

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 830**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2001 E 10179104 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2348032**

54 Título: **Éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarboxil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico 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:

29.09.2015

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 2 546 830 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

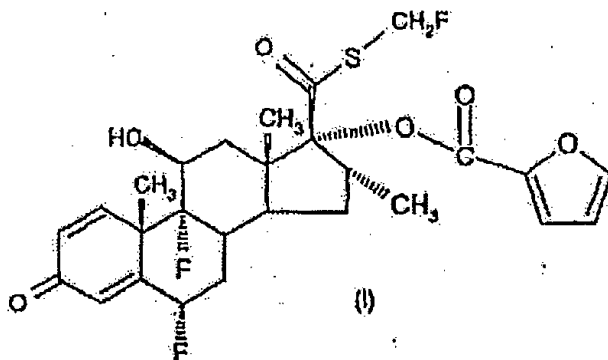
Éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarboxil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico como agente antiinflamatorio.

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

Los glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias son muy conocidos y se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como el asma y la rinitis. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.335.121 desvela el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (conocido por el nombre genérico de propionato de fluticasona) y sus derivados. El uso de glucocorticoides en general, y en particular en niños, se ha limitado en algunos sectores debido a preocupaciones sobre sus posibles efectos secundarios. Los efectos secundarios que se temen con los glucocorticoides incluyen la supresión del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA), efectos sobre el crecimiento óseo en niños y sobre la densidad ósea en personas mayores, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia cutánea. Ciertos compuestos glucocorticoides también presentan rutas de metabolismo complejas en las que la producción de metabolitos activos puede dificultar la comprensión de la farmacodinámica y farmacocinética de dichos compuestos. A pesar de que los esteroides modernos son mucho más seguros que los introducidos originalmente, sigue siendo objeto de investigación la producción de nuevas moléculas que tengan propiedades antiinflamatorias excelentes, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil de efectos secundarios atractivo, y con un régimen de tratamiento conveniente.

Ahora hemos identificado un nuevo compuesto glucocorticoide que cumple esencialmente con estos objetivos.

Así, de acuerdo con la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I)



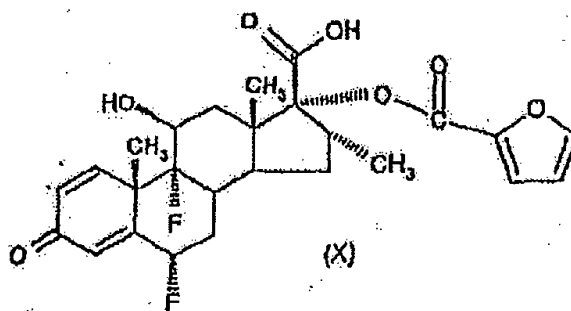
o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables, formulación que no está presurizada y está adaptada para su administración por vía tópica en forma de polvo seco en los pulmones a través de la cavidad oral y que además comprende otro agente terapéuticamente activo.

El nombre químico del compuesto de Fórmula (I) es S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

Las referencias de aquí en adelante al compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto el compuesto de Fórmula (I) como sus solvatos, en particular sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (I) potencialmente tiene efectos antiinflamatorios o antialérgicos beneficiosos, en particular después de la administración por vía tópica, como demuestra, por ejemplo, su capacidad para unirse al receptor glucocorticoide y desencadenar una respuesta a través de ese receptor. Por tanto, el compuesto de Fórmula (I) es útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

El compuesto (I) experimenta un metabolismo hepático muy eficiente para dar el ácido 17- β -carboxílico (X) como único metabolito principal en sistemas *in vitro* en rata y en seres humanos. Este metabolito ácido se ha sintetizado y se ha demostrado que es >1000 veces menos activo que el compuesto original en ensayos con glucocorticoides funcionales *in vitro*.



Este metabolismo hepático eficiente se refleja mediante los datos *in vivo* en ratas, que han demostrado un aclaramiento plasmático a una velocidad próxima al flujo sanguíneo hepático y una biodisponibilidad oral <1 %, consistente con el extenso metabolismo de primer paso.

- 5 Los estudios del metabolismo *in vitro* en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) se metaboliza de forma idéntica al propionato de fluticasona, pero que la conversión de (I) en el metabolito ácido inactivo se produce unas 5 veces más rápido que con el propionato de fluticasona. Cabría esperar que esta inactivación hepática muy eficiente minimizase la exposición sistémica en seres humanos dando lugar a un perfil de seguridad mejorado.
- 10 Los esteroides inhalados también se absorben a través de los pulmones y su vía de absorción contribuye significativamente a la exposición sistémica. Por tanto una absorción pulmonar reducida podría proporcionar un perfil de seguridad mejorado. Los estudios con el compuesto de Fórmula (I) han demostrado una exposición significativamente inferior al compuesto de Fórmula (I) que con el propionato de fluticasona después de la administración de polvo seco a los pulmones de cerdos anestesiados.
- 15 Se cree que un mejor perfil de seguridad permite que el compuesto de Fórmula (I) demuestre los efectos antiinflamatorios deseados cuando se administran una vez al día. La dosificación una vez al día se considera que es significativamente más conveniente para los pacientes que un régimen de dosificación de dos veces al día, que es el que se emplea normalmente para el propionato de fluticasona.
- 20 Ejemplos de estados patológicos en los que el compuesto de la invención es útil incluyen afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), 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 en el presente documento a un tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

- 25 Como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de Fórmula (I) son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular como agente antiinflamatorio y antialérgico.

30 Así, como aspecto adicional de la invención se proporcionan formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables para su uso en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, en especial para un tratamiento una vez al día.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de formulaciones de la invención que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, en especial para un tratamiento una vez al día.

- 35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración una vez al día son de interés particular.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende la mezcla de los principios.

De acuerdo con la invención, las composiciones para la administración por vía tópica en el pulmón son composiciones de polvo seco.

- 40 Las composiciones de polvo seco para la administración tópica en el pulmón se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador, por ejemplo, de gelatina. Las formulaciones generalmente contienen una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho en general puede contener entre 20 µg-10 mg del compuesto de Fórmula (I). El envasado de la formulación puede ser adecuado para una administración en una dosis unitaria o de varias dosis. En el caso de la administración de varias dosis, la formulación se puede medir previamente (por

ejemplo, como en Diskus, véase patente de GB 2242134 o Diskhaler, véanse patentes de GB 2178965, 2129691 y 2169265) o se puede medir durante su uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase patente EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosificación unitario es Rotahaler (véase patente de GB 2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una lámina base que tiene una pluralidad de rebajes separados a lo largo de su longitud y una lámina de cobertura herméticamente sellada a la misma, pero desprendible, para definir una pluralidad de contenedores, cada contenedor que tiene en el mismo una formulación inhalable que contiene un compuesto de Fórmula (I), preferentemente combinado con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rodillo. La lámina de cobertura y la lámina base preferentemente tendrán porciones terminales destacadas que no están selladas entre sí y al menos una de dichas porciones terminales destacadas está construida para su unión a un medio de bobinado. Además, preferentemente el sello hermético entre las láminas base y de cobertura se extiende sobre toda su anchura. La lámina de cobertura preferentemente se puede desprender de la lámina base en dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina base.

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que no están presurizadas y están adaptadas para su administración por vía tópica en forma de polvo seco en el pulmón a través de la cavidad oral (en especial aquellas que están formuladas con un diluyente o vehículo, tal como lactosa o almidón, muy en especial con lactosa).

Los medicamentos para la administración mediante inhalación de forma deseable tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial normalmente es de 1-10 μm , preferentemente de 2-5 μm . Partículas con un tamaño por encima de 20 μm en general son demasiado grandes cuando se inhalan para que alcancen las vías aéreas pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, las partículas del compuesto de Fórmula (I) se pueden reducir de tamaño según se producen mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación o tamizado con aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, preparadas por ejemplo mediante un procedimiento que comprende la mezcla en una celda de flujo continuo en presencia de radiación ultrasónica de una solución fluida de compuesto de Fórmula (I) como medicamento y un líquido disolvente con un antidisolvente líquido fluido para dicho medicamento (por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente internacional PCT/GB99/04368) o incluso mediante un procedimiento que comprende la admisión de una corriente de solución de la sustancia en un disolvente líquido y una corriente de antidisolvente líquido para dicha sustancia tangencialmente en una cámara de mezcla cilíndrica que tiene un puerto de salida axial de manera que dichas corrientes se mezclan así íntimamente mediante la formación de un vórtice y de este modo se provoca la precipitación de partículas cristalinas de la sustancia (por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente internacional PCT/GB00/04327). Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, normalmente estará presente como lactosa molida, en la que no más del 85 % de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no menos del 15 % tendrán un MMD inferior a 15 μm .

Si resulta adecuado, las formulaciones de la invención se pueden tamponar con la adición de agentes tamponantes adecuados.

La proporción de compuesto activo de Fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación a preparar, pero en general estarán dentro del intervalo del 0,001 al 10 % en peso. En general, no obstante, para la mayoría de los tipos de preparaciones, de forma ventajosa la proporción usada estará dentro del intervalo del 0,005 al 1 % y preferentemente del 0,01 a 0,5 %. No obstante, en polvos para su inhalación la proporción usada normalmente estará dentro del intervalo del 0,1 al 5 %.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con invención también se pueden usar en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2 , un antihistamínico o un antialérgico. Así, en un aspecto adicional la invención proporciona una combinación que comprende el compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2 , un antihistamínico o un antialérgico.

Ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo, en forma de racemato o como enantiómero único tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina o sus sales, por ejemplo, la sal de xinafoato de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. Ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, por ejemplo, AINE (por ejemplo, cromoglicato sódico, nedocromil sodio, inhibidores de la PDE4, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina β_2 y agonistas de la adenosina 2α) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivíricos).

Es de interés particular el uso del compuesto de Fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). El inhibidor específico de la PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como inhibidor de la PDE4, y que es únicamente inhibidor de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE además de la PDE4.

En general, se prefiere el uso de un inhibidor de la PDE4 que tenga una relación de CI_{50} de 0,1 o superior en lo que respecta a la CI_{50} para la forma catalítica de la PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad dividido por la CI_{50} para la forma que se une al rolipram con una baja afinidad. Para los fines de esta divulgación, el sitio catalítico del AMPc que se une al rolipram R y S con una baja afinidad se denomina sitio de unión "de baja afinidad" (LPDE4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une al rolipram con una alta afinidad se denomina sitio de unión "de alta afinidad" (HPDE4). Este término "HPDE4" no se debe confundir con el término "hPDE4" que se usa para indicar la PDE4 humana. Los experimentos iniciales se realizaron para establecer y validar un ensayo y unión con [3H]-rolipram. Los detalles de este trabajo se proporcionan en los ensayos de unión descritos con detalle a continuación.

Los inhibidores preferidos de la PDE4 útiles en esta invención serán aquellos compuestos que tengan una relación terapéutica beneficiosa, es decir, compuestos que preferentemente inhiben la actividad catalítica del AMPc en los que la enzima se encuentra en una forma que se une al rolipram con una baja actividad, reduciendo así los efectos secundarios aparentemente asociados a la inhibición de la forma que se une al rolipram con una alta afinidad. Otra forma de indicar esto es que los compuestos preferidos tendrán una relación de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o superior en lo que respecta a la CI_{50} de la forma catalítica de la PDE4 que se une al rolipram con una alta actividad dividida por la CI_{50} para la forma que se une al rolipram con una baja actividad.

Un refinamiento adicional de esta norma es aquel en el que el inhibidor de la PDE4 tiene una relación de CI_{50} de 0,1 aproximadamente o superior; dicha relación es la relación del valor de CI_{50} para competir con la unión de 1 nM de [3H]-R-rolipram a una forma de la PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad sobre el valor de CI_{50} para inhibir la actividad catalítica de la PDE4 de una forma que se une al rolipram con una baja afinidad usando 1 μ M de [3H]-AMPc como sustrato.

Ejemplos de inhibidores de la PDE4 útiles son:

(R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona;
 (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona;
 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N2-ciano-S-metilisotioureido]bencil)-2-pirrolidona;
 ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico;
 cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol];
 [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etilo; y
 [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etilo.

Los más preferidos son aquellos inhibidores de la PDE4 que tienen una relación de CI_{50} superior a 0,5, y en particular aquellos compuestos que tienen una relación superior a 1,0. Los compuestos preferidos son el ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, la 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y el cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen preferentemente al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación de CI_{50} de 0,1 o superior.

Otros compuestos de interés incluyen:

Los compuestos expuestos en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que desvela se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia. El compuesto de interés particular, que se desvela en la patente de Estados Unidos 5.552.438, es el ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de Astra (Hofgen, N. y col. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edimburgo) 1998, Abst P.98); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; una benzodicepina inhibidora de la PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de benzodioxol de Kyowa Hakko desvelado en el documento WO 9916766; (V)-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Génova) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (Nº de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 9947505) de Byk-Gulden; o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162).

Ensayos de unión de la fosfodiesterasa y el rolipram

Procedimiento de ensayo 1A

Se determinó la existencia de PDE4 y hrPDE (PDE4 recombinante humana) monocítica humana predominantemente en la forma de baja afinidad. Por tanto, la actividad de los compuestos de ensayo frente a la forma de baja afinidad de la PDE4 se puede evaluar usando ensayos convencionales para la actividad catalítica de la PDE4 empleando [3H]-AMPc 1 μ M como sustrato (Torphy y col., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp. 1798-1804, 1992).

Se usaron sobrenadantes de alta velocidad de cerebro de rata como fuente de proteínas y se prepararon ambos enantiómeros del [3H]-rolipram con una actividad específica de 25,6 Ci/mmol. Las condiciones normales del ensayo se modificaron respecto al procedimiento publicado para que fuesen idénticas a las condiciones del ensayo de PDE,

excepto para el último del AMPc: Tris HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, 5'-AMP 50 µM y 1 nM de [³H]-rolipram (Torphy y col., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp 1798-1804, 1992). Este ensayo se realizó durante 1 hora a 30 °C. La reacción se detuvo y el ligando unido se separó del ligando libre usando un recolector de células Brandel. Se evaluó la competencia por el sitio de unión de alta afinidad en condiciones idénticas a las usadas para medir la actividad de la PDE de baja afinidad, esperando que no hubiese presente [³H]-AMPc.

Procedimiento de ensayo 1B

Medición de la actividad fosfodiesterasa

La actividad de la PDE se sometió a ensayo usando el ensayo enzimático [³H]-AMPc SPA o [³H]-GMPc SPA como describe el proveedor (Amersham Life Sciences). Las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente, en 0,1 ml de tampón de reacción que contiene (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7, [³H]-AMPc o [³H]-GMPc (2000 dpm/pmol aproximadamente), enzima y diversas concentraciones de los inhibidores. El ensayo se dejó proseguir durante 1 hora y se detuvo mediante la adición de 50 ml de perlas de silicato de itrio SPA en presencia de sulfato de zinc. Las placas se agitaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se evaluó la formación del producto radiomarcado mediante espectrometría de centelleo.

Ensayo de unión de [³H]-R-rolipram

El ensayo de unión de [³H]-R-rolipram se realizó modificando el procedimiento de Schneider y colaboradores, véase Nicholson, y col., Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, pp. 19-27 (1991) y McHale y col., Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991). El R-rolipram se une al sitio catalítico de la PDE4, véase, Torphy y col., Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991). En consecuencia, la competición para la unión al [³H]-R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias inhibitorias de la PDE4 de los competidores sin marcar. El ensayo se realizó a 30 °C durante 1 hora en 0,5 µl de tampón que contiene (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, 0,05 % de seroalbúmina bovina, [³H]-R-rolipram 2 nM ($5,7 \times 10^4$ dpm/pmol) y diversas concentraciones de inhibidores no marcados. La reacción se detuvo con la adición de 2,5 ml de tampón de reacción enfriado en hielo (sin [³H]-R-rolipram) y filtración rápida al vacío (recolector de células Brandel) a través de filtros Whatman GF/B empapados en el 0,3 % de polietilenoimina. Los filtros se lavaron con 7,5 ml más de tampón frío, se secaron, y se sometieron a recuento mediante espectrometría de centelleo en líquidos.

Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de Fórmula (I) y uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables junto con un inhibidor de la PDE4.

La combinación mencionada anteriormente se puede presentar de manera conveniente para su uso en forma de formulación farmacéutica y, así, formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente reconocibles por los expertos en la materia.

De forma sorprendente, el compuesto de Fórmula (I) ha demostrado una propensión significativa a formar solvatos con disolventes orgánicos usados habitualmente. Dichos solvatos son esencialmente estequiométricos, por ejemplo, la relación de compuesto de Fórmula (I) a disolvente es próxima a 1:1, por ejemplo, según el análisis del solicitante se ha determinado que se encuentra en el intervalo de 0,95-1,05:1. Por ejemplo, hemos preparado solvatos con disolventes tales como acetona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona, isopropanol y metiletilcetona. La solvatación del compuesto de Fórmula (I) no se puede predecir; no obstante, puesto que hemos comprobado que incluso aunque forme un solvato con isopropanol, no parece formar un solvato con metanol o etanol. Por otra parte, no parece formar un solvato con 1,1,2,2-tetrafluoroetano, acetato de etilo, acetato de metilo, tolueno, metil isobutil cetona (MIBK) ni tampoco agua. No obstante, debido a la toxicidad de muchos disolventes orgánicos ha sido necesario desarrollar unas condiciones de procesamiento específicas de la fase final (descritas posteriormente) para permitir que el compuesto de Fórmula (I) se pueda producir en forma no solvatada. Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en forma no solvatada.

De forma sorprendente, también hemos descubierto que el compuesto de Fórmula (I) en forma no solvatada puede existir en una serie de formas polimórficas. Específicamente, hemos identificado formas polimórficas que se pueden distinguir por medio de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que hemos denominado como Forma 1, Forma 2 y Forma 3. La Forma 3 parece ser una modificación polimórfica secundaria inestable de la Forma 2. Hablando de modo general, las formas se caracterizan por sus perfiles de XRPD de la siguiente manera:

- Forma 1: Pico en torno a 18,9 grados 2Theta
- Forma 2: Picos en torno a 18,4 y 21,5 grados 2Theta.
- Forma 3: Picos en torno a 18,6 y 19,2 grados 2Theta.

Dentro del intervalo de 21-23 grados 2Theta, la Forma 3 muestra un único pico mientras que la Forma 2 muestra un par de picos. El pico a 7 grados 2Theta está presente en todos los casos, no obstante, se encuentra presente a mucha mayor intensidad en el caso de las Formas 2 y 3 que en el caso de la Forma 1.

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

La dependencia de la temperatura de la Forma 3 se muestra en la Figura 4. La temperatura se modificó según el perfil mostrado en la Figura 5. En la Figura 4 se puede observar que la Forma 3 se convirtió primero en la Forma 2 a lo largo del intervalo de temperaturas de 30-170 °C y a continuación se convirtió en la Forma 1 a lo largo del intervalo de temperaturas de 170-230 °C. En la conversión de la Forma 3 a la Forma 2, es apreciable en particular la división de un pico en el intervalo de 21-23 grados 2Theta en dos picos dentro del mismo intervalo y el desplazamiento hacia la izquierda del pico en torno a 18,6 grados 2Theta hacia 18,4 grados 2Theta aproximadamente. En la conversión de la Forma 2 a la Forma 1 se pueden observar cambios similares a los indicados en el párrafo anterior.

Los perfiles de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma 1 se muestran en la Figura 3. Los perfiles se caracterizan por una transición en torno a 280-300 °C (normalmente próxima a 298 °C) correspondiente a un evento endotérmico en la DSC y a una degradación química en el TGA. Los perfiles de DSC de las Formas 2 y 3 no eran materialmente diferentes en las condiciones de los experimentos realizados y así la DSC no es una técnica adecuada para distinguir entre las tres formas. En la Figura 3, la ausencia de actividad en los perfiles del TGA y la DSC por debajo de 298 °C aproximadamente implica que la sustancia muestra una buena estabilidad física y química a temperaturas operativas normales.

Como se muestra en los Ejemplos, se ha determinado la entalpía de disolución de las Formas 1 y 3 en ciertos disolventes orgánicos y en consecuencia se ha estimado una entalpía de transición de la Forma 3 a la Forma 1 de 5,1-6,7 kJ/mol.

Así, preferimos formulaciones de la invención que comprendan el compuesto de Fórmula (I) en la Forma 1 no solvatada puesto que esta forma parece ser termodinámicamente la más estable a temperatura ambiente y también parece ser la menos susceptible a sorción no deseable de humedad (véanse los resultados en la sección de Ejemplos). No obstante, la Forma 2 (o la Forma 3) pueden ser preferibles en otras condiciones.

Aunque no es preferible el uso de un compuesto de Fórmula (I) en su forma solvatada, no obstante sorprendentemente hemos comprobado que ciertas formas solvatadas tienen propiedades físico-químicas particularmente atractivas que las hacen útiles como intermedios en la preparación de un compuesto de Fórmula (I) en forma no solvatada (por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente como etapa final). Por ejemplo, hemos descubierto que ciertos solvatos estequiométricos se pueden aislar en forma de sólidos en una forma muy cristalina. Así, también proporcionamos como aspecto de la invención:

El compuesto de Fórmula (I) como solvato de metiletilcetona

El compuesto de Fórmula (I) como solvato de isopropanol

El compuesto de Fórmula (I) como solvato de tetrahidrofurano

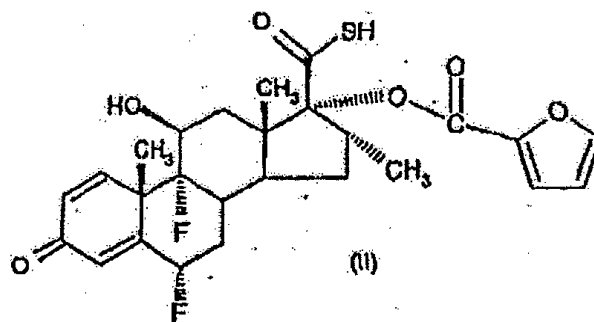
El compuesto de Fórmula (I) como solvato de acetona.

En particular, los solvatos anteriormente mencionados como sólidos están presentes en forma cristalina.

Una ventaja particular de estos solvatos es el hecho de que la desolvatación del solvato (por ejemplo, mediante calentamiento) produce la formación de la forma no solvatada tal como la Forma 1 preferida. Los solvatos anteriormente mencionados tienen una toxicidad relativamente baja y son adecuados para su uso en la fabricación a escala industrial. El compuesto de Fórmula (I) en forma de solvato de DMF, que también se puede aislar como sólido en forma cristalina, también es de interés para su uso en el procesamiento posterior a la Forma 1 no solvatada.

El compuesto de Fórmula (I) y sus solvatos se pueden preparar mediante la metodología descrita a continuación.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende la alquilación de un tioácido de Fórmula (II)



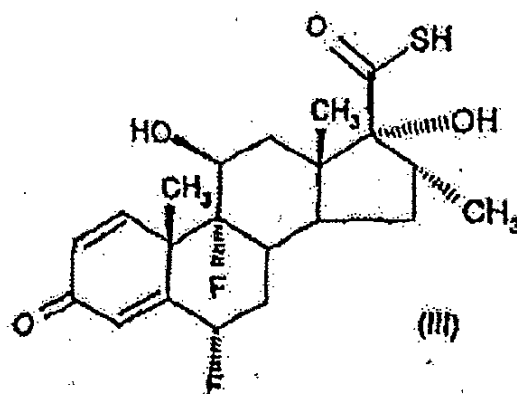
o una de sus sales.

En este procedimiento el compuesto de Fórmula (II) se puede hacer 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.

Como se indica posteriormente, el compuesto de Fórmula (II) preferentemente se emplea en forma de sal, en particular la sal con diisopropiletilamina.

En un procedimiento preferido para la preparación del compuesto de Fórmula (I), el compuesto de Fórmula (II) o una de sus sales se trata con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Un disolvente preferido es el acetato de metilo, o más preferentemente acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad tanto del material de partida como del producto y el uso de un catalizador de transferencia de fase produce un incremento en la velocidad de reacción. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que se pueden emplear incluyen (pero no están restringidos a) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltriethylamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltrioctilamonio. También se ha empleado con éxito el THF como disolvente para la reacción, en la que la presencia de un catalizador de transferencia de fase nuevamente proporciona una velocidad de reacción significativamente más rápida. Preferentemente, el presente producto en fase orgánica se lava en primer lugar con ácido acuoso, por ejemplo, HCl diluido para eliminar los compuestos de amina tales como trietilamina y diisopropiletilamina y a continuación con una base acuosa (por ejemplo, bicarbonato sódico para eliminar cualquier compuesto precursor sin reaccionar de Fórmula (II)). Como se indica posteriormente, si el compuesto de Fórmula (I) producido en solución de esta manera en acetato de etilo se destila y se añade tolueno, entonces cristaliza la Forma 1 no solvatada.

El compuesto de Fórmula (II) se puede preparar a partir del derivado de 17 α -hidroxilo correspondiente de Fórmula (III):



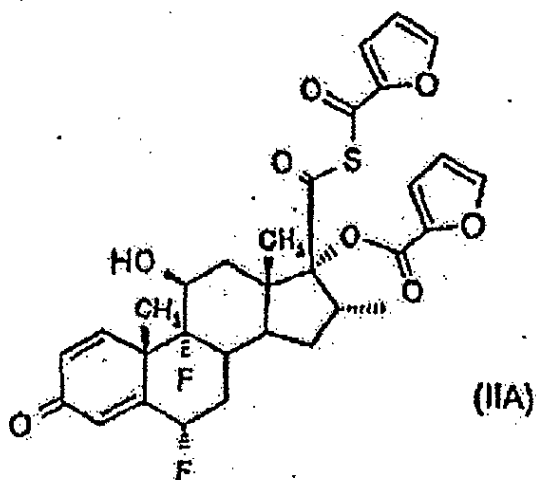
usando, por ejemplo, la metodología descrita por G. H. Phillips y col., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo, la etapa normalmente comprende la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación, por ejemplo, un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un haluro de 2-furoilo, por ejemplo, cloruro de 2-furoilo (empleado en al menos dos veces la cantidad molar con respecto 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 se debe eliminar, por ejemplo, mediante la reacción con una amina tal como dietilamina.

No obstante, este procedimiento presenta desventajas en el sentido de que el compuesto resultante de Fórmula (II) no se purifica fácilmente de la contaminación con el subproducto 2-furoildietilamida. Por tanto hemos proporcionado varios procedimientos mejorados para realizar esta conversión.

- 5 En el primero de dichos procedimientos mejorados hemos descubierto que al usar una amina más polar tal como dietanolamina, se obtiene un subproducto más soluble en agua (en este caso, 2-furoildietanolamida) que permite la producción del compuesto de Fórmula (II) o una de sus sales con una alta pureza puesto que el subproducto se puede eliminar eficazmente mediante el lavado con agua.

Así, proporcionamos un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) que comprende:

- 10 (a) la reacción de un compuesto de Fórmula (III) con un derivado activado del ácido 2-furoico en una cantidad tal como de al menos 2 moles del derivado activado por mol de compuesto de Fórmula (III) para dar un compuesto de Fórmula (IIA);



; y

- 15 (b) la eliminación del resto de 2-furoilo unido al azufre del compuesto de Fórmula (IIA) mediante la reacción del producto de la etapa (a) con una base de amina orgánica primaria o secundaria capaz de formar una 2-furoilamida soluble en agua.

En dos realizaciones particularmente convenientes de este procedimiento, también proporcionamos procedimientos para la purificación eficiente del producto final que comprende

- 20 (c1) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente orgánico esencialmente inmiscible en agua, la purificación del compuesto de Fórmula (II) eliminando por lavado el subproducto amida de la etapa (b) con un lavado acuoso, o

- (c2) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente miscible en agua, la purificación del producto de Fórmula (II) mediante el tratamiento del producto de la etapa (b) con un medio acuoso para precipitar el compuesto puro de Fórmula (II) o una de sus sales.

- 25 En la etapa (a) preferentemente el derivado activado del ácido 2-furoico puede ser un éster activado del ácido 2-furoico, pero más preferentemente es un haluro de 2-furoilo, en especial 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 habrá presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. En la etapa (b) preferentemente la base orgánica es dietanolamina. La base se puede disolver convenientemente en un disolvente, por ejemplo, metanol. Generalmente las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida, por ejemplo, entre 0 y 5 °C. En la etapa (c1) el lavado acuoso puede ser con agua, no obstante, el uso de salmuera produce mayores rendimientos y por tanto es preferible. En la etapa (c), el medio acuoso es, por ejemplo, un ácido acuoso diluido tal como HCl diluido.

- 35 De acuerdo con un aspecto relacionado proporcionamos un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) que comprende:

- (a) la reacción de un compuesto de Fórmula (III) con un derivado activado del ácido 2-furoico en una cantidad de al menos 2 moles de derivado activado por mol de compuesto de Fórmula (III) para dar un compuesto de Fórmula (IIA); y

- (b) la eliminación del resto de 2-furoilo unido al azufre del compuesto de Fórmula (IIA) mediante la reacción del producto de la etapa (a) con un mol adicional de compuesto de Fórmula (III) para dar dos moles de compuesto de Fórmula (II).

En la etapa (a) preferentemente el derivado activado del ácido 2-furoico puede ser un éster activado del ácido 2-furoico, pero más preferentemente es un haluro de 2-furoilo, en especial cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta etapa es la acetona. Normalmente habrá presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. En la etapa (b) un disolvente adecuado es la DMF o dimetilacetamida. Normalmente habrá presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. Generalmente las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida, por ejemplo, entre 0 y 5 °C. El producto se puede aislar mediante tratamiento con ácido y lavando con agua.

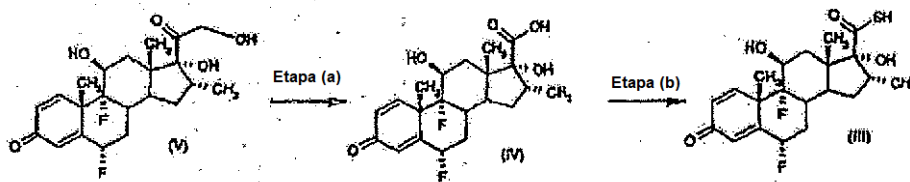
Este procedimiento anteriormente mencionado es muy eficiente en el sentido de que no produce ningún subproducto de furoilamida (proporcionando así, entre otros, ventajas medioambientales) puesto que el exceso molar del resto furoilo es captado por la reacción con un mol adicional del compuesto de Fórmula (II) para formar un mol adicional del compuesto de Fórmula (II).

Además, las condiciones generales para la conversión del compuesto de Fórmula (III) al compuesto de Fórmula (II) en los procedimientos recién descritos serán perfectamente conocidas por los expertos en la materia.

De acuerdo con una serie de condiciones preferidas, no obstante, hemos comprobado que el compuesto de Fórmula (II) se puede aislar de forma ventajosa en forma de sal sólida cristalina. La sal preferida es una sal formada con una base tal como trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletilamina o N-etilpiperidina. Dichas formas salinas del compuesto de Fórmula (II) son más estables, se filtran y se secan más fácilmente y se aíslan con una mayor pureza que el tioácido libre. La sal más preferida es la sal formada con diisopropiletilamina. La sal de trietilamina también es de interés.

Los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de GB 208877B.

Los compuestos de Fórmula (III) también se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



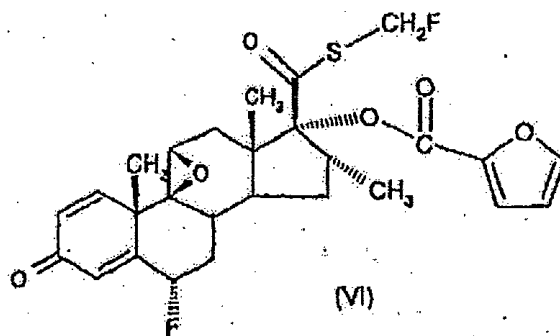
La etapa (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de Fórmula (V). Preferentemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de dietilenglicol. Para mejorar el rendimiento y la producción, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y más preferentemente son agua o tetrahidrofurano, en especial agua y tetrahidrofurano como disolvente. El dioxano y el dimetiléter de dietilenglicol también son disolventes preferidos que se pueden emplear opcional (o preferentemente) junto con el agua. Preferentemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 volúmenes con respecto a la cantidad del material de partida (1 en peso), más preferentemente entre 4 y 6 volúmenes, en especial 5 volúmenes. Preferentemente el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares con respecto a la cantidad de material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa al 50 % en p/p de ácido peryódico, el agente oxidante estará presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 en peso con respecto a la cantidad del material de partida (1 en peso), más preferentemente entre 1,1 y 3 en peso, en especial 1,3 en peso. Preferentemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente químico oxidante. Más preferentemente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato sódico, en especial ácido peryódico. De manera alternativa (o adicional), también se apreciará que la etapa de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo, una que utilice aire y/u oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utilice aire y/u oxígeno, el disolvente usado en dicha reacción preferentemente será metanol. Preferentemente, la etapa (a) supondrá la incubación de los reactivos a temperatura ambiente o un poco más cálida, es decir en torno a 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas. El compuesto de Fórmula (IV) se puede aislar mediante recristalización de la mezcla de reacción con la adición de un antidisolvente. Un antidisolvente adecuado para el compuesto de Fórmula (IV) es el agua. De forma sorprendente hemos descubierto que es muy deseable controlar las condiciones en las que se precipita el compuesto de Fórmula (IV) mediante la adición de un antidisolvente, por ejemplo, agua. Cuando la recristalización se realiza usando agua enfriada (por ejemplo, una mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5 °C), aunque cabría esperar mejores propiedades antidisolventes, hemos comprobado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se asemeja a un gel blando y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitados por la teoría, creemos que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado dentro de la red cristalina. En contraste, cuando se usan

condiciones en torno a 10 °C o superior (por ejemplo, en torno a temperatura ambiente) se produce un producto granular de consistencia similar a la arena que se filtra muy fácilmente. En estas condiciones, la cristalización normalmente comienza después de 1 hora aproximadamente y normalmente se completa en unas pocas horas (por ejemplo, 2 horas). Sin estar limitados por la teoría, creemos que este producto granular contiene poco o nada de disolvente solvatado dentro de la red cristalina.

5

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

- 10 Un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) comprende el tratamiento de un compuesto de Fórmula (X) con un reactivo adecuado para la conversión de un ácido carboxílico en un ácido carbotioico, por ejemplo, usando sulfuro de hidrógeno gaseoso junto con un agente de acoplamiento adecuado tal como CDI en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF. Los compuestos de Fórmula (X) se pueden preparar mediante una metodología análoga a la descrita en el presente documento.
- 15 Un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende la reacción de un compuesto de Fórmula (VI)

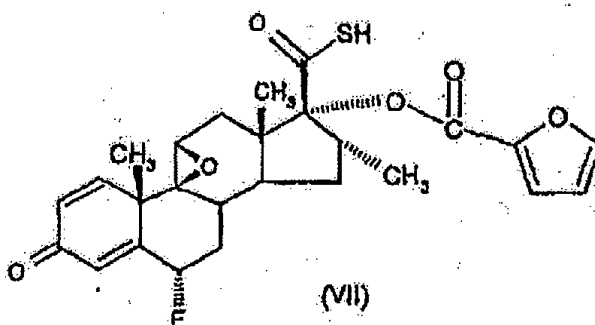


con una fuente de flúor.

- 20 Ejemplos de fuentes de flúor adecuadas incluyen fluoruro (por ejemplo, fluoruro sódico) o, más preferentemente, HF. El reactivo preferido es HF acuoso. Se puede emplear un disolvente tal como THF o DMF.

Se puede preparar un compuesto de Fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende

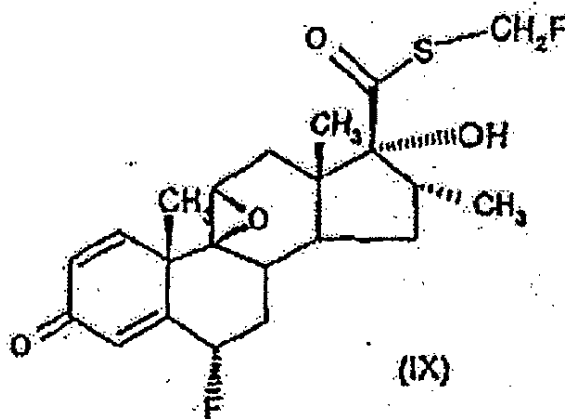
- (a) la alquilación de un compuesto de Fórmula (VII)



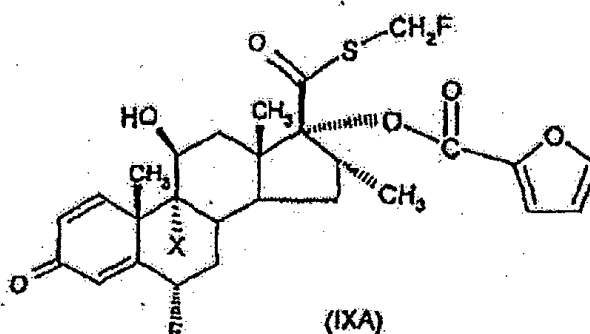
o una de sus sales;

- 25 (b) la reacción de un compuesto de Fórmula (VIII)

(c) la esterificación de un compuesto de Fórmula (IX)

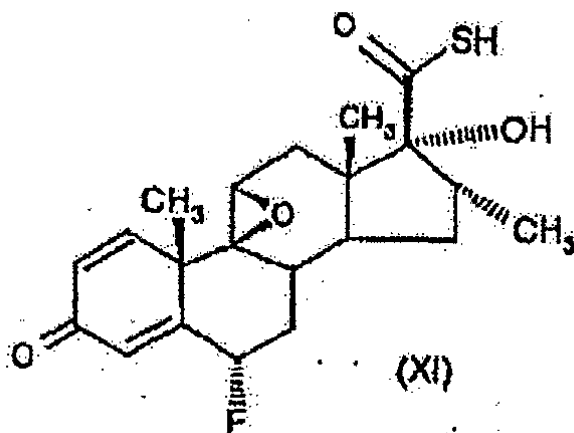


- 5 En un procedimiento (a), se pueden emplear condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto de Fórmula (I). Normalmente, el compuesto de Fórmula (VII) se hará reaccionar con un compuesto de fórmula FCH_2L en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.
- 10 El procedimiento (b) preferentemente se realiza en dos etapas: (i) formación de una halohidrina, en especial una bromohidrina (por ejemplo, mediante la reacción con Bromodan o un reactivo equivalente), seguido de (ii) tratamiento con una base tal como hidróxido sódico para así efectuar el cierre del anillo. El producto de la etapa (i) es un compuesto de fórmula (IXA) que es un nuevo intermedio que se puede aislar, si así se desea:



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

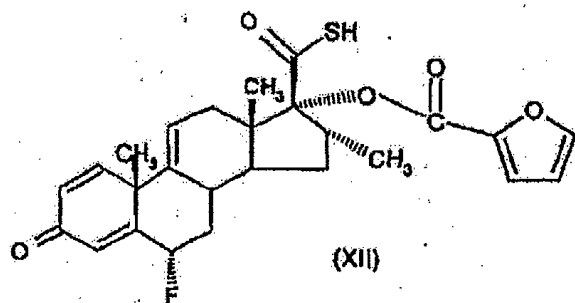
Los compuestos de Fórmula (VII) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende la esterificación de un compuesto de Fórmula (XI)



- 5 Se pueden emplear condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (III) en un compuesto de Fórmula (II). Por ejemplo, un reactivo adecuado sería un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un 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).

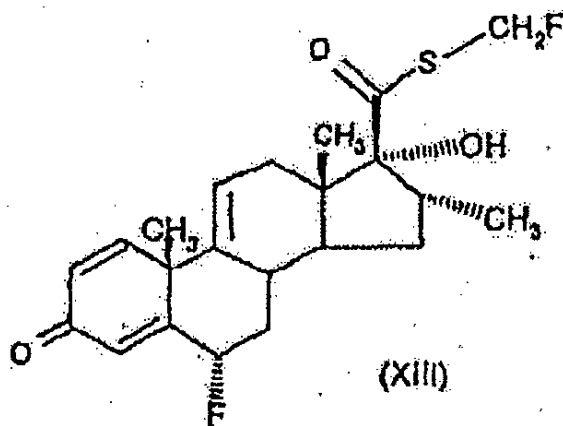
Se puede preparar un compuesto de Fórmula (VIII) mediante un procedimiento que comprende

- 10 (a) la alquilación de un compuesto de Fórmula (XII)



o una de sus sales; o

- (b) la esterificación de un compuesto de Fórmula (XIII)

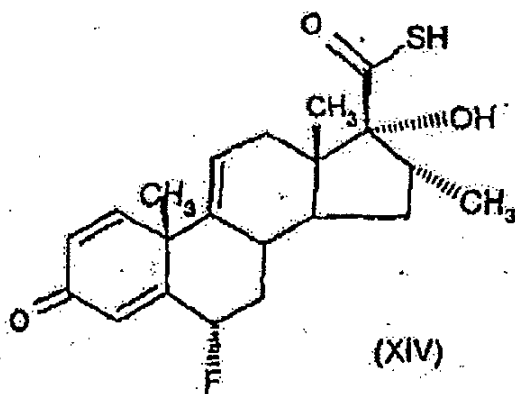


En el procedimiento (a), se pueden emplear condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (II) a un compuesto de Fórmula (I). Normalmente, un compuesto de Fórmula (XII) se hará reaccionar con un compuesto de fórmula FCH_2L , en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.

En el procedimiento (b), se pueden emplear condiciones análogas a las empleadas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (IX) en un compuesto de Fórmula (VI). Por ejemplo, un reactivo adecuado sería un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un haluro de 2-furoilo, por ejemplo, cloruro de 2-furoilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina.

Los compuestos de Fórmula (IX) y (XIII) se pueden preparar mediante la alquilación de los tioácidos (IX) y (XIV) correspondientes (definidos a continuación) usando una metodología análoga a la ya descrita, por ejemplo, mediante la 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano. El tioácido (XI) es un compuesto conocido (J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39(7) 567-584).

El compuesto de Fórmula (XII) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la esterificación de un compuesto de Fórmula (XIV):

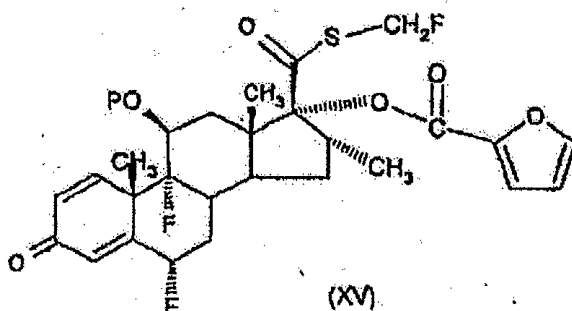


o una de sus sales.

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

Los compuestos de Fórmula (XIV) se pueden preparar a partir del ácido carboxílico correspondiente, por ejemplo, mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (IV) en un compuesto de Fórmula (III). El ácido carboxílico correspondiente anteriormente mencionado es conocido (Upjohn, documento WO 90/15816).

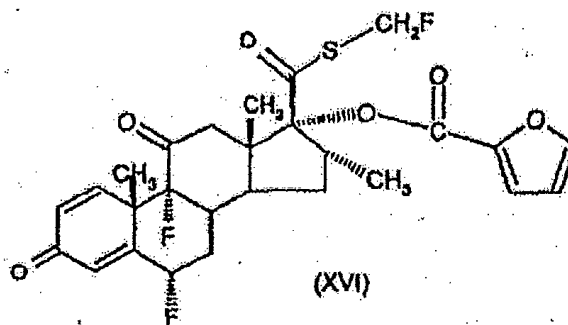
Un procedimiento alternativo adicional para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende la desprotección o desenmascaramiento de un compuesto de Fórmula (I) en el que el grupo 11-β-hidroxi está protegido o enmascarado. El primer paso de dicho procedimiento comprende la desprotección de un compuesto de Fórmula (XV)



en la que P representa un grupo protector de hidroxilo.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo P se describen en Protective Groups in Organic Chemistry Ed JFW McOmie (Plenum Press 1973) o Protective Groups in Organic Synthesis de Theodora W Green (John Wiley and Sons, 1991).

- 5 Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo P adecuados incluyen grupos seleccionados entre carbonato, alquilo (por ejemplo, t-butilo o metoximetilo), aralquilo (por ejemplo bencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo), grupos heterocíclicos tales como tetrahidropirano, acilo (por ejemplo acetilo o bencilo) y grupos sililo tales como trialquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo). Los grupos protectores de hidroxilo se pueden separar mediante técnicas convencionales. Así, por ejemplo, el carbonato se puede eliminar por tratamiento con una base y los grupos alquilo, sililo, acilo y heterocíclicos se pueden eliminar mediante solvolisis, por ejemplo, por hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Los grupos aralquilo tales como trifenilmetilo se pueden eliminar de manera similar mediante solvolisis, por ejemplo, mediante hidrólisis en condiciones ácidas. Los grupos aralquilo tales como bencilo o p-nitrobencilo se pueden escindir por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de un metal noble tal como paladio sobre carbón. El p-nitrobencilo también se puede escindir por fotólisis.
- 10
- 15 El grupo 11-β-hidroxi se puede enmascarar como grupo carbonilo. Así, una segunda etapa de dicho procedimiento comprende la reducción de un compuesto de Fórmula (XVI)



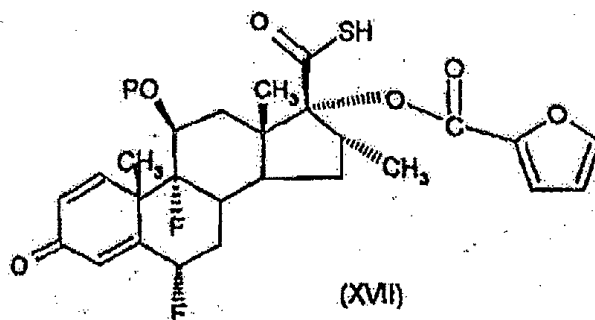
La reducción al compuesto de Fórmula (I) se puede conseguir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente reductor de hidruro tal como borohidruro, por ejemplo, borohidruro sódico.

- 20 La 11-cetona (XVI) también se puede enmascarar. Ejemplos de derivados enmascarados del compuesto de Fórmula (XVI) incluyen (i) derivados de cetales, por ejemplo, cetales formados mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula (XVI) con un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol o etano-1,2-diol, (ii) derivados de ditiocetal, por ejemplo, ditiocetales formados mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula (XVII) con un tiol, por ejemplo, metanotiol, etanotiol o etano-1,2-ditio, derivados de monotiocetal, por ejemplo, monotiocetales formados mediante el
- 25 tratamiento del compuesto de Fórmula (XVI) con, por ejemplo, 1-hidroxi-etano-2-tiol, (iv) derivados formados mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula (XVI) con una alcanolamina, por ejemplo, efedrina, (v) iminas formadas mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula (XVI) con aminas, (vi) oximas formadas mediante el tratamiento de los compuestos de Fórmula (XVI) con hidroxilaminas.

- 30 Estos derivados enmascarados se pueden volver a convertir en la cetona por medios convencionales, por ejemplo, cetales, iminas y oximas se convierten en carbonilo mediante el tratamiento con ácido diluido y los ditiocetales se convierten en la cetona mediante diversos procedimientos como se describe en P. C. Bulman Page y col. (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677 y las referencias allí citadas.

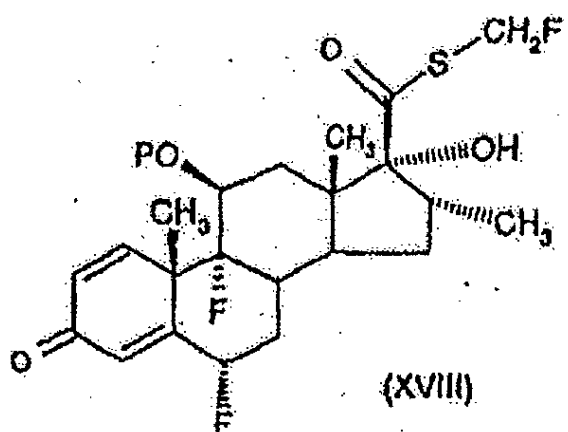
Los compuestos de Fórmula (XV) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

- (a) la alquilación de un compuesto de Fórmula (XVII)



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

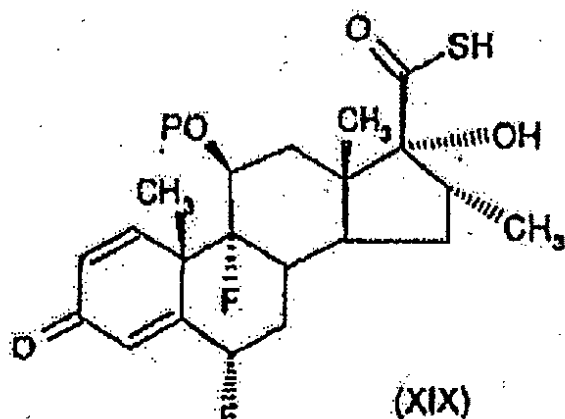
(b) la esterificación de un compuesto de Fórmula (XVIII)



- 5 En la etapa (a), se pueden emplear condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto de Fórmula (I). Normalmente, un compuesto de Fórmula (XVII) se hará reaccionar 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.
- 10 En la etapa (b), se pueden emplear condiciones análogas a las empleadas anteriormente para la conversión de un compuesto de Fórmula (IX) en un compuesto de Fórmula (VI). Por ejemplo, un reactivo adecuado sería un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un haluro de 2-furoilo, por ejemplo, cloruro de 2-furoilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina.

- 15 El compuesto de Fórmula (XVIII) se puede preparar alquilando el tioácido correspondiente usando una metodología análoga a la ya descrita, por ejemplo, mediante la 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano. Los tioácidos correspondientes son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante la metodología convencional. De manera alternativa, el compuesto de Fórmula (XVIII) se puede preparar mediante la
- 20 protección del derivado de hidroxilo correspondiente.

El compuesto de Fórmula (XVII) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la esterificación de un compuesto de Fórmula (XIX)



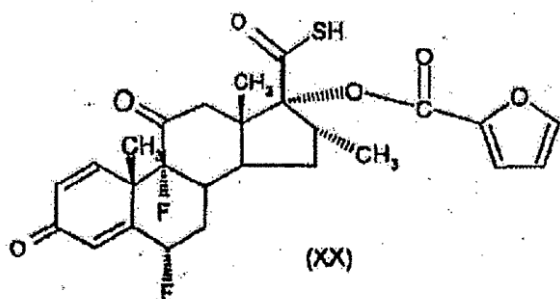
o una de sus sales, en la que P representa un grupo protector de hidroxilo.

5 Este procedimiento se puede realizar usando una metodología análoga a la ya descrita para la conversión de los compuestos de Fórmula (III) en los de (II). Por ejemplo, un reactivo adecuado sería un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un haluro de 2-furoilo, por ejemplo, cloruro de 2-furoilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina.

Los compuestos de Fórmula (XIX) se pueden preparar protegiendo el derivado de hidroxilo (III) correspondiente, que primero tiene protegido el tioácido que a continuación se desprotegería.

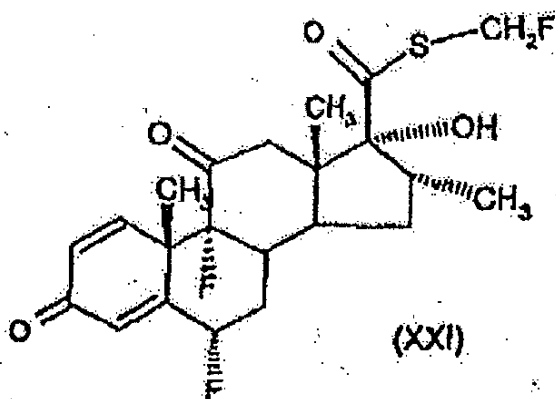
Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

10 (a) la alquilación de un compuesto de Fórmula (XX)



o una de sus sales o de sus derivados en la que el grupo 11-carbonilo está enmascarado; o

(b) la esterificación de un compuesto de Fórmula (XXI)



15 o uno de sus derivados en el que el grupo 11-carbonilo está enmascarado.

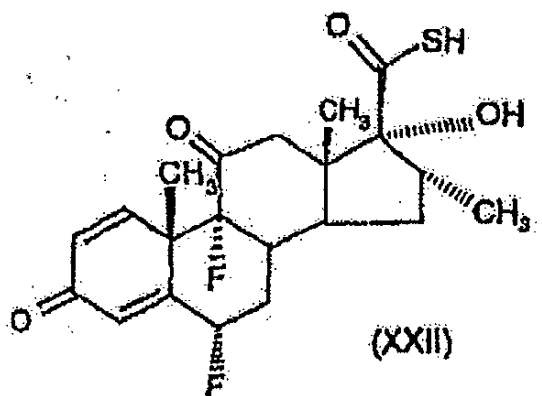
En la etapa (a), se pueden emplear condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión de un

compuesto de Fórmula (III) en un compuesto de Fórmula (II). Normalmente, un compuesto de Fórmula (XX) se hará 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.

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

- 10 El compuesto de Fórmula (XXI) o uno de sus derivados en el que el grupo 11-cetona está enmascarado se puede preparar mediante la alquilación del tioácido correspondiente usando una metodología análoga a la ya descrita, por ejemplo, mediante 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 similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo adecuado en condiciones normales. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano. Los tioácidos correspondientes son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes mediante procedimientos análogos a los descritos previamente.

El compuesto de Fórmula (XX) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la esterificación de un compuesto de Fórmula (XXII)

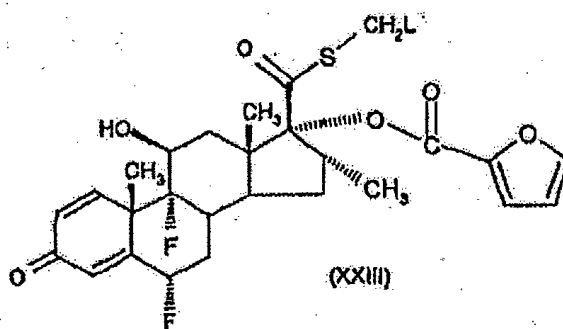


o uno de sus derivados en la que el grupo 11-cetona está enmascarado.

- 20 Este procedimiento se puede realizar usando una metodología análoga a la ya descrita. Por ejemplo, un reactivo adecuado sería un derivado activado del ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferentemente un 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 sus derivados en los que la 11-cetona está enmascarada se pueden preparar mediante la oxidación del derivado de hidroxilo (IV) correspondiente seguido del 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) a (III)).

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



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

Preferentemente la fuente de flúor es un ion fluoruro, por ejemplo, KF. Detalles adicionales para esta conversión se pueden obtener en referencia a G. H. Philipps y col., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729 o J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39(7) 567-584.

5 Los compuestos de Fórmula (XXIII) se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento.

Un procedimiento alternativo adicional para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) o uno de sus solvatos comprende la desprotección o desenmascaramiento de un derivado de un compuesto de Fórmula (I) en el que se protege o se enmascara el grupo 3-carbonilo.

10 El grupo 3-carboarilo se puede enmascarar de una forma análoga a la descrita anteriormente con respecto al enmascaramiento de la posición 11-carbonilo. Así, el 3-carboarilo se puede enmascarar, por ejemplo, en forma de cetel, monotiocetal, ditiocetal, derivado con una alcoholamina, oxima o imina. El grupo carbonilo se puede recuperar por medios convencionales, por ejemplo, los cetales se convierten en carbonilo mediante tratamiento con un ácido diluido o los ditiocetales se convierten en la cetona por diversos procedimientos como los descritos por P. C. Bulman Page y col. (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677 y las referencias allí citadas.

15 Como se ha indicado anteriormente, proporcionamos un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) en forma no solvatada que comprende:

- (a) la cristalización del compuesto de Fórmula (I) en presencia de un disolvente no solvatante tal como etanol, metanol, agua, acetato de etilo, tolueno, metilisobutilcetona o sus mezclas; o
- 20 (b) la desolvatación de un compuesto de Fórmula (I) en forma solvatada (por ejemplo, en forma de solvato con acetona, isopropanol, metiletilcetona, DMF o tetrahidrofurano), por ejemplo, mediante calentamiento.

En la etapa (b) la desolvatación en general se realizará a una temperatura que supera los 50 °C, preferentemente a una temperatura que supera los 100 °C. En general, el calentamiento se realizará al vacío.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en forma no solvatada que se puede obtener a partir del procedimiento anteriormente mencionado.

25 También se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 1 no solvatada que comprende la disolución del compuesto de Fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo y la producción de un compuesto de Fórmula (I) como Forma 1 no solvatada mediante la adición de un antidisolvente no solvatante tal como isooctano o tolueno.

30 De acuerdo con una primera realización preferida de este procedimiento, el compuesto de Fórmula (I) se puede disolver en acetato de etilo y el compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 1 no solvatada se puede obtener mediante la adición de tolueno como antidisolvente. Para mejorar el rendimiento, preferentemente la solución de acetato de etilo está caliente y, una vez añadido el tolueno, la mezcla se destila para reducir el contenido de acetato de etilo.

35 De acuerdo con una segunda realización preferida de este procedimiento, el compuesto de Fórmula (I) se puede disolver en metilisobutilcetona y, mediante la adición de isocianato como antidisolvente, se puede obtener el compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 1 no solvatada.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 1 no solvatada que se puede extraer mediante los procedimientos anteriormente mencionados.

40 Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 2 no solvatada comprende la disolución de un compuesto de Fórmula (I) en una forma no solvatada en metanol o diclorometano seco y la recrystalización del compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 2 no solvatada. Normalmente, el compuesto de Fórmula (I) se disolverá en caliente en metanol o diclorometano seco y se dejará enfriar.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 2 no solvatada que se puede obtener mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

45 Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 3 no solvatada comprende la disolución del compuesto de Fórmula (I) o uno de sus solvatos (en particular como solvato de acetona) en diclorometano en presencia de agua (normalmente el 1-3 % de agua en volumen) y la recrystalización del compuesto (I) como polimorfo de la Forma 3 no solvatada.

50 También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) como polimorfo de la Forma 3 no solvatada que se puede obtener mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

Las ventajas del compuesto de Fórmula (I) y/o sus solvatos y polimorfos pueden incluir el hecho de que la sustancia parece demostrar unas propiedades antiinflamatorias excelentes, con un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible, con un perfil de efectos secundarios atractivo y que es compatible con un régimen de

tratamiento adecuado en pacientes humanos. Ventajas adicionales pueden incluir el hecho de que la sustancia tiene unas propiedades físicas y químicas deseables que permiten una fabricación y almacenamiento sencillos.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Superposición de los perfiles de XRPD de los polimorfos de la Forma 1, Forma 2 y Forma 3 del compuesto de Fórmula (I) no solvatada.

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

Figura 3: Perfiles de DSC y TGA del polimorfo de la 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) obtenido en 5 puntos.

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

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplos

General

Los espectros de RMN ^1H se registraron a 400 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Las siguientes abreviaturas se usan para describir las multiplicidades de las señales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y a (ancho). Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice preenvasados que contienen KP-Sil corridos en un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i. La CLEM se realizó en una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3,3 cm $\times$ 4,6 mm de DI) eluyendo con el 0,1 % de HCO_2H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y el 0,05 % de HCO_2H y el 5 % de agua en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min del 0 % de B, 0,7-4,2 min del 100 % del B, 4,2-5,3 min del 0 % de B, 5,3-5,5 min del 0 % de B a un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando el modo de electropulverización positivo y negativo (EN+ve y EN-ve).

Los perfiles de DSC y TGA se obtuvieron usando un analizador térmico STA449C Netzsch simultáneo usando un recipiente sin sellar con corriente de nitrógeno gaseoso y un gradiente térmico de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$.

Las características de sorción de humedad se obtuvieron usando una microbalanza de sorción de agua Hiden Igasorb. El programa prevé el aumento gradual de la humedad relativa (HR) del 0 al 90 % de humedad relativa y a continuación su disminución de nuevo a una RH del 0 % en etapas de HR del 10 %.

Los análisis de XRPD mostrado en la Figura 1 y 2 se realizaron en un difractómetro de polvo (X)'pert MPD de Phillips, número de serie DY667. El procedimiento se realiza a 2-45 grados 2Theta con un tamaño de paso de 0,02 grados 2Theta y un tiempo de recolección de 1 segundo en cada paso. El análisis de XRPD mostrado en la Figura 4 emplea el mismo instrumento con un accesorio térmico Anton Parr TTK utilizando un procedimiento de funcionamiento de 2 a 35 grados 2Theta con un tamaño de paso de 0,04 grados 2Theta y un tiempo de recolección de 1 segundo.

Intermedios

Intermedio 1: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Una solución de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de GB 2088877B) (18 g, 43,64 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) y trietilamina (15,94 ml, 114 mmol) se trató a $<5^\circ\text{C}$ con una solución de cloruro de 2-furoilo (11,24 ml, 114 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) durante 40 minutos aproximadamente. La solución se agitó a $<5^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 3,5 %, agua, ácido clorhídrico 1 M, y agua y se secó al vacío a 60°C para dar un sólido de color crema. El filtrado de diclorometano se lavó sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 3,5 %, agua, ácido clorhídrico 1 M, agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un sólido de color crema que se combinó con el 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 h. La mezcla se concentró y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con un poco de acetona. Los lavados y el filtrado se combinaron, se concentraron y se cargaron sobre una columna Biotage de gel de sílice que se eluyó con cloroformo:metanol 24:1. Las fracciones que contenían el componente más polar se combinaron y se evaporaron para dar un sólido de color crema. Esto se combinó con el aislado sólido anterior y se secó al vacío para dar un sólido de color beige pálido (19,7 g). Esto se disolvió en agua caliente, el pH se ajustó 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 para dar, después de secar a 50°C , el compuesto del título en forma de sólido de color

crema (18,081 g, 82 %): tiempo de retención del CLEM 3,88 min, m/z 507 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) 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, da, 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-dieno-17 β -carbotioico (primer 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-dieno-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de GB 2088877B) (1 en peso, 49,5 g) en acetona (10 volúmenes) se enfrió a 0-5 °C y se trató con trietilamina (0,51 en peso, 2,1 equivalentes), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C, y se agitó durante 5 minutos a 0-5 °C. A continuación se añadió cloruro de 2-furoilo (0,65 en peso, 2,05 equivalentes) durante un mínimo de 20 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 0-5 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C, y a continuación se obtuvo una muestra para su análisis mediante HPLC. Una solución de dietanolamina (1,02 en peso, 4 equivalentes) en metanol (0,8 volúmenes) se añadió durante 15 minutos aproximadamente seguido de un lavado de línea de metanol (0,2 volúmenes) y la reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h. Se volvió a extraer una muestra de la reacción para su análisis mediante HPLC y a continuación se calentó a 20 °C aproximadamente y se trató con agua (1,1 en peso). A continuación, la mezcla de reacción se trató con una solución de HCl (SG1,18 (11,5 M), 1 volumen) en agua (10 volúmenes) durante 20 minutos aproximadamente manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 25 °C. La suspensión se agitó a 20-23 °C durante al menos 30 minutos y a continuación se filtró. La pasta del filtro se lavó con agua (3 $\times$ 2 volúmenes). El producto se secó al vacío a 60 °C aproximadamente durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de 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-dieno-17 β -carbotioico (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-dieno-17 β -carbotioico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de GB 2088877B) (1 en peso, 49,5 g) en acetona (10 volúmenes) se enfrió a 0-5 °C y se trató con trietilamina (0,51 en peso, 2,1 equivalentes), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C, y se agitó durante 5 minutos a 0-5 °C. A continuación se añadió cloruro de 2-furoilo (0,65 en peso, 2,05 equivalentes) durante un mínimo de 20 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 0-5 °C. La reacción se agitó durante al menos 30 minutos y se diluyó con agua (10 volúmenes) manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con acetona/agua (50/50, 2 volúmenes) y agua (2 $\times$ 2 volúmenes). El producto se secó al vacío a 55 °C aproximadamente durante toda la noche para dar tioanhídrido de S-(2-furanilcarbonil) 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ilo en forma de 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, da) (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, sa), 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 porción del producto (0,56 g) se mezcló con ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (0,41 g) en una relación molar 1:1 en DMF (introducción total de esteroides con respecto a 10 volúmenes). La mezcla de reacción se trató con trietilamina (2,1 equivalentes aproximadamente) y la mezcla se agitó a 20 °C aproximadamente durante 6 horas aproximadamente. Se añadió agua (50 volúmenes) que contiene HCl concentrado en exceso (0,5 volúmenes) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El lecho se lava con agua (2 $\times$ 5 volúmenes) y se seca al vacío a 55 °C aproximadamente para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,99 g, 102 %).

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

Una suspensión agitada del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de GB 2088877B) (49,5 g) en acetato de metilo (500 ml) se trató con trietilamina (35 ml) manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5 °C. Se añadió cloruro de 2-furoilo (25 ml) y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de dietanolamina (52,8 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante al menos 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido (1 M aproximadamente, 550 ml) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 15 °C y la mezcla se agitó a 15 °C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de metilo (2 $\times$ 250 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera (5 $\times$ 250 ml) y se trataron con diisopropiletilamina (30 ml). La mezcla de reacción se concentró por destilación a presión atmosférica hasta un volumen aproximado de 250 ml y se enfrió a 25-30 °C (la cristalización del producto deseado normalmente se produce durante la destilación/enfriamiento posterior). Se añadió t-butilmetiléter (TBME) (500 ml), la suspensión se enfrió adicionalmente y se dejó reposar a 0-5 °C durante al menos 10 minutos. El producto se separó por filtración, se lavó con TBME frío (2 $\times$ 200 ml) y se secó al vacío a 40-50 °C aproximadamente (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 ²J_{H-F} = 50 Hz), 4,45-4,33 (1H, da), 3,92-3,73 (3H, ma), 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-dieno-17 β -carbotoico

Una suspensión agitada del Intermedio 1 (30 g) en acetato de etilo (900 ml) se trató con trietilamina (1,05 equivalentes molares, 8,6 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C aproximadamente durante 1,5 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 2 volúmenes) y se secó al vacío a 45 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título en forma de 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 ²J_{H-F} = 50 Hz), 4,47-4,33 (1H, da), 3,88-3,70 (1H, ma), 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).

10 Ejemplos

Ejemplo 1: Forma 1 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3 oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

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 2 M (93 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (300 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para dar un sólido blanco que se recrystalizó en acetona/agua (para dar el solvato de acetona de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico) y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (2,351 g, 88 %): tiempo de retención del CLEM 3,66 min, 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

25 Actividad farmacológica *in vitro*

La actividad farmacológica se evaluó en un ensayo funcional *in vitro* de actividad del agonista de glucocorticoides que en general predice actividad antiinflamatoria o antialérgica *in vivo*.

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

El ensayo funcional se basa en el descrito por K. P. Ray y col., Biochem J. (1997), 328, 707-715. Células A549 transfectadas de forma estable con un gen informador que contiene elementos sensibles a NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) se trataron con compuestos de ensayo a las dosis adecuadas durante 1 hora a 37 °C. A continuación las células se estimularon con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, tiempo tras el cual se midió la cantidad de fosfatasa alcalina producida mediante un ensayo colorimétrico convencional. Se construyeron curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

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

El receptor de glucocorticoides (RG) puede funcionar con al menos dos mecanismos distintos, regulando positivamente la expresión génica mediante la unión directa del RG a secuencias específicas en promotores génicos, y regulando negativamente la expresión génica dirigida por otros factores de transcripción (tales como NF κ B o AP-1) mediante su interacción directa con el RG.

En una variante del procedimiento anterior, para controlar estas funciones, se generaron dos plásmidos informadores y se introdujeron por separado en células epiteliales de pulmón humanas A549 por transfección. La primera línea celular contiene el gen informador de la luciferasa de luciérnaga bajo el control de un producto sintético que responde específicamente a la activación del factor de transcripción NF κ B cuando se estimula con TNF- α . La segunda línea celular contiene el gen informador de la luciferasa de la renilla bajo el control de un promotor sintético que comprende 3 copias del elemento de respuesta consenso a glucocorticoides, y que responde a la estimulación directa por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y transrepresión se realizó mezclando las dos líneas celulares en una relación 1:1 en una placa de 96 pocillos (40.000 células por pocillos) y cultivando durante toda la noche a 37 °C. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO, y se añadieron a las células a una concentración final de DMSO del 0,7 %. Después de incubar durante 1 hora se añadieron 0,5 ng/ml de TNF- α (R&D Systems) y después de otras 15 horas a 37 °C, se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y renilla usando el kit Packard Firelite siguiendo las indicaciones del fabricante. Se construyeron las curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se determinaron los valores de CE₅₀.

	Transactivación (GR)	Transrepresión (NFκB)
	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*

- 5 La actividad farmacológica *in vivo* se evaluó en un modelo de eosinofilia de rata Brown Norway sensibilizada a la ovoalbúmina. Este modelo está diseñado para mimetizar la eosinofilia pulmonar inducida por alérgenos, un componente importante de la inflamación pulmonar en asma.

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

- 10 El compuesto (I) produjo una inhibición dependiente de la dosis de eosinofilia pulmonar en este modelo después de dosificar como suspensión intratraqueal (IT) en solución salina 30 minutos antes de la exposición a ovoalbúmina. Se consiguió una inhibición significativa después de una sola dosis de 30 µg de compuesto (I) y la respuesta fue significativamente superior ($p=0,016$) que la observada con una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (inhibición del 69 % con el compuesto (I) frente a la inhibición del 41 % con propionato de fluticasona).

- 15 En un modelo de rata de involución del timo, 3 dosis IT diarias de 100 µg de compuesto (I) indujeron reducciones en el peso del timo significativamente más bajas ($p=0,004$) que una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (67 % de reducción del peso del timo con el compuesto (I) frente a una reducción del 78 % con el propionato de fluticasona).

Tomados juntos, estos resultados indican un índice terapéutico superior para el compuesto (I) en comparación con el propionato de fluticasona.

20 Metabolismo *in vitro* en hepatocitos de rata y humanos

- La incubación del compuesto (I) con hepatocitos de rata o humanos muestra que el compuesto se metaboliza de forma idéntica al propionato de fluticasona, siendo el ácido 17β-carboxílico (X) el único metabolito significativo producido. La investigación de la tasa de aparición de este metabolito durante la incubación del compuesto (I) con hepatocitos humanos (37 °C, concentración del fármaco de 10 µM, hepatocitos procedentes de 3 sujetos, 0,2 y 0,7 millones de células/ml) muestra que el compuesto (I) se metaboliza 5 veces más rápido aproximadamente que el propionato de fluticasona.

Sujeto número	Densidad de células (millones de células /ml)	Producción de metabolito ácido 17β (pmol/h)	
		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

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

30 Farmacocinética después de dosificación intravenosa (iv) y oral en ratas

El compuesto (I) se dosificó por vía oral (0,1 mg/kg) e iv (0,1 mg/kg) a ratas macho Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El compuesto (I) mostraba una biodisponibilidad oral despreciable (0,9 %) y un aclaramiento plasmático de 47,3 ml/min/kg, que se aproxima al flujo sanguíneo hepático (aclaramiento plasmático del propionato de fluticasona = 45,2 ml/min/kg).

35 Farmacocinética después de la dosificación intratraqueal de polvo seco en cerdo

- 40 Se dosificó intratraquealmente a cerdos anestesiados (2) con una mezcla homogénea de compuesto (I) (1 mg) y propionato de fluticasona (1 mg) en forma de mezcla de polvo seco en lactosa (10 % en p/p). Se tomaron muestras de sangre en serie durante hasta 8 horas después de la dosificación. Se determinaron los niveles plasmáticos de compuesto (I) y de propionato de fluticasona después de la extracción y se analizaron usando la metodología de CL-EM/EM; los límites inferiores de cuantificación de los procedimientos fueron de 10 y 20 pg/ml para el compuesto (I) y

el propionato de fluticasona, respectivamente. Usando estos procedimientos, el compuesto (I) era cuantificable hasta 2 horas después de la dosificación y el propionato de fluticasona era cuantificable hasta 8 horas después de la dosificación. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas para ambos compuestos en 15 minutos después de la dosificación. Los datos de semivida plasmática obtenidos de la dosificación iv (0,1 mg/kg) se usaron para calcular los valores del AUC (0-inf) para el compuesto (I). Esto compensa el perfil plasmático del compuesto (I) que únicamente está definido hasta 2 horas después de una dosificación IT y elimina cualquier sesgo debido a datos limitantes entre el compuesto (I) y el propionato de fluticasona.

Los valores de C_{max} y AUC (0-inf) muestran una exposición sistémica notablemente reducida para el 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

Los parámetros farmacocinéticos tanto para el compuesto (I) como para el propionato de fluticasona fueron idénticos en el cerdo anestesiado después de la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos 0,1 mg/kg. El aclaramiento de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo experimental de cerdo.

Ejemplo 1: Forma 1 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (primer procedimiento alternativo)

Una suspensión móvil de 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 trató con un catalizador de transferencia de fase (cloruro de benciltributilamonio, 10 % molar), se enfrió a 3 °C y se trató con bromofluorometano (1,10 ml, 19,5 mmol, 0,98 equivalentes), lavando en acetato de etilo enfriado previamente (EtOAc) (0 °C) (20 ml). La suspensión se agitó durante toda la noche, dejando que se calentase a 17 °C. La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M (50 ml), una solución de NaHCO₃ al 1 % en p/v (3 × 50 ml) y agua (2 × 50 ml). La solución de acetato de etilo se destiló a presión atmosférica hasta que el destilado alcanzó una temperatura de 73 °C aproximadamente, punto al cual se añadió tolueno (150 ml). Se prosiguió con la destilación a presión atmosférica hasta que todo el EtOAc restante se hubo eliminado (temperatura aproximada del destilado, 103 °C). La suspensión resultante se enfrió y se mantuvo a <10 °C y se separó por filtración. El lecho se lavó con tolueno (2 × 30 ml) y el producto se secó en un horno al vacío a 60 °C hasta un peso constante para dar el compuesto del título (8,77 g, 82 %).

Ejemplo 1: Forma 1 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (segundo procedimiento alternativo)

Una suspensión de solvato de acetona de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 11) (50,0 g) en acetona (1500 ml) y agua (75 ml) se calentó hasta temperatura de reflujo. La mezcla resultante se clarificó mediante filtración en caliente (papel de filtro Whatman 54) tiempo durante el cual precipitó algo de sólido en el filtrado. Se añadió acetona adicional (200 ml) al filtrado dando una solución brillante a reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica hasta que se apreció turbidez mientras se encontraba a temperatura de reflujo (750 ml de disolvente recogido aproximadamente). Se añadió tolueno (1000 ml) a la solución caliente y se prosiguió con la destilación a presión atmosférica produciendo la cristalización a una temperatura de 98 °C aproximadamente. Se prosiguió con la destilación del disolvente hasta que se consiguió una temperatura de reacción de 105 °C (945 ml de disolvente recogido aproximadamente). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió adicionalmente y se mantuvo a <10 °C durante 10 minutos. El producto se separó por filtración, se lavó con tolueno (150 ml) y se secó mediante aspiración. El producto se secó a 60 °C aproximadamente al vacío durante 16 horas para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco denso (37,8 g, 83,7 %).

En la Figura 1 se muestra el patrón de XRPD del Ejemplo 1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 2: Forma 2 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

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

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

En la Figura 1 se muestra el patrón de XRPD del producto del Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Forma 3 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

Una suspensión de solvato de acetona de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 1.1) (20,0 g) en diclorometano (800 ml, 40 volúmenes) y agua (10 ml, 0,5 volúmenes) se calentó a temperatura de reflujo para dar una solución brillante. La solución se clarificó mediante filtración en caliente (papel de filtro Whatman 54) tiempo durante el cual parte del sólido cristalizó en el filtrado que se había disuelto completamente tras calentar a temperatura de reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica (400 ml de disolvente recogido aproximadamente) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió adicionalmente y se mantuvo a <10 °C durante 10 minutos aproximadamente. El producto se separó por filtración, se secó por succión y se secó a 60 °C aproximadamente al vacío durante toda la noche para dar un sólido blanco (12,7 g, 70 %).

En la Figura 1 y Figura 4 se muestra el patrón de XRPD del producto del Ejemplo 3

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

La suspensión de una mezcla de la Forma 1 y la Forma 2 en agua a temperatura ambiente reveló que los componentes se transforman completamente en la Forma 1 con el tiempo. En la Figura 2 se muestran los resultados de XRPD. Se obtuvieron resultados similares mediante la suspensión de una mezcla de la Forma 1 y la Forma 2 en etanol a temperatura ambiente. A partir de estos resultados se puede concluir que la Forma 1 es la forma polimórfica termodinámicamente más estable de las dos formas.

Se realizaron estudios térmicos de XRPD sobre la Forma 3 como se muestra en la Figura 4. El perfil de temperatura y tiempo se muestra en la Figura 5 y se obtuvieron las 5 señales mostradas en la Figura 4 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 a continuación en la Forma 1 a medida que se incrementa la temperatura.

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

Las características de sorción de humedad de las tres formas se determinaron controlando el cambio de peso del sólido cuando se exponen a un incremento gradual y a continuación se reduce la humedad. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Forma 1: captación del 0,18 % en p/p de humedad a lo largo del intervalo del 0-90 % de humedad relativa a 25 °C.

Forma 2: captación del 1,1-2,4 % en p/p de humedad a lo largo del intervalo del 0-90 % de humedad relativa a 25 °C.

Forma 3: captación del 1,2-2,5 % en p/p de humedad a lo largo del intervalo del 0-90 % de humedad relativa a 25 °C.

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

Se determinaron las entalpías de disolución en DMSO y acetonitrilo a 25 °C. Los resultados fueron los siguientes:

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

(resultados en kJ/mol)

A partir de estos resultados se puede determinar que la entalpía de transición de la Forma 3 a la Forma 1 es de aproximadamente 5,1-6,7 kJ/mol. Asumiendo que la entropía de transición es baja, puesto que ambas formas se encuentran no solvatadas, la entalpía de transición se puede igualar a la energía libre de transición. Así, estos datos sugieren que la Forma 1 es la forma termodinámicamente más estable a 25 °C.

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

Una suspensión de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparada, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 1) (400 mg) en metiletilcetona (3,2 ml) se calentó a temperatura de reflujo para dar una solución clara. Una parte del disolvente se separó por filtración a presión atmosférica (1 ml aproximadamente) y la mezcla se enfrió a 20 °C aproximadamente. El producto cristalizado se separó por filtración, y se secó a 20 °C aproximadamente al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (310 mg, 68 %). El RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto original y los siguientes picos de disolvente adicionales: 2,45 (2H, c), 2,14 (3H, s), 1,06 (3H, t).

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

Una solución de S-fluorometil éster del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 1) (150 mg) en isopropanol (15 ml) se dejó cristalizar lentamente durante un periodo de 8 semanas aproximadamente. Los cristales macizos resultantes se aislaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. El RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto original y los siguientes picos de disolvente adicionales: 4,03 (1 H, m), 1,20 (6H, d).

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

Una suspensión de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 1) (150 mg) en THF (20 volúmenes) se calentó para dar una solución clara. El disolvente se dejó evaporar lentamente durante un periodo de 6 días para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. De manera alternativa, una solución de THF se añade gota a gota a una solución de bicarbonato de potasio (2 % en p/p) en agua (50 volúmenes) y el producto precipitado se recoge por filtración para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. El RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto original y los siguientes picos de disolvente adicionales: 3,74 (4H, m), 1,85 (4H, m).

Ejemplo 9: Solvato de tetrahidrofurano de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (procedimiento alternativo)

Una suspensión móvil de la 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-dieno-17 β -carbotoico (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Intermedio 1B) (1,2 g) en THF (10 ml) se trató con un catalizador de transferencia de fase (bromuro de tetrabutilamonio, normalmente entre el 8 y el 14 % molar), se enfrió a 3 °C aproximadamente y se trató con bromofluorometano (0,98 equivalentes). La suspensión se agitó durante 2 a 5 horas, dejando calentar a 17 °C. La mezcla de reacción se echó en agua (30 volúmenes), se agitó a 10 °C aproximadamente durante 30 minutos y se separó por filtración. El sólido recogido se lavó con agua (4 $\times$ 3 volúmenes) y el producto se secó en un horno al vacío a 60 °C durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,85 g, 87 %).

Ejemplo 10: Solvato de DMF de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

Una mezcla de Intermedio 1 (4,5 g, 8,88 mmol) en DMF (31 ml) se trató con bicarbonato de potasio (0,89 g, 8,88 mmol) y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió 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 agitó a -20 °C durante 4 horas. A continuación la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos más, se añadió a ácido clorhídrico 2 M (100 ml) y se agitó durante otros 30 minutos a 0-5 °C. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó a 50 °C para dar el compuesto del título (4,47 g, 82 %). El RMN δ (CD₃OD) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto original y los siguientes picos de disolvente adicionales: 7,98 (1H, sa), 2,99 (3H, s), 2,86 (3H, s).

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

Una solución del Intermedio 1 (530,1 g, 1 en peso) en dimetilformamida (DMF) (8 volúmenes) se trató con hidrogenocarbonato de potasio (0,202 en peso, 1,02 equivalentes) y la mezcla se enfrió a -17 $\pm$ 3 °C con agitación. A continuación se añadió bromofluorometano (BFM) (0,22 en peso, 0,99 equivalentes) y la reacción se agitó a -17 $\pm$ 3 °C durante al menos 2 h. A continuación la mezcla de reacción se añadió a agua (17 volúmenes) a 5 $\pm$ 3 °C durante 10 minutos aproximadamente seguido de un lavado de línea de agua (1 volumen). La suspensión se agitó a 5-10 °C durante al menos 30 min y a continuación se filtró. La pasta del filtro (el solvato de DMF del S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico) se lavó con agua (4 $\times$ 4 volúmenes) y el producto se secó por arrastre sobre el filtro. La pasta húmeda se devolvió a recipiente, se añadió acetona (5,75 volúmenes) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a 52 $\pm$ 3 °C y se añadió agua (5,75 volúmenes), manteniendo la temperatura a 52 $\pm$ 3 °C. A continuación la mezcla se enfrió a 20 $\pm$ 3 °C, se filtró y se secó al vacío a 60 $\pm$ 5 °C durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (556,5 g, 89 %). El RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el

Ejemplo 1 para el compuesto original y los siguientes picos de disolvente adicionales: 2,17 (6H, s).

Ejemplo 12: Composición de polvo seco que contiene la Forma 1 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

Se preparó una formulación de polvo seco de la forma siguiente:

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

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

- 10 Se preparó una tira de ampollas desprendible que contiene 60 ampollas cada una rellena con una formulación como se acaba de describir.

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

Un bote de aluminio se relleno con una formulación de la manera siguiente:

- 15 Forma 1 no solvatada, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, primer procedimiento alternativo) y micronizada hasta un MMD de 3 μ m): 250 μ g

1,1,1,2-tetrafluoroetano: hasta 50 μ l

(cantidades por accionamiento)

- 20 en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el bote se equipó con una válvula dosificadora adaptada para dispensar 50 μ l por accionamiento.

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

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

Polisorbato 20 0,8 mg

Monolaurato de sorbitán 0,09 mg

Dihidrogenofosfato sódico dihidratado 94 mg

Fosfato sódico dibásico anhidro 17,5 mg

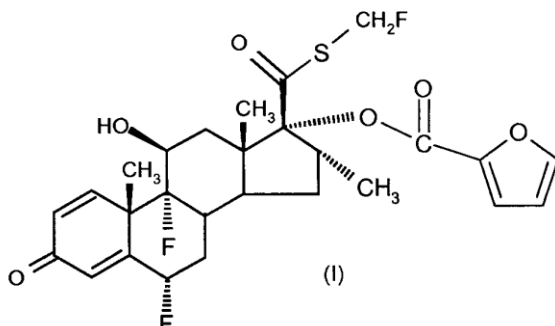
Cloruro sódico 48 mg

Agua desmineralizada hasta 10 ml

- 25 La formulación se introdujo en una bomba de pulverización capaz de suministrar varias dosis medidas (Valois).

REIVINDICACIONES

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



o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables, formulación que no está presurizada y está adaptada para su administración por vía tópica en forma de polvo seco en los pulmones a través de la cavidad oral, en combinación con otro agente terapéuticamente activo.

2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del adrenorreceptor β_2 .

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que contiene lactosa o almidón como diluyente o vehículo.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma no solvatada.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma no solvatada, en forma de polimorfo de la Forma 1, que tiene un perfil de XRPD con un pico en aproximadamente 18,9 grados 2Theta.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma no solvatada, en forma de polimorfo de la Forma 2, que tiene un perfil de XRPD con un pico en aproximadamente 18,4 y 21,5 grados 2Theta.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma no solvatada, en forma de polimorfo de la Forma 3, que tiene un perfil de XRPD con un pico en aproximadamente 18,6 y 19,2 grados 2Theta.

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, en el que el tratamiento se produce una vez al día.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que la afección inflamatoria y/o alérgica es asma.

11. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que los compuestos individuales de la combinación se administran de forma secuencial o simultánea en formulaciones separadas o combinadas.

12. Uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tratamiento es una vez al día.

14. Uso de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la afección inflamatoria y/o alérgica es asma.

15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que los compuestos individuales de la combinación se administran de forma secuencial o simultánea en formulaciones separadas o combinadas.

FIG. 1

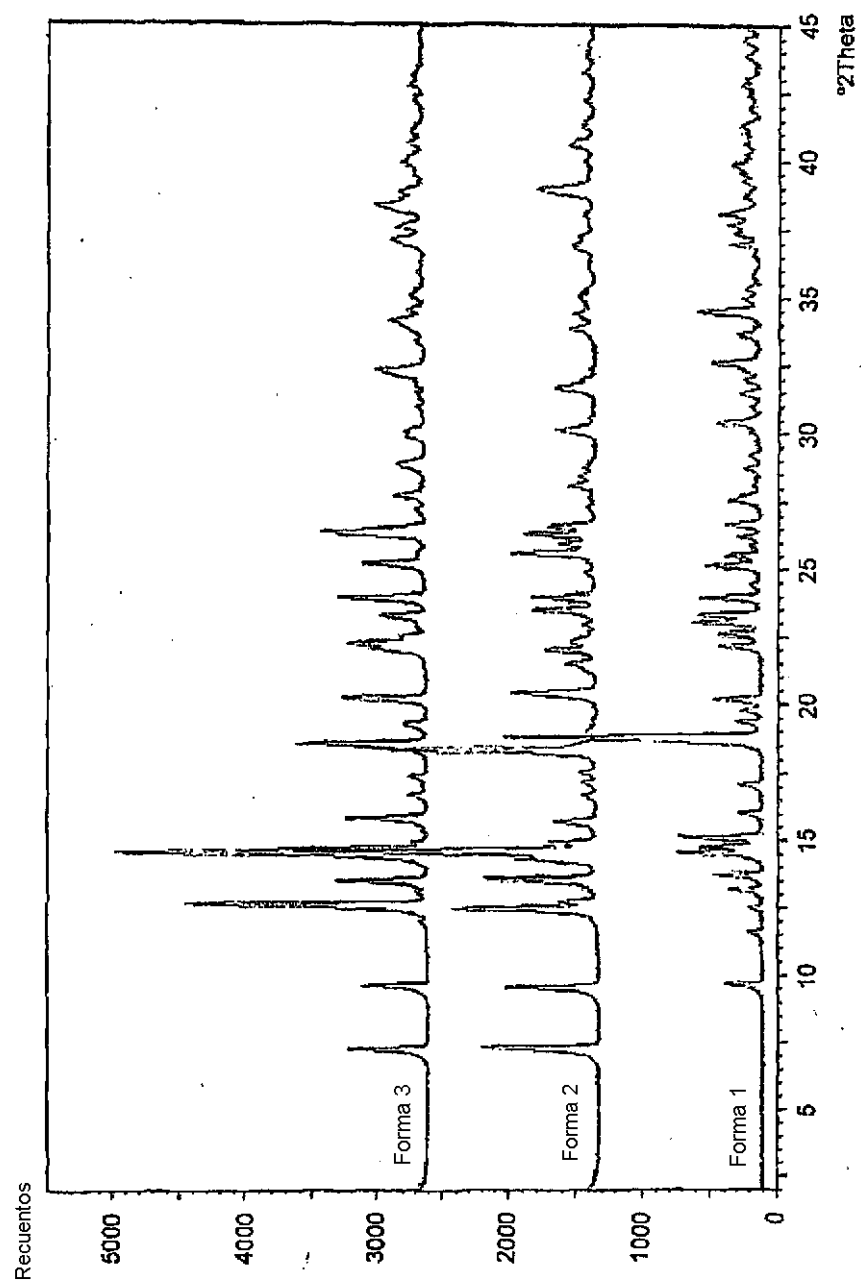


FIG. 2

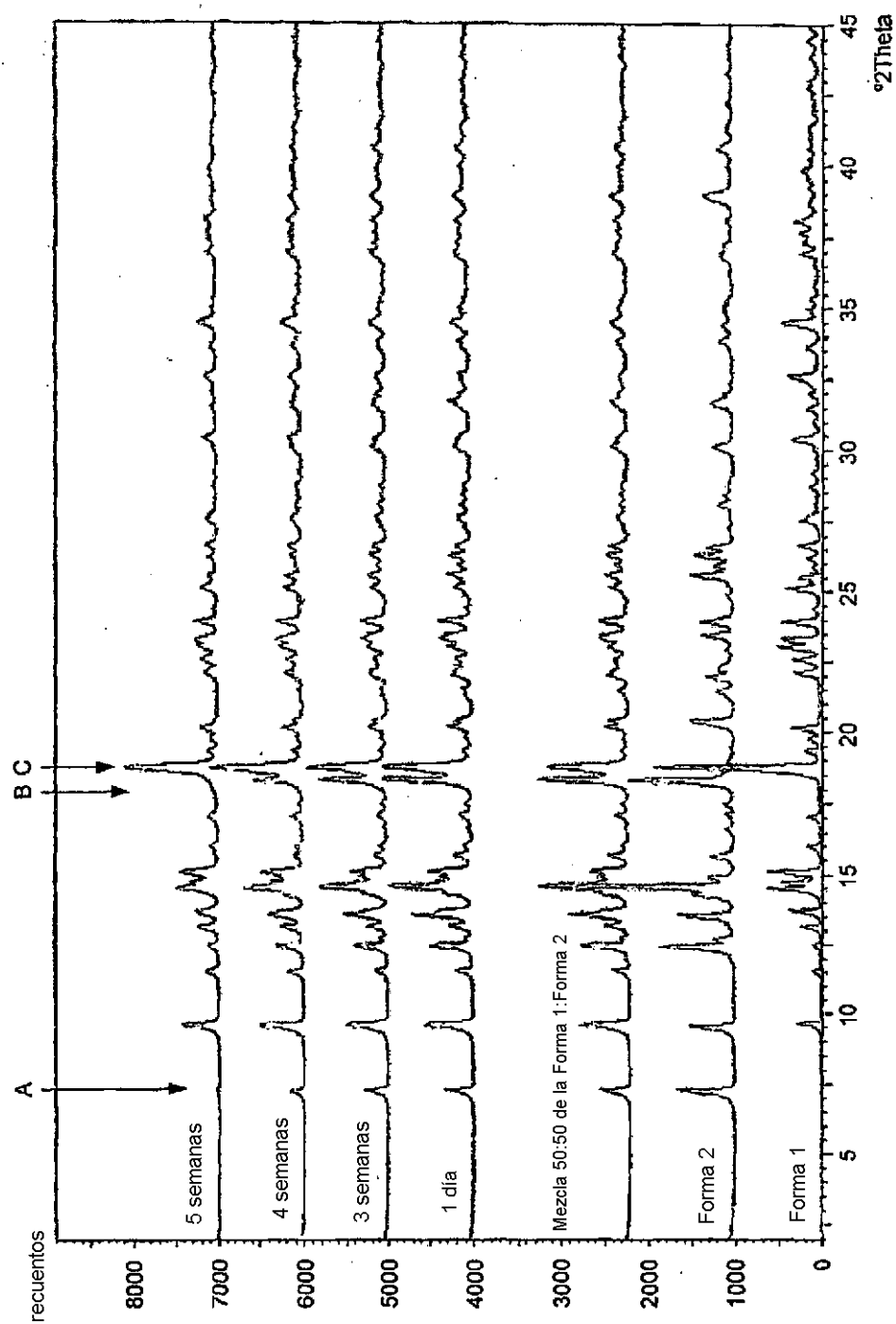


FIG. 3

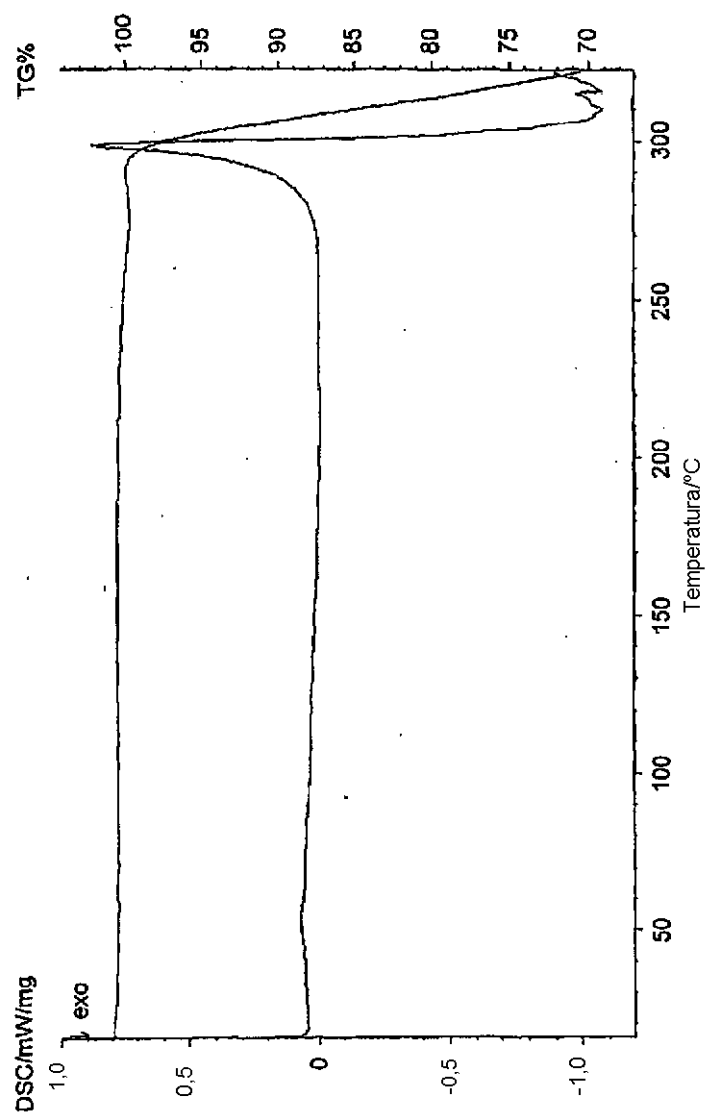


FIG. 4

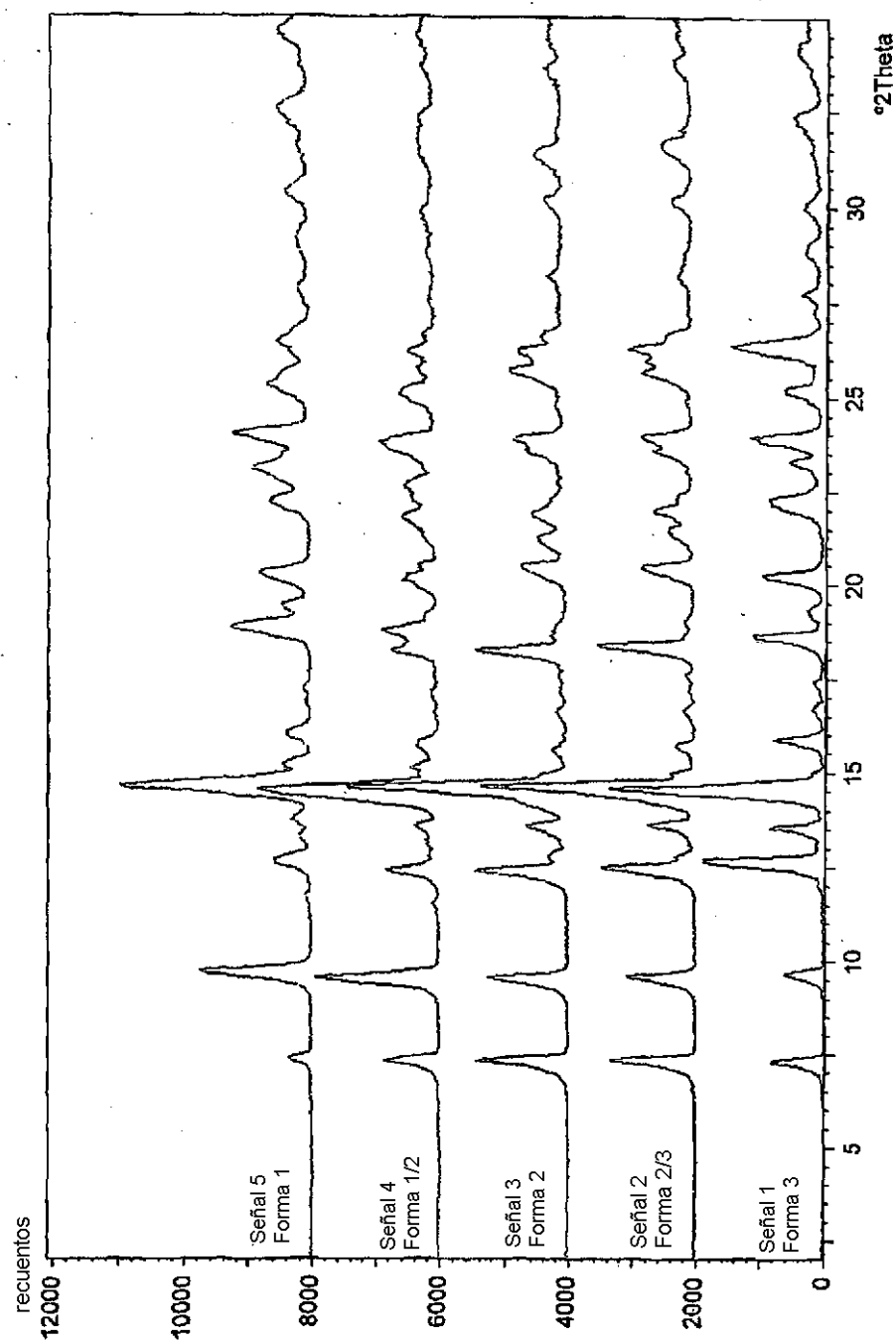


FIG. 5

