarse mejores propiedades del antidisolvente, se ha encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, recuerda a un gel blando y es muy difícil de filtrar. Sin que la teoría suponga una limitación, se cree que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado dentro del reticulado cristalino. Por otro lado, cuando se usan condiciones de aproximadamente 10°C o una temperatura más elevada (por ejemplo aproximadamente temperatura ambiente) se produce un producto granular de una consistencia similar arena que es muy fácil de filtrar. Bajo estas condiciones, la cristalización comienza típicamente después de aproximadamente 1 hora y se completa típicamente en unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin que la teoría suponga una limitación, se cree que este producto granular contiene muy poco o nada de disolvente solvatado dentro del reticulado cristalino.

La etapa (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para convertir un ácido carboxílico a un ácido carbotioico usando por ejemplo gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado como por ejemplo carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un disolvente adecuado como por ejemplo dimetilformamida.

Un procedimiento alternativo para preparar un compuesto de fórmula (II) comprende tratar un compuesto de fórmula (X) con un reactivo adecuado para convertir un ácido carboxílico a un ácido carbotioico, usando por ejemplo gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado como por ejemplo CDI en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo DMF. Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante una metodología análoga a aquella descrita en el presente documento.

Un procedimiento alternativo para preparar un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

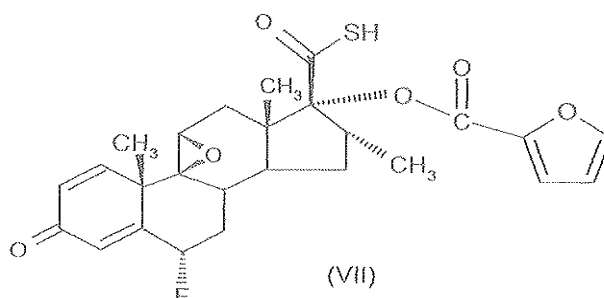


con una fuente de flúor.

Ejemplos de fuentes adecuadas de flúor incluyen fluoruro (por ejemplo fluoruro de sodio) o, más preferentemente HF. El reactivo preferente es HF acuoso. Puede emplearse un disolvente como por ejemplo THF o DMF.

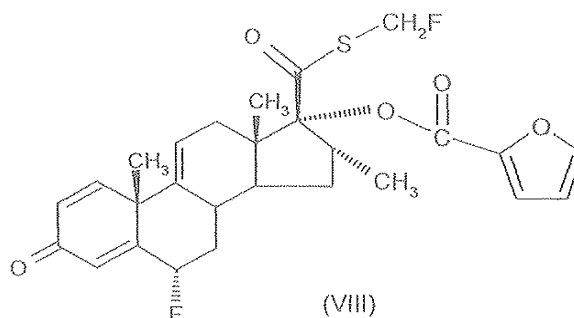
Puede prepararse un compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende

(a) alquilar un compuesto de fórmula (VII)



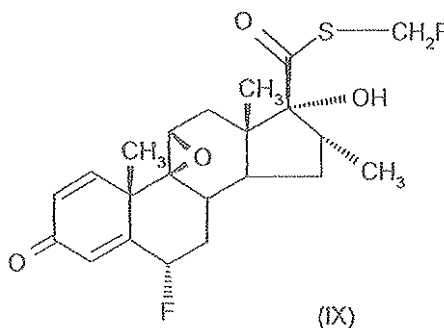
o una de sus sales;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



con un reactivo formador de epóxidos; o

(c) esterificar un compuesto de fórmula (IX)

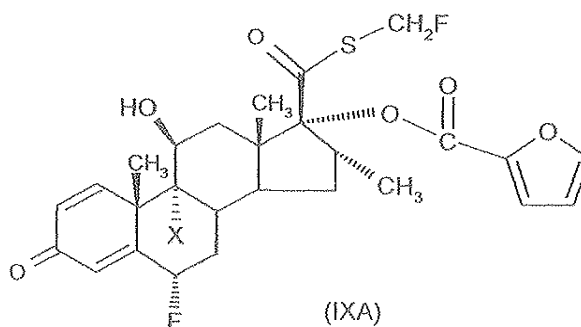


5

10

En el procedimiento (a) pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I). Típicamente se hará reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula FCH₂L, en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano.

El procedimiento (b) se lleva a cabo preferentemente en dos etapas: (i) formación de una halohidrina, especialmente una bromohidrina (por ejemplo por reacción con bromodano o un reactivo equivalente), seguido de (ii) tratamiento con base como por ejemplo hidróxido de sodio con el fin de cerrar el anillo. El producto de la etapa (i) es un compuesto de fórmula (IXA), el cual es un intermedio novedoso que puede aislarse si se desea:



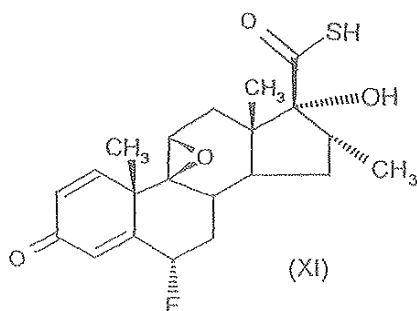
15

en la que X representa halógeno, especialmente Br.

20

En el procedimiento (c), sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente a 60°C, o también a temperatura ambiente en presencia de un catalizador de acilación como por ejemplo dimetilaminopiridina (DMAP).

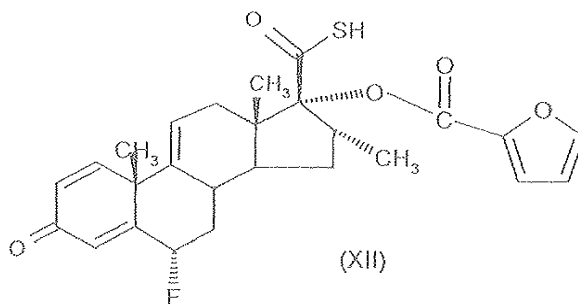
Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende la esterificación de un compuesto de fórmula (XI)



5 Pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II). Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. El compuesto de fórmula (XI) es conocido (J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39 (7) 567-584).

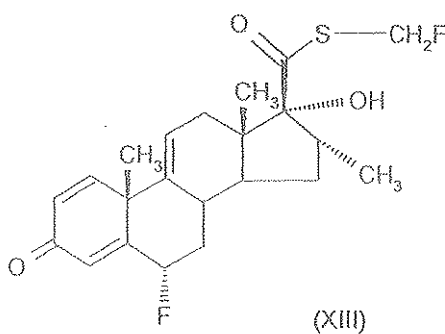
Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) mediante un procedimiento que comprende

(a) alquilar un compuesto de fórmula (XII)



10 o una de sus sales; o

(b) esterificar un compuesto de fórmula (XIII)



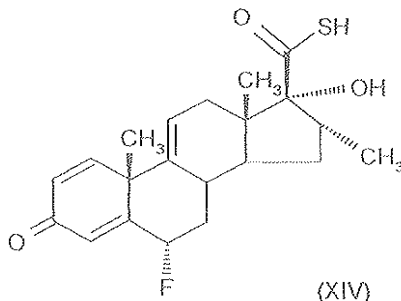
15 En el procedimiento (a), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I). Típicamente se hará reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula FCH₂L, en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano.

20 En el procedimiento (b), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (VI). Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

25 Los compuestos de fórmula (IX) y (XIII) pueden prepararse alquilando los correspondientes tioácidos (XI) y (XIV) (definidos a continuación) usando una metodología análoga a aquella ya descrita (por ejemplo por reacción con un compuesto de fórmula FCH₂L, en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El

reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano). El tioácido (XI) es un compuesto conocido (J. Labelled Compd Radiopharm (1997) 39 (7) 567-584).

El compuesto de fórmula (XII) puede prepararse mediante un procedimiento que comprende esterificar un compuesto de fórmula (XIV)

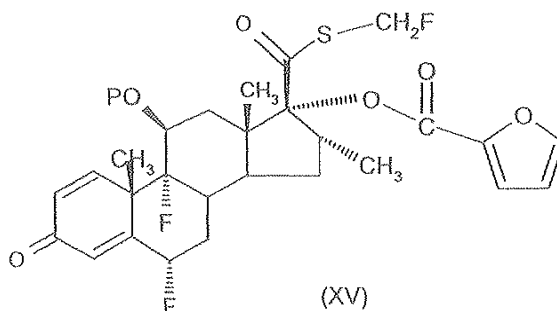


5 o una de sus sales.

Este procedimiento puede llevarse a cabo usando una metodología análoga a aquella ya descrita. Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

10 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico, por ejemplo mediante un procedimiento análogo a aquel descrito anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (III). El ácido carboxílico anteriormente citado es conocido (Upjohn, documento WO 90/15816).

15 Un procedimiento alternativo adicional para preparar un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos, comprende desproteger o desenmascarar un compuesto de fórmula (I) en el que el grupo 11-β-hidroxi esté protegido o enmascarado. Un primer procedimiento de ese tipo comprende desproteger un compuesto de fórmula (XV)

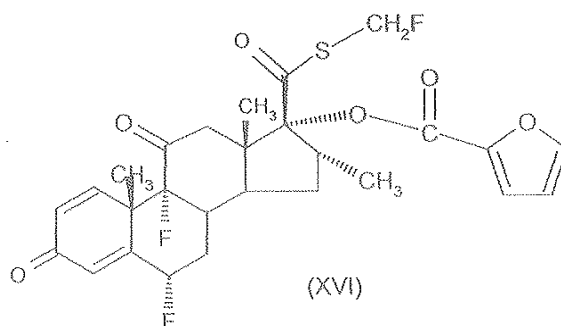


en la que P representa un grupo protector de hidroxilo.

20 Se describen ejemplos de grupos protectores de hidroxilo P en Protective Groups in Organic Chemistry Ed JFW McOmie (Plenum Press 1973) o en Protective Groups in Organic Synthesis por Teodora W Green (John Wiley and Sons, 1991).

25 Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo P incluyen grupos seleccionados de carbonato, alquilo (por ejemplo *t*-butilo o metoximetilo), aralquilo (por ejemplo bencilo, *p*-nitrobencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo), grupos heterocíclicos como por ejemplo tetrahidropiraniilo, acilo (por ejemplo acetilo o bencilo) y grupos sililo como por ejemplo trialquilsililo (por ejemplo *t*-butildimetilsililo). Los grupos protectores de hidroxilo pueden retirarse por técnicas convencionales. De esta forma, por ejemplo, se puede retirar el carbonato por tratamiento con base, y alquilo, sililo, acilo y grupos heterocíclicos pueden retirarse por solvolisis, por ejemplo por hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Los grupos aralquilo como por ejemplo trifenilmetilo pueden ser retirados de manera similar por solvolisis, por ejemplo por hidrólisis en condiciones ácidas. Los grupos aralquilo como por ejemplo bencilo o *p*-nitrobencilo pueden escindirse por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de metal noble como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal. El *p*-nitrobencilo puede escindirse también por fotolisis.

30 El grupo 11-β-hidroxi puede estar enmascarado como un grupo carbonilo. De esta forma, un segundo procedimiento parecido comprende la reducción de un compuesto de fórmula (XVI)



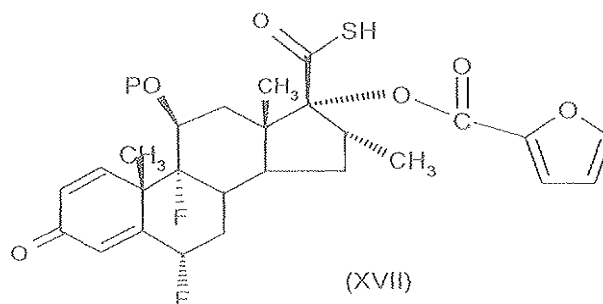
La reducción al compuesto de fórmula (I) puede lograrse, por ejemplo, por tratamiento con un agente reductor de tipo hidruro como por ejemplo borohidruro, por ejemplo borohidruro sódico.

5 La 11-cetona (XVI) puede estar también enmascarada. Ejemplos de derivados enmascarados del compuesto de fórmula (XVI) incluyen (i) derivados de tipo cetal, por ejemplo cetales formados por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o etan-1,2-diol, (ii) derivados de tipo ditiocetal, por ejemplo ditiocetales formados por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con un tiol, por ejemplo metanotiol, etanotiol o etan-1,2-ditio, (iii) derivados de tipo monotiocetal, por ejemplo monotiocetales formados por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con, por ejemplo, 1-hidroxi-etano-2-tiol, (iv) derivados formados por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con una alcoholamina, por ejemplo efedrina, (v) iminas formadas por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con aminas, (vi) oximas formadas por tratamiento del compuesto de fórmula (XVI) con hidroxilaminas.

15 Estos derivados enmascarados pueden volver a convertirse en la cetona por medios convencionales, por ejemplo los cetales, iminas y oximas se convierten en carbonilo por tratamiento con ácido diluido, y los ditiocetales se convierten en la cetona mediante una serie de procedimientos tal y como se describen en P. C. Bulman Page y cols. (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677, y referencias en la misma.

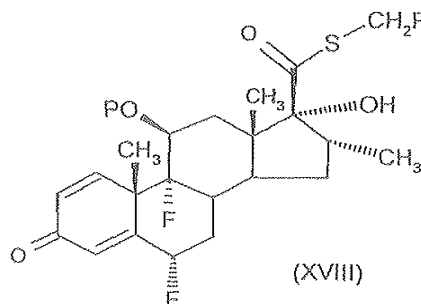
Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende

(a) alquilar un compuesto de fórmula (XVII)



20 o una de sus sales, en la que P representa un grupo protector de hidroxilo; o

(b) esterificar un compuesto de fórmula (XVIII)



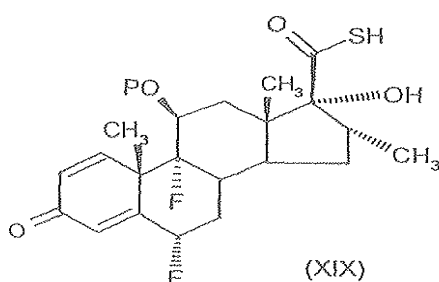
25 En la etapa (a), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I). Típicamente se hará reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula FCH_2L ,

en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano.

5 En la etapa (b), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (VI). Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

10 El compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse por alquilación del correspondiente tioácido usando una metodología análoga a aquella ya descrita, por ejemplo por reacción con un compuesto de fórmula FCH_2L , en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano. Los correspondientes tioácidos son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante una metodología convencional. El compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse de manera alternativa por protección del correspondiente derivado hidroxilo.

15 El compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse mediante un procedimiento que comprende esterificar un compuesto de fórmula (XIX)



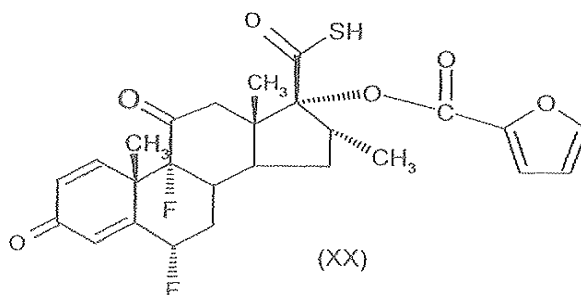
o una de sus sales, en la que P representa un grupo protector de hidroxilo.

20 Este procedimiento puede llevarse a cabo usando una metodología análoga a aquella ya descrita para la conversión de compuestos de fórmula (III) en (II). Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse protegiendo el correspondiente derivado hidroxilo (III), habiendo protegido primero el tioácido que estuviera entonces desprotegido.

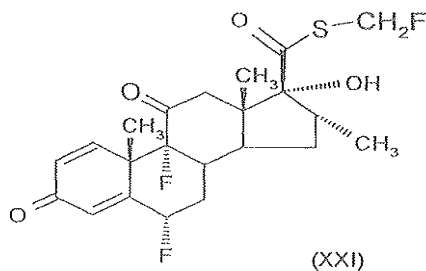
25 Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende

(a) alquilar un compuesto de fórmula (XX)



o una de sus sales o un derivado en los que el grupo 11-carbonilo esté enmascarado; o

(b) esterificar un compuesto de fórmula (XXI)



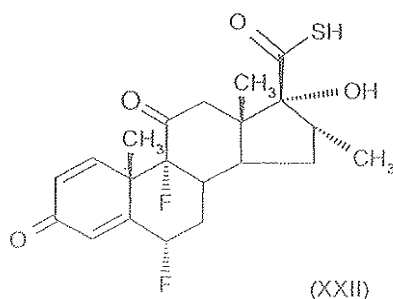
o un derivado en el que el grupo 11-carbonilo esté enmascarado.

En la etapa (a), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II). Típicamente se hará reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula FCH_2L , en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano.

En la etapa (b), pueden emplearse condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (VI). Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

El compuesto de fórmula (XXI) o uno de sus derivados en los que el grupo 11-carbonilo está enmascarado puede prepararse por alquilación del correspondiente tioácido usando una metodología análoga a aquella ya descrita, por ejemplo por reacción con un compuesto de fórmula FCH_2L , en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. El reactivo haluro de fluorometilo es preferentemente bromofluorometano. Los correspondientes tioácidos son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos mediante procedimientos análogos a aquellos descritos previamente.

El compuesto de fórmula (XX) puede prepararse mediante un procedimiento que comprende esterificar un compuesto de fórmula (XXII)

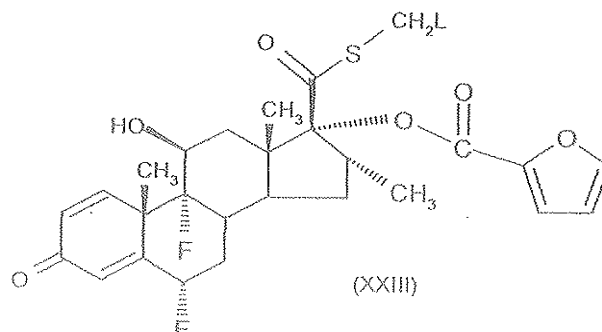


o uno de sus derivados, en el que el grupo 11-cetona está enmascarado.

Este procedimiento puede llevarse a cabo usando una metodología análoga a aquella ya descrita. Por ejemplo, sería un reactivo adecuado un derivado activado de ácido 2-furoico como por ejemplo un éster activado o preferentemente haluro de 2-furoilo, por ejemplo cloruro de 2-furoilo, en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

Los compuestos de fórmula (XXII) y derivados de los mismos en los que el grupo 11-cetona está enmascarado, pueden prepararse por oxidación del correspondiente derivado hidroxilo (IV) seguido de enmascaramiento de la cetona y posterior conversión del grupo ácido carboxílico en el tioácido (véase por ejemplo la conversión de los compuestos de fórmula (IV) en (III)).

Un procedimiento alternativo adicional para la preparación de compuestos de fórmula (I) o de uno de sus solvatos comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XXIII)



en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo haluro diferente de fluoruro como por ejemplo cloruro, yoduro o un éster sulfonato como por ejemplo mesilato, tosionato, triflato) con una fuente de flúor.

Preferentemente la fuente de flúor es ión fluoruro, por ejemplo KF. Se pueden obtener detalles adicionales para esta conversión por referencia a G. H. Phillips y cols., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729 o a J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39 (7) 567-584.

Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse por procedimientos análogos a aquellos descritos en el presente documento.

5 Un procedimiento alternativo adicional para la preparación de compuestos de fórmula (I) o de uno de sus solvatos comprende la desprotección o desenmascaramiento de un derivado de un compuesto de fórmula (I) en el que el grupo 3-carbonilo está protegido o enmascarado.

10 El grupo 3-carbonilo puede estar enmascarado de un modo análogo a aquel descrito anteriormente en relación al enmascaramiento de la posición 11-carbonilo. De esta forma, el grupo 3-carbonilo puede estar enmascarado por ejemplo como un cetel, monotiocetal, ditiocetal, derivado con una alcoholamina, oxima o imina. El grupo carbonilo puede recuperarse por medios convencionales, por ejemplo los cetales se convierten en carbonilo por tratamiento con ácido diluido, y los ditiocetales se convierten en la cetona mediante una serie de procedimientos tales como los describe P. C. Bulman Page y cols. (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677, y referencias en la misma.

Tal y como se recoge anteriormente, se proporciona como aspecto particular de la invención un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada, que comprende:

15 (a) Cristalizar el compuesto de fórmula (I) en presencia de un disolvente no solvatante como por ejemplo etanol, metanol, agua, acetato de etilo, tolueno, metilisobutilcetona o mezclas de los mismos; o

(b) Desolvatar un compuesto de fórmula (I) en forma solvatada (por ejemplo en forma de un solvato con acetona, isopropanol, metiletilcetona, DMF o tetrahidrofurano), por ejemplo por calentamiento.

20 En la etapa (b) la desolvatación se llevará acabo generalmente a una temperatura que sobrepase los 50°C, preferentemente a una temperatura que sobrepase los 100°C. Generalmente el calentamiento se llevará a cabo a vacío.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada obtenible mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

25 Se proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en forma de polimorfo no solvatado Forma 1, que comprende disolver el compuesto de fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo, y producir un compuesto de fórmula (I) como Forma 1 no solvatada por adición de un antidisolvente no solvatante como por ejemplo iso-octano o tolueno.

30 Según una primera realización preferente de este procedimiento el compuesto de fórmula (I) puede disolverse en acetato de etilo, y el compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 1 puede obtenerse por adición de tolueno como antidisolvente. Con el fin de mejorar el rendimiento, la solución de acetato de etilo está preferentemente caliente y, una vez se ha añadido el tolueno, la mezcla se destila para reducir el contenido de acetato de etilo.

Según una segunda realización preferente de este procedimiento el compuesto de fórmula (I) puede disolverse en metilisobutilcetona, y el compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 1 puede obtenerse por adición de iso-octano como antidisolvente.

35 Se proporciona también un compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 1 obtenible mediante los procedimientos anteriormente mencionados.

40 Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 2 comprende disolver un compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada en metanol o en diclorometano seco y recrystalizar el compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 2. El compuesto de fórmula (I) se disolverá típicamente en caliente en metanol o en diclorometano seco y se dejará enfriar.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 2 obtenible mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

45 Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 3 comprende disolver un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos (en particular como el solvato de acetona) en diclorometano en presencia de agua (típicamente un 1-3% de agua en volumen) y recrystalizar el compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 3.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I) como polimorfo no solvatado Forma 3 obtenible mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

50 Las ventajas del compuesto de fórmula (I) y/o sus solvatos o polimorfos pueden incluir el hecho de que la sustancia parece demostrar excelentes propiedades antiinflamatorias, con un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecibles, con un perfil atractivo de efectos secundarios y que es compatible con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos. Ventajas adicionales pueden incluir el hecho de que la sustancia tiene propiedades físicas y químicas deseables que permiten una fabricación y un almacenamiento sin dificultades.

Breve descripción de las figuras:

55 Figura 1: superposición de los perfiles de XRPD de los polimorfos Forma 1, Forma 2 y Forma 3 del compuesto de fórmula (I) no solvatado.

Figura 2: superposición de los perfiles de XRPD de Forma 1 y Forma 2 y una mezcla 50:50 de los polimorfos Forma 1 y Forma 2 del compuesto de fórmula (I) no solvatado, junto con la dependencia con el tiempo del perfil

de la mezcla 50:50 de Forma 1 y Forma 2.

Figura 3: perfiles de DSC y TGA del polimorfo Forma 1 del compuesto de fórmula (I) no solvatado.

Figura 4: dependencia con la temperatura del perfil de XRPD de la Forma 3 no solvatada del compuesto de fórmula (I) obtenida a 5 tiempos diferentes.

5 Figura 5: perfil de temperatura y tiempo para los experimentos de XRPD de la Figura 4.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención.

Ejemplos

General

10 Los espectros de ^1H -RMN se registraron a 400 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Las siguientes abreviaturas se usan para describir las multiplicidades de las señales: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y a (ancho). Biotage se refiere a cartuchos preempacutados de gel de sílice que contienen KP-Sil, y se procesan en un módulo 12i de cromatografía ultrarrápida. CLEM se llevó a cabo en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO_2H al 0,05% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y HCO_2H al 0,1%, agua en acetonitrilo al 5% (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0-0,7 minutos 0% de B, 0,7-4,2 minutos 100% de B, 4,2-5,3 minutos 0% de B, 5,3-5,5 minutos 0% de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando modos negativo y positivo de electronebulización (ES+vo y ES-vo).

20 Los perfiles de DSC y TGA se obtuvieron usando un analizador térmico simultáneo Netzsch ST449C, usando un recipiente sin sellar con flujo de gas nitrógeno y un gradiente térmico de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

Las características de absorción de humedad se obtuvieron usando un microbalance de absorción de agua Hiden Igasorb. El programa proporciona un aumento escalonado de humedad relativa (HR) de un 0 a un 90% de HR y después un descenso a un 0% de HR, en saltos de un 10% de HR.

25 Los análisis de XRPD mostrados en la Figuras 1 y 2 se llevaron a cabo en un difractor de polvo Phillips X'pert MPD, con número de serie DY667. El procedimiento transcurre de 2 a 45 grados 2 Theta con un tamaño de salto de 0,02 grados Theta y un tiempo de recopilación de 1 segundo en cada salto. Los análisis de XRPD mostrados en la Figura 4 emplearon el mismo instrumento con un accesorio térmico TTK Anton Parr usando un procedimiento que transcurre de 2 a 35 grados 2 Theta con un tamaño de salto de 0,04 grados Theta y un tiempo de recopilación de 1 segundo en cada paso.

30 Intermedios

Intermedio 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

35 Una solución de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada según el procedimiento descrito en el documento GB 2088877B) (18 g, 43,64 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) y trietilamina (15,94 ml, 114 mmol) a $< 5^\circ\text{C}$ se trató con una solución de cloruro de 2-furoilo (11,24 ml, 114 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) durante aproximadamente 40 minutos. La solución se agitó a $< 5^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. El sólido resultante se recuperó por filtración, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso al 3,5%, agua, ácido clorhídrico 1 M y agua, y se secó a vacío a 60°C dando un sólido de color crema. El filtrado de diclorometano se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso al 3,5%, agua, ácido clorhídrico 1 M y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando un sólido de color crema que se combinó con aquel aislado anteriormente. Los sólidos combinados (26,9 g) se suspendieron en acetona (450 ml) y se agitaron. Se añadió dietilamina (16,8 ml, 162 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se concentró y el precipitado se recuperó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetona. Los lavados y el filtrado se combinaron, se concentraron y se cargaron en una columna de gel de sílice Biotage que se eluyó con una mezcla 24:1 de cloroformo:metanol. Las fracciones que contenían el componente más polar se combinaron y se evaporaron dando un sólido de color crema. Éste se combinó con un sólido aislado anteriormente y se secó a vacío dando un sólido de color beige claro (19,7 g). Éste se disolvió en agua templada, se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando, después de secar a 50°C , el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (18,081 g, 82%): CLEM tiempo de retención 3,88 minutos, m/z 507 MH^+ , RMN δ (CDCl_3) incluye 7,61 (1H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 4, 2 Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 5,47 y 5,35 (1H, 2m), 4,47 (1H, d a, J = 9 Hz), 3,37 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7 Hz).

Intermedio 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (primer procedimiento alternativo)

55 Una suspensión agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada según el procedimiento descrito en el documento GB 2088877B) (1 en peso relativo, 49,5 g) en acetona (10 volúmenes) se enfría a $0-5^\circ\text{C}$ y se trata con trietilamina (0,51 en peso relativo, 2,1 equivalentes), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C , y se agita durante 5 minutos a $0-5^\circ\text{C}$. Se añade entonces cloruro de 2-furoilo (0,65 en peso relativo, 2,05 equivalentes) durante un mínimo de 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción a $0-5^\circ\text{C}$. La reacción se agita durante 30 minutos a $0-5^\circ\text{C}$ y después se utilizó como muestra para análisis por HPLC. Se añade una solución de dietanolamina (1,02 en peso relativo, 4 equivalentes) en metanol (0,8 volúmenes) durante aproximadamente 15 minutos seguido de un lavado en línea de metanol (0,2 vol) y la reacción se agitó a $0-5^\circ\text{C}$

durante 1 hora. La reacción se utilizó de nuevo como muestra para análisis por HPLC, después se calienta hasta aproximadamente 20°C y se trata con agua (1,1 en peso relativo). La mezcla de reacción se trata entonces con una solución de HCl (SG 1,18 (11,5 M), 1 volumen) en agua (10 volúmenes) durante aproximadamente 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 25°C. La suspensión se agita a 20-23°C durante al menos 30 minutos y después se filtra. La torta de filtrado se lava con agua (3 x 2 volúmenes). El producto se seca a vacío a aproximadamente 60°C durante una noche dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58,7 g, 96,5%).

Intermedio 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (segundo procedimiento alternativo)

Una suspensión agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada según el procedimiento descrito en el documento GB 2088877B) (1 en peso relativo, 49,5 g) en acetona (10 volúmenes) se enfría a 0-5°C y se trata con trietilamina (0,51 en peso relativo, 2,1 equivalentes), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, y se agita durante 5 minutos a 0-5°C. Se añade entonces cloruro de 2-furoilo (0,65 en peso relativo, 2,05 equivalentes) durante un mínimo de 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante al menos 30 minutos y se diluye con agua (10 volúmenes) manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5°C. El precipitado resultante se recupera por filtración y se lava de manera secuencial con acetona/agua (50/50 2 volúmenes) y agua (2 x 2 volúmenes). El producto se seca a vacío a aproximadamente 55°C durante una noche dando S-(2-furanilcarbonil)tioanhídrido de 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -ilo en forma de un sólido blanco 70,8 g, 98,2%).

(RMN δ (CD₃CN) 0,99 (3H, d) (J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, s), 1,38 (1H, m) (J = 3,9 Hz), 1,54 (3H, s), 1,67 (1H, m), 1,89 (1H, a) (J = 15,2 Hz), 1,9-2,0 (1H, m), 2,29-2,45 (3H, m), 3,39 (1H, m) 4,33 (1H,m), 4,93 (1H, s a), 5,53 (1H, ddd) (J = 6,9, 1,9 Hz; J_{HF} = 50, 9 Hz), 6,24 (1H, m), 6,29 (1H, dd) (J = 10,3, 2,0 Hz), 6,63 (2H, m), 7,24-7,31 (3H,m), 7,79 (1H, dd) (J = < 1 Hz), 7,86 (1H, dd) (J = < 1 Hz)). Una parte del producto (0,56 g) se mezcla con ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (0,41 g) en una relación molar 1:1 en DMF (entrada de esteroide total en peso relativo a 10 volúmenes). La mezcla de reacción se trata con trietilamina (aproximadamente 2,1 equivalentes) y la mezcla se agita a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 6 horas. Se añade a la mezcla de reacción agua (50 volúmenes) que contiene HCl concentrado en exceso (0,5 volúmenes), y el precipitado resultante se recupera por filtración. El sólido se lava con agua (2 x 5 volúmenes) y se seca a vacío a aproximadamente 55°C durante una noche dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,99 g, 102%).

Intermedio 1A: sal diisopropiletilamina del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Una suspensión agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada según el procedimiento descrito en el documento GB 2088877B) (49,5 g) en acetato de metilo (500 ml) se trata con trietilamina (35 ml), manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5°C. Se añade cloruro de 2-furoilo (25 ml) y la mezcla se agita a 0-5°C durante 1 hora. Se añade una solución de dietanolamina (52,8 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se agita a 0-5°C durante al menos 2 horas. Se añade ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 1M, 550 ml) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 15°C y la mezcla se agita a 15°C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se recupera por extracción con acetato de metilo (2 x 250 ml). Todas las fases orgánicas se combinan, se lavan de manera secuencial con salmuera (5 x 250 ml) y se tratan con diisopropiletilamina (30 ml). La mezcla de reacción se concentra por destilación a presión atmosférica hasta un volumen aproximado de 250 ml y se enfría a 25-30°C (la cristalización del producto deseado se da normalmente durante la destilación / enfriamiento posterior). Se añade butilmetiléter terciario (TMBE) (500 ml), se enfría adicionalmente la suspensión y se deja envejecer a 0-5°C durante al menos 10 minutos. El producto se extrae por filtración, se lava con TMBE enfriado (2 x 200 ml) y se seca a vacío a aproximadamente 40-50°C (75,3 g, 98,7%). RMN (CDCl₃) δ : 7,54-7,46 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, dd), 7,07-6,99 (1H, dd), 6,48-6,41 (2H, m), 6,41-6,32 (1H, dd), 5,51-5,28 (1H, dddd^c J_{HF} 50 Hz), 4,45-4,33 (1H, d a), 3,92-3,73 (3H, m a), 3,27-3,14 (2H, c), 2,64-2,12 (5H, m), 1,88-1,71 (2H, m), 1,58-1,15 (3H, s), 1,50-1,38 (15H, m), 1,32-1,23 (1H, m), 1,23-1,15 (3H, s), 1,09-0,99 (3H, d).

Intermedio 1B: sal de trietilamina del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Una suspensión agitada del Intermedio 1 (30 g) en acetato de etilo (900 ml) se trata con trietilamina (1,05 equivalentes molares, 8,6 ml) y la mezcla se agita a aproximadamente 20°C durante una hora y media. El precipitado se retira por filtración, se lava con acetato de etilo (2 x 2 volúmenes) y se seca a vacío a 45°C durante 18 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28,8 g, 80%). RMN (CDCl₃) δ : 7,59-7,47 (1H, m), 7,23-7,13 (1H, dd), 7,08-6,99 (1H, d), 6,54-6,42 (2H, m), 6,42-6,32 (1H, dd), 5,55-5,26 (1H, dddd^c J_{HF} 50 Hz), 4,47-4,33 (1H, d a), 3,88-3,70 (3H, m a), 3,31-3,09 (6H, c), 2,66-2,14 (5H, m), 1,93-1,69 (2H, m), 1,61-1,48 (3H, s), 1,43-1,33 (9H, t), 1,33-1,26 (1H, m), 1,26-1,15 (3H, s), 1,11-0,97 (3H, d).

Ejemplos

Ejemplo 1: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Forma no solvatada 1

Una suspensión del Intermedio 1 (2,5 g, 4,94 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) y se añadió hidrogenocarbonato sódico (465 mg, 5,53 mmol). La mezcla se agitó a -20°C y se añadió bromofluorometano (0,77 ml, 6,37 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas. Se añadió dietilamina (2,57 ml, 24,7 mmol) y la mezcla

se agitó a -20°C durante 30 minutos. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico 2M (93 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (300 ml) y el precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C dando un sólido blanco que se recristalizó en acetona/agua (dando el solvato en acetona de éster S-fluorometílico 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) y se secó a vacío a 50°C dando el compuesto del título (2,351 g, 88%): CLEM tiempo de retención 3,66 minutos, m/z 539 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7,60 (1H, m), 7,18-7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 4, 2 Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 5,95 y 5,82 (2H, dd, J = 51, 9 Hz), 5,48 y 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, J = 7 Hz).

Actividad farmacológica

10 Actividad farmacológica *in vitro*

La actividad farmacológica se determinó en un ensayo funcional *in vitro* de actividad agonista glucocorticoide, la cual generalmente predice actividad antiinflamatoria o antialérgica *in vivo*.

Para los experimentos en esta sección, el compuesto de fórmula (I) se usó como Forma 1 no solvatada.

15 El ensayo funcional estaba basado en aquel descrito por K. P. Ray y cols., Biochem J. (1997), 328,707-715. Las células A549 transfectadas de manera estable con un gen reportero que contenía los elementos de respuesta NF- κ B del promotor de gen ELAM acoplado a PAPs (fosfatasa alcalina secretada) fueron tratadas con compuestos de ensayo en dosis apropiadas durante 1 hora a 37°C. Se estimularon entonces las células con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, tiempo al que se midió la cantidad de fosfatasa alcalina producida mediante un ensayo colorimétrico convencional. Se construyeron las curvas dosis-respuesta, a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

20 En este ensayo, el compuesto del Ejemplo 1 mostró un valor de CE₅₀ de < 1 nM.

El receptor de glucocorticoides (RG) puede funcionar con al menos dos mecanismos distintos, regulando al alza la expresión de genes a través de la unión directa del RG a secuencias específicas en promotores génicos, y regulando a la baja la expresión génica que están llevando a cabo otros factores de transcripción (como por ejemplo NF- κ B o AP-1) a través de su interacción directa con RG.

25 En una variante del procedimiento anterior, con el fin de controlar estas funciones, se han generado e introducido dos plásmidos reporteros por separado en células epiteliales de pulmón humano A549 para transfección. La primera línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor sintético que responde de manera específica a la activación del factor de transcripción NF- κ B cuando se estimula con TNF α . La segunda línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de renilla bajo el control de un promotor sintético que comprende tres copias del elemento de respuesta a glucocorticoides consensuado, y que responde a estimulación directa por glucocorticoides. La medida simultánea de transactivación y transrepresión se llevó a cabo mezclando las dos líneas celulares en una relación 1:1 en placa de 96 pocillos (40.000 células por pocillo) y cultivando células durante una noche a 37°C. Los compuestos de ensayo se disolvieron DMSO y se añadieron a las células a una concentración final de DMSO de un 0,7%. Después de incubación durante una hora, se añadió TNF α a razón de 0,5 ng/ml (R&D Systems) y después de 15 horas más a 37°C, se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y de renilla usando el kit Packard Firelite siguiendo las directrices de los fabricantes. Las curvas dosis-respuesta se construyeron a partir de los valores de CE₅₀ que se determinaron.

	Transactivación (RG)	Transrepresión (NF- κ B)
	DE ₅₀ (nM)	DE ₅₀ (nM)
Compuesto de fórmula (I)	0,06	0,20
Metabolito (X)	> 250	> 1000
Propionato de fluticasona	0,07	0,16

Actividad farmacológica *in vivo*

40 La actividad farmacológica *in vivo* se determinó en un modelo de eosinofilia en rata Brown Norway sensibilizada con ovoalbúmina. Este modelo se diseña para imitar la eosinofilia en pulmón inducida por alérgeno, un componente importante de la inflamación pulmonar en el asma.

Para los experimentos en esta sección, el compuesto de fórmula (I) se usó como Forma 1 no solvatada.

45 El compuesto (I) produjo inhibición dependiente de la dosis de eosinofilia en pulmón después de administrar una dosis en forma de suspensión intratraqueal (IT) en solución salina 30 minutos antes del desafío con ovoalbúmina. Se logra una inhibición significativa después de una única dosis de 30 μ g de compuesto (I), y la respuesta fue significativamente mayor ($p = 0,016$) que la vista con una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (inhibición de un 69% con el compuesto (I) frente a inhibición de un 41% con propionato de fluticasona).

50 En un modelo de rata de involución del timo, dosis intratraqueales de 100 μ g de compuesto (I) 3 veces al día indujeron reducciones significativamente menores en peso de timo ($p = 0,004$) que una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (reducción de un 67% del peso de timo con el compuesto (I) frente a reducción de un 78% con propionato de fluticasona).

Tomados juntos estos resultados indican un índice terapéutico superior para el compuesto (I) en comparación con el

propionato de fluticasona.

Metabolismo *in vitro* en hepatocitos de rata y de ser humano

5 La incubación de compuesto (I) con hepatocitos de rata o de ser humano muestra el compuesto que se va a metabolizar de un modo idéntico al de propionato de fluticasona con el ácido 17β-carboxílico (X), siendo el único metabolito significativo producido. La investigación de la tasa de aparición de este metabolito en la incubación del compuesto (I) con hepatocitos humanos (37°C, concentración del fármaco de 10 μM, hepatocitos de tres sujetos, 0,2 y 0,7 millones de células/ml) muestra que el compuesto (I) tiene que metabolizarse 5 veces más rápido que el propionato de fluticasona:

Número de sujeto	Densidad celular (millones de células/ml)	Producción del 17β (pmol/hora) metabolito ácido	
		Compuesto (I)	Propionato de fluticasona
1	0,2	48,9	18,8
1	0,7	73,3	35,4
2	0,2	118	9,7
2	0,7	903	23,7
3	0,2	102	6,6
3	0,7	580	23,9

10 La producción media de metabolito es de 102-118 pmol/hora para el compuesto (I) y 18,8-23,0 pmol/hora para propionato de fluticasona.

Farmacocinética después de dosificación intravenosa (IV) y oral en ratas

15 Se administraron dosis por vía oral e intravenosa del compuesto (I) (0,1 mg/kg) a ratas macho Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El compuesto (I) mostró una biodisponibilidad oral despreciable (0,9%) y un aclaramiento plasmático de 47,3 ml/minuto/kg, acercándose en el flujo sanguíneo en hígado (aclaramiento plasmático de propionato de fluticasona = 45,2 ml/minuto/kg).

Farmacocinética después de dosificación intratraqueal d polvo seco en el cerdo

20 Se administraron dosis por vía intratraqueal a cerdos anestesiados (2) con una mezcla homogénea de compuesto (I) (1 mg) y propionato de fluticasona (1 mg) en forma de una mezcla de polvo seco en lactosa (10% peso/peso). Se tomaron muestras sanguíneas en serie durante hasta 8 horas después de la administración de las dosis. Los niveles en plasma de compuesto (I) y de propionato de fluticasona se determinaron tras la extracción y usando metodología de análisis CL-EM/EM, los límites inferiores de cuantificación de los procedimientos fueron 10 y 20 pg/ml de compuesto (I) y propionato de fluticasona respectivamente. Usando estos procedimientos, el compuesto (I) fue cuantificable hasta 2 horas después de ser administrado, y el propionato de fluticasona fue cuantificable hasta 8 horas después de ser administrado. Las concentraciones máximas en plasma se observaron para ambos compuestos en los 15 minutos inmediatamente después de la administración de las dosis. Los datos de vida media en plasma obtenidos de la administración intravenosa de la dosis (0,1 mg/kg) se usó para calcular los valores AUC (0-infinito) para el compuesto (I). Esto compensa por el perfil en plasma del compuesto (I) definiéndose solamente hasta 2 horas después de una dosis intratraqueal y elimina cualquier sesgo debido a la limitación de datos entre el compuesto (I) y el propionato de fluticasona.

30 Los valores de C_{max} y AUC (0-infinito) muestran una exposición sistémica marcadamente reducida al compuesto (I) en comparación con el propionato de fluticasona:

	C _{max}	(pg/ml)	AUC (0-inf)	(h·pg/ml)
	Cerdo 1	Cerdo 2	Cerdo 1	Cerdo 2
Compuesto de fórmula (I)	117	81	254	221
Propionato de fluticasona	277	218	455	495

35 Los parámetros farmacocinéticos para el compuesto (I) y el propionato de fluticasona fueron los mismos en los cerdos anestesiados tras la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos a 0,1 mg/kg. El aclaramiento de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo experimental con cerdos.

Ejemplo 1: éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico

Forma 1 no solvatada (primer procedimiento alternativo)

Una suspensión móvil del **Intermedio 1A** (12,61 g, 19,8 mmol; equivalente a 10 g de intermedio 1) en acetato de etilo (230 ml) y agua (50 ml) se trata con un catalizador de transferencia de fase (cloruro de benciltributilamonio, 10% molar), se enfría a 3°C y se trata con bromofluorometano (1,10 ml, 19,5 mmol, 0,98 equivalentes), lavando con acetato de etilo (EtOAc) enfiado previamente (0°C) (20 ml). La suspensión se agita durante una noche, dejándola calentar hasta 17°C. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava de modo secuencial con HCl 1M (50 ml), solución de NaHCO₃ al 1% peso/volumen (3 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). La solución de acetato de etilo se destila a presión atmosférica hasta que el destilado alcanza una temperatura de aproximadamente 73°C, momento en el que se añade tolueno (150 ml). Se continúa con la destilación a presión atmosférica hasta que todo el EtOAc sobrante se haya eliminado (temperatura aproximadamente de destilación 103°C). La suspensión resultante se enfría y se envejece a < 10°C y se retira por filtración. El sólido se lava con tolueno (2 x 30 ml) y el producto se seca en estufa a vacío a 60°C hasta peso constante dando el **compuesto del título** (8,77 g, 82%).

Ejemplo 1: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico

Forma 1 no solvatada (segundo procedimiento alternativo).

Se calentó a reflujo una suspensión de solvato en acetona éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparado según el Ejemplo 11) (50,0 g) en acetona (1500 ml) y agua (75 ml). La mezcla resultante se clarificó por filtración caliente (papel de filtro Whatman 54), tiempo durante el cual algo de sólido cristalizó en el filtrado. Se añadió más acetona (200 ml) al filtrado dando una solución brillante a reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica hasta que se percibió turbidez mientras se mantenía el reflujo (aproximadamente 750 ml de disolvente recuperado). Se añadió tolueno (1000 ml) a la solución caliente y se continuó con la destilación a presión atmosférica dando cristalización a la temperatura de aproximadamente 98°C. Se continuó con la destilación del disolvente hasta que se alcanzó una temperatura de reacción de 105°C (aproximadamente 945 ml de disolvente recuperado). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió aún más y se envejeció a < 10°C durante 10 minutos. El producto se retiró por filtración, se lavó con tolueno (150 ml) y se aspiró en seco. El producto se secó a aproximadamente 60°C a vacío durante 16 horas dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco denso (37,8 g, 83,7%).

El modelo de XRPD del producto del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 2: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Forma 2 no solvatada

Una suspensión de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparado para él según el Ejemplo 1, primer procedimiento) (6,0g) en diclorometano (180 ml) se calentó a reflujo dando una solución brillante. La solución se clarificó por filtración caliente (papel de filtro Whatman 54) y la solución se destiló a presión atmosférica (aproximadamente 100 ml de disolvente recuperado) dando cristalización a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se enfrió aún más y se envejeció a 10-20°C durante 2 horas. La suspensión se enfrió por debajo de 10°C y el producto se retiró por filtración, se aspiró en seco y se secó a aproximadamente 60°C a vacío durante una noche dando un sólido blanco (4,34 g, 71%).

Se obtuvo una muestra más pura de Forma 2 no solvatada S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico mediante una cristalización por enfriamiento de S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparado para él según el Ejemplo 1, primer procedimiento) en metanol (60 volúmenes, destilado a presión atmosférica hasta aproximadamente 37,5 volúmenes). El producto se aisló por filtración y se secó en estufa a 60°C a vacío durante 16 horas dando un sólido blanco electrostático (4,34 g, 71%).

El modelo de XRPD del producto del Ejemplo 2 se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 3: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Forma 3 no solvatada

Una suspensión de solvato en acetona éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada por ejemplo según el Ejemplo 11) (20,0 g) en diclorometano (800 ml, 40 volúmenes) y agua (10 ml, 0,5 volúmenes) se calentó a reflujo dando una solución brillante. La solución se clarificó por filtración caliente (papel de filtro Whatman 54), tiempo durante el cual algo de sólido cristalizó en el filtrado que se disolvió completamente tras calentar a reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica (aproximadamente 400 ml de disolvente recuperado) y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se enfrió adicionalmente y se envejeció a < 10°C durante 10 minutos. El producto se retiró por filtración, se aspiró en seco y se secó a aproximadamente 60°C a vacío durante una noche dando un sólido blanco (12,7 g, 70%).

El modelo de XRPD del producto del Ejemplo 3 se muestra en la Figura 1 y en la Figura 4.

Ejemplo 4: interconversión de Formas 1, 2 y 3 del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico no solvatado

La puesta en suspensión de una mezcla de Forma 1 y Forma 2 en agua a temperatura ambiente reveló que los componentes se transforman completamente en la Forma 1 con el tiempo. Los resultados de XRPD se muestran en

la Figura 2. Se obtienen resultados similares poniendo en suspensión una mezcla de Forma 1 y Forma 2 en etanol a temperatura ambiente. A partir de estos resultados se puede concluir que la Forma 1 es la forma polimórfica más estable termodinámicamente respecto a las dos formas.

5 Los estudios térmicos de XRPD sobre la Forma 3 se llevaron a cabo tal y como se muestra en la Figura 4. El perfil de temperatura y tiempo se muestra en la Figura 5 y las 5 señales mostradas en la Figura 4 se obtuvieron en los puntos de equilibrio mostrados en la Figura 5. Los resultados indican que la Forma 3 se convierte primero en la Forma 2 y después en la Forma 1 a medida que sube la temperatura.

Ejemplo 5: absorción de humedad de las Formas 1, 2 y 3 del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico no solvatado

10 Las características de absorción de humedad de las tres formas se determinaron siguiendo el cambio en peso del sólido cuando se exponía a una humedad aumentada y disminuida paso a paso. Los resultados obtenidos son como sigue:

Forma 1: absorción de un 0,18% peso/peso de humedad sobre el intervalo de un 0-90% de humedad relativa a 25°C.

15 Forma 2: absorción de un 1,1-2,4% peso/peso de humedad sobre el intervalo de un 0-90% de humedad relativa a 25°C.

Forma 3: absorción de un 1,2-2,5% peso/peso de humedad sobre el intervalo de un 0-90% de humedad relativa a 25°C.

20 **Ejemplo 6: entalpía de disolución de las Formas 1 y 3 del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico no solvatado**

Las entalpías de disolución en DMSO y acetonitrilo se determinaron a 25°C. Los resultados fueron como sigue:

	Forma 1	Forma 3
Acetonitrilo	+13,74	+8,62
DMSO	+1,46	-5,21

(Resultados en kJ/mol).

25 A partir de estos resultados se puede determinar que la entalpía de transición de la Forma 3 a la Forma 1 es aproximadamente 5,1-6,7 kJ/mol. Asumiendo que la entalpía de transición es pequeña, como ambas formas no están solvatadas, la entalpía de transición puede ser equiparada a la energía libre de transición. De esta forma, los datos sugieren que la Forma 1 es la forma más estable termodinámicamente a 25°C.

Ejemplo 7: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Solvato en metiletilcetona

30 Una suspensión de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada por ejemplo según el Ejemplo 1) (400 mg) en metiletilcetona (3,2 ml) se calienta a reflujo dando una solución transparente. Una porción del disolvente se elimina por destilación a presión atmosférica (aproximadamente 1 ml) y la mezcla se enfría a aproximadamente 20°C. El producto cristalizado se retira por filtración, se seca a aproximadamente 20°C a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (310 mg, 68%). RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto precursor y los siguientes picos adicionales del disolvente: 2,45 (2H, c), 2,14 (3H, s), 1,06 (3H, t).

Ejemplo 8: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Solvato en isopropanol

40 Se deja cristalizar lentamente una solución de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada por ejemplo según el Ejemplo 1) (150 mg) en isopropanol (15 ml) durante un período de aproximadamente 8 semanas. Los cristales gruesos resultantes se aíslan por filtración para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto precursor y los siguientes picos adicionales del disolvente: 4,03 (1H, m), 1,20 (6H, d).

Ejemplo 9: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Solvato en tetrahidrofurano

50 Una suspensión de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada por ejemplo según el Ejemplo 1) (150 mg) en THF (20 volúmenes) se calienta dando una solución transparente. Se deja evaporar el disolvente lentamente durante un período de 6 días dando el compuesto del título en forma de sólido blanco. De forma alternativa, la solución de THF se añade

gota a gota a una solución de bicarbonato potásico (2% peso/peso) en agua (50 volúmenes) y el producto precipitado se recupera por filtración dando el compuesto del título en forma de sólido blanco. RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto precursor y los siguientes picos adicionales del disolvente: 3,74 (4H, m), 1,85 (4H, m).

5 **Ejemplo 9: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.**

Solvato en tetrahidrofurano (procedimiento alternativo)

10 Una suspensión móvil de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico (preparada por ejemplo según el Intermedio 1B) (1,2 g) en THF (10 ml) se trata con un catalizador de transferencia de fase (bromuro de tetrabutilamonio, típicamente entre un 8 y un 14% molar), se enfría hasta aproximadamente 3°C y de trata con bromofluorometano (0,98 equivalentes). La suspensión se agita durante entre 2 y 5 horas, dejando calentarse hasta 17°C. La mezcla de reacción se vierte en agua (30 volúmenes), se agita a aproximadamente 10°C durante 30 minutos y se retira por filtración. El sólido recuperado se lava con agua (4 x 3 volúmenes) y el producto se seca en estufa a vacío a 60°C durante una noche dando el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,85 g, 87%).

15 **Ejemplo 10: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.**

Solvato en DMF

20 Una mezcla de Intermedio 1 (4,5 g, 8,88 mmol) en DMF (31 ml) se trata con bicarbonato potásico (0,89 g, 8,88 mmol) y la mezcla se enfría -20°C. Se añade una solución de bromofluorometano (0,95 g, 8,50 mmol, 0,98 equivalentes) en DMF (4,8 ml) a 0°C y la mezcla se agita a -20°C durante 4 horas. La mezcla se agita entonces a -20°C durante otros 30 minutos, se añade ácido clorhídrico 2M (100 ml) y se agita durante otros 30 minutos a 0-5°C. El precipitado recuperado por filtración a vacío se lava con agua y se seca a 50°C dando el compuesto del título (4,47 g, 82%). RMN δ (CD₃OD) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto precursor y los siguientes picos adicionales del disolvente: 7,98 (1H, s a), 2,99 (3H, s), 2,86 (3H, s).

25 **Ejemplo 11: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.**

Solvato en acetona

30 Una solución de Intermedio 1 (530,1 g, 1 en peso relativo) en dimetilformamida (8 volúmenes) se trata con hidrogenocarbonato potásico (0,202 en peso relativo, 1,02 equivalentes) y la mezcla se enfría hasta -17 \pm 3°C con agitación. se añade entonces bromofluorometano (BFM) (0,22 en peso relativo, 0,99 equivalentes) y la reacción se agita a -17 \pm 3°C durante al menos 2 horas. La mezcla de reacción se añade entonces a agua (17 volúmenes) a 5 \pm 3°C durante aproximadamente 10 minutos seguido de un lavado en línea con agua (1 volumen). La suspensión se agita a 5-10°C durante al menos 30 minutos y después se filtra. La torta de filtrado (el solvato en DMF de éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico) se lava con agua (4 x 4 volúmenes) y el producto se coloca seco en el filtro. La torta húmeda se devuelve al recipiente, se añade acetona (5,75 volúmenes) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta 52 \pm 3°C y se añade agua (5,75 volúmenes), manteniendo la temperatura a 52 \pm 3°C. La mezcla se enfría entonces a 20 \pm 3°C, se filtra y se seca a vacío a 60 \pm 5°C durante una noche dando el compuesto del título en forma de sólido blanco (556,5 g, 89%). RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto precursor y los siguientes picos adicionales del disolvente: 2,17 (6H, s).

Ejemplo 12: composición en polvo seco que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

Forma 1 no solvatada

45 Se preparó una formulación en polvo seco como sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, Forma 1 no solvatada (preparado según el Ejemplo 1, primer procedimiento alternativo y micronizado a un DMM de 3 μ m): 0,20 mg

50 lactosa molida (en la que no más de un 85% de las partículas tienen un DMM de 60-90 μ m, y no menos de un 15% de las partículas tienen un DMM de menos de 15 μ m): 12 mg

Una tira desplegable de ampollas que contiene 60 cada uno lleno con una formulación que se preparó tal y como se acaba de describir.

Ejemplo 13: formulación en aerosol que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, Forma 1 no solvatada

55 Se cargó un bote de aluminio con una formulación como sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, Forma 1 no solvatada (preparado según el Ejemplo 1, primer procedimiento alternativo y micronizado a un DMM de 3 μ m): 250 μ g

1,1,1,2-tetrafluoroetano: hasta 50 µl

(cantidades por accionamiento)

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos, y el bote se equipó con una válvula dosificadora adaptada a dispersar 50 µl por actuación.

Ejemplo 14: formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, Forma 1 no solvatada

5 Se preparó una formulación para administración intranasal como sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, Forma 1 no solvatada (preparado según el Ejemplo 1, primer procedimiento alternativo, micronizado): 10 mg

polisorbato 20: 0,8 mg

10 monolaurato de sorbitán: 0,09 mg

hidrogenofosfato de sodio dihidratado: 94 mg

fosfato de sodio dibásico anhidro: 17,5 mg

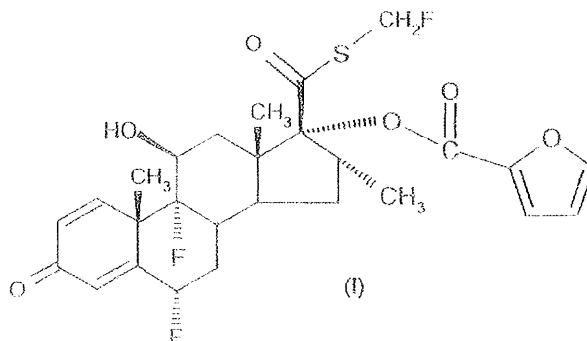
cloruro de sodio: 48 mg

agua desmineralizada: hasta 10 ml

15 La formulación se equipó en el interior de una bomba de pulverización capaz de suministrar varias dosis medidas (Valois).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



- 5 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo mezclado con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables, cuya formulación no es presurizada y está adaptada para ser administrado en forma de un polvo seco por vía tópica en el pulmón via la cavidad bucal.
2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, la cual contiene lactosa o almidón como diluyente o vehículo.
- 10 3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el compuesto de fórmula (I) está en forma no solvatada.
4. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto de fórmula (I) está en forma no solvatada en forma del polimorfo Forma 1, el cual tiene un perfil de XRPD con un pico a aproximadamente 18,9 grados 2 Theta.
- 15 5. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto de fórmula (I) está en forma no solvatada en forma del polimorfo Forma 2, el cual tiene un perfil de XRPD con un pico a aproximadamente 18,4 y a 21,5 grados 2 Theta.
6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto de fórmula (I) está en forma no solvatada en forma del polimorfo Forma 3, el cual tiene un perfil de XRPD con un pico a aproximadamente 18,6 y a 19,2 grados 2 Theta.
- 20 7. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.
8. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, en el que el tratamiento es una vez al día.
- 25 9. Una formulación farmacéutica según cualquier reivindicación 7 o reivindicación 8, en la que la afección inflamatoria y/o alérgica es asma.
10. Uso de una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas
11. Uso según la reivindicación 10, en la que el tratamiento es una vez al día.
- 30 12. Uso según cualquier reivindicación 11 o reivindicación 12, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es asma.

FIG. 1

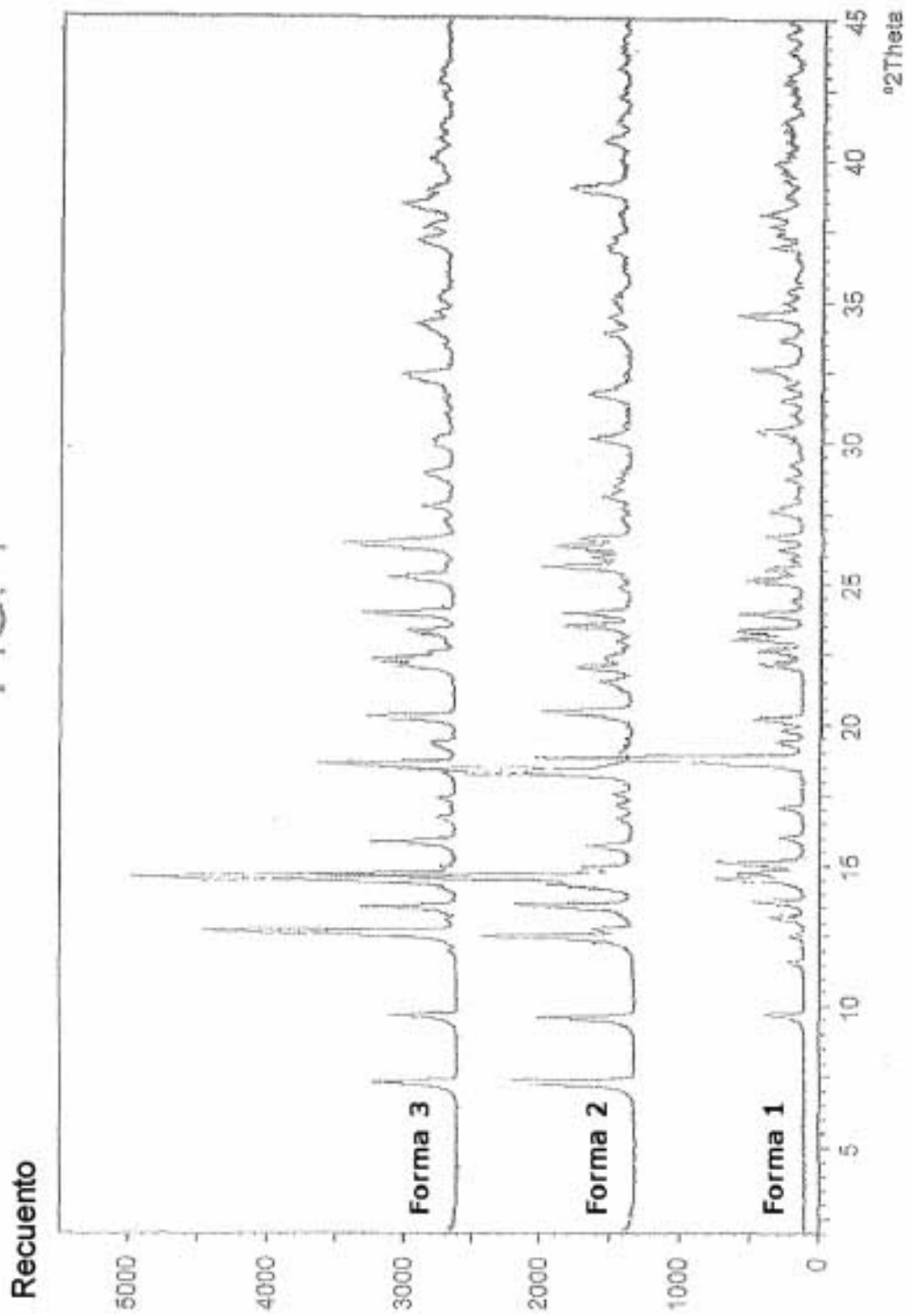


FIG. 2

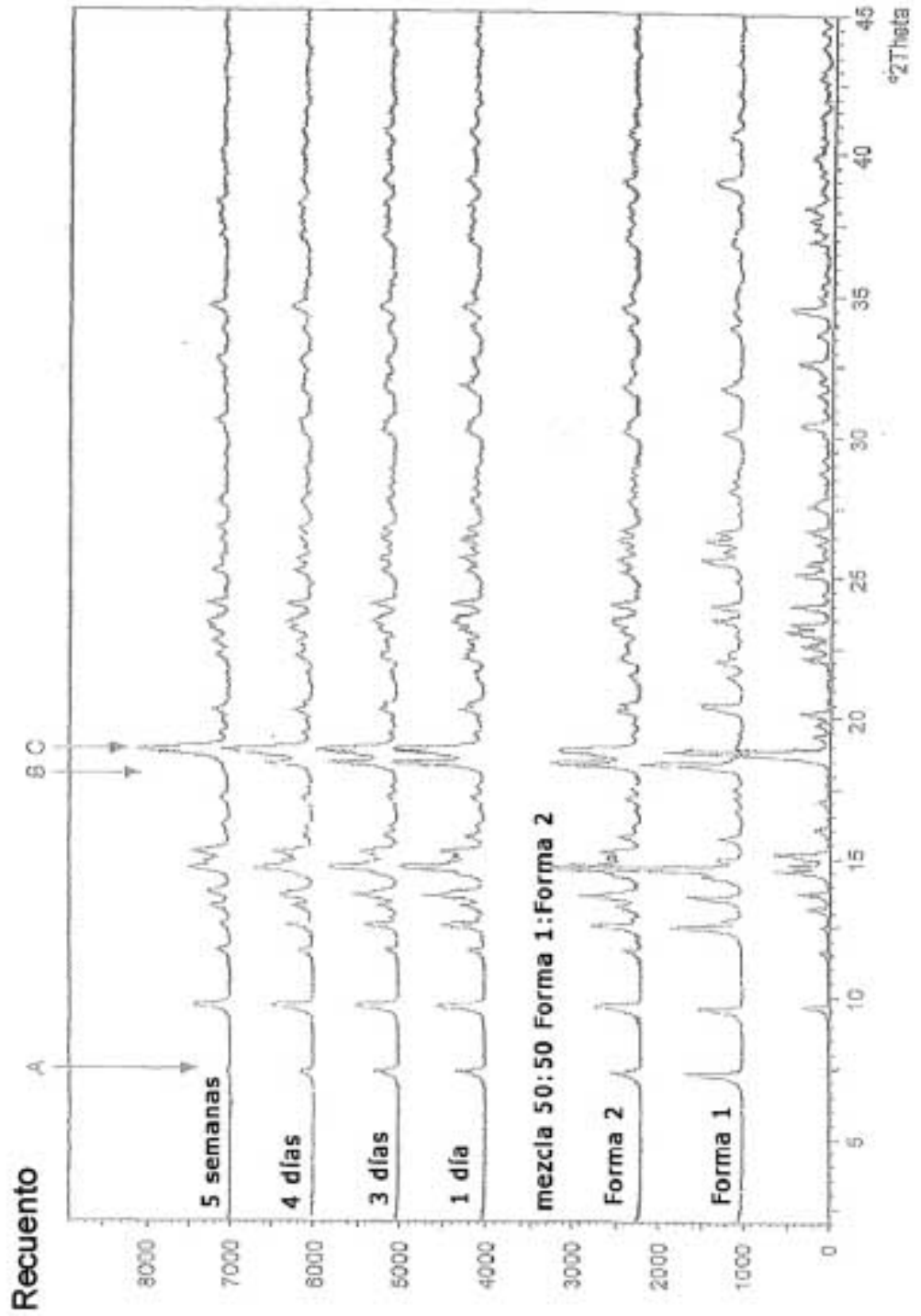


FIG. 3

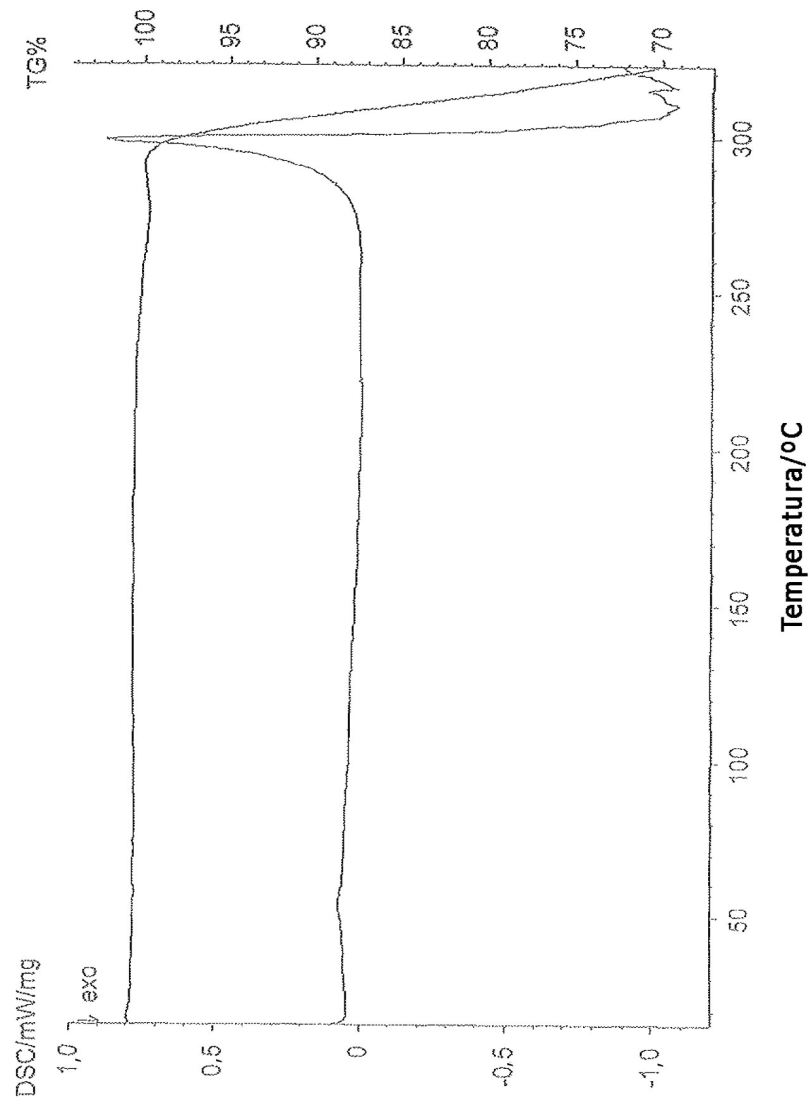


FIG. 4

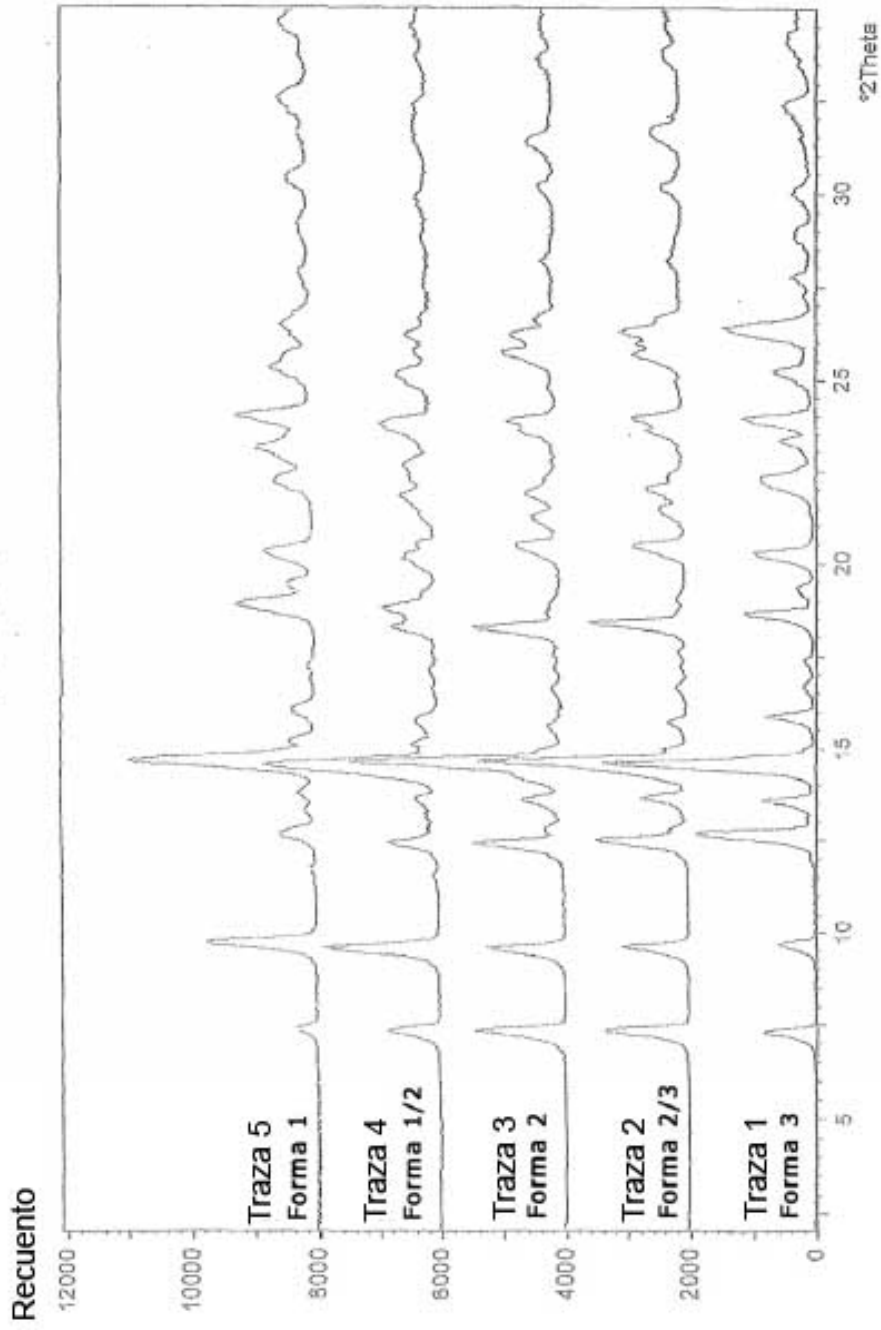


FIG. 5

