

PETITORIO



01 63015

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 01052015 00000000
 Fecha: 2001-08-03 13:57:53
 Transmite: 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE. 2000-3

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED. Sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra
 Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlessex, UB6 ONN, Reino Unido.
 Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com
 Domicilio: Greenford, Middlesex, Reino Unido.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

PRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
 Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia
 Teléfono: 57 1 3264270 Fax: 57 1 2126426
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: Keith Biggadike; Steven John Coote y Rosalyn Kay Nice
 Dirección: VER ANEXO.
 Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com
 Domicilio: Gran Bretaña

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

TITULO (54)

"NUEVO DERIVADO DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIO"

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/568

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

D. 486

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

5-08-00

7-01-01

(31) Número de Solicitud

0019172.6

0108800.4

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

05 FEB. 2002

6 meses ☒

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 22.749, 47.598 y 22.753

Fecha 9-04-01 y 1-08-01

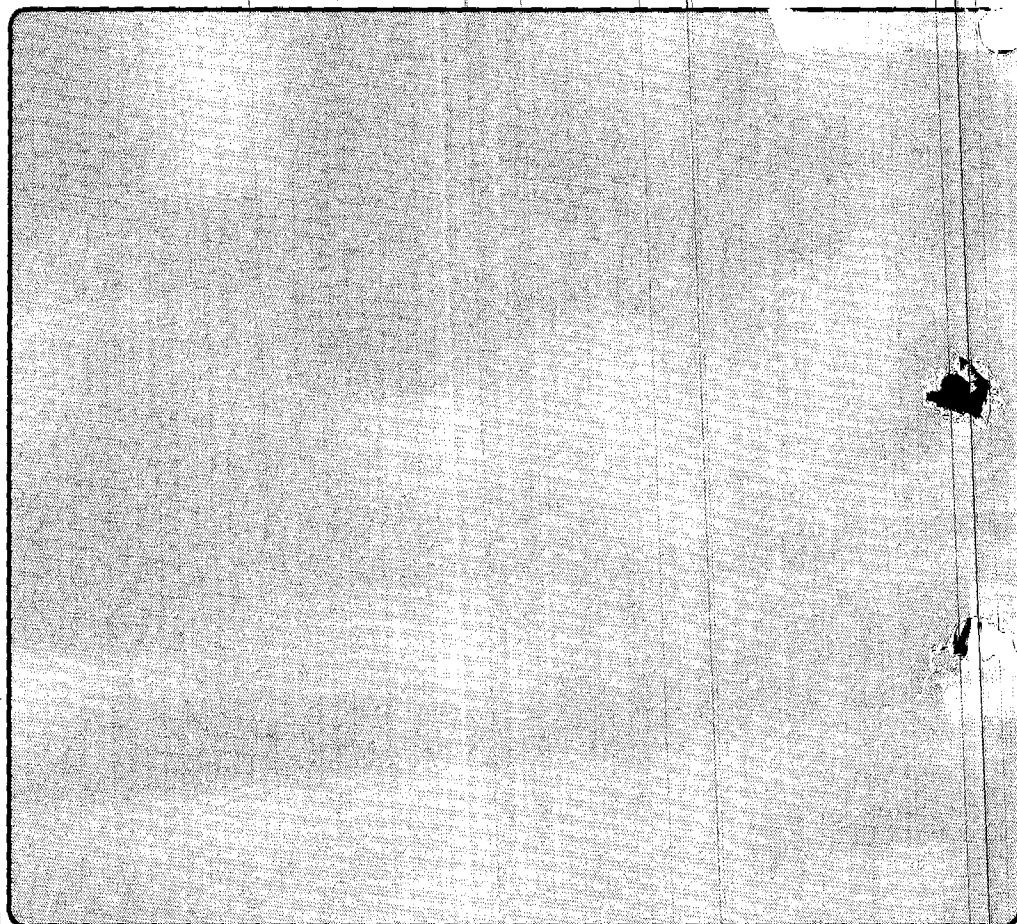
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuere el caso 13.957
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176085

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 22,749
FECHA : ABRIL 9 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01063015 00200020
Fecha (AMD): 2001-04-03 13:57:53
Trasite : 002 PATENTES D / REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4097970	09/04/2001	6,345,280.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 01063015 00000000 Folios: 105
 Fecha (AMD): 2001-08-03 13:57:53
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 NIT : 800176089-2 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 47,598
 FECHA : AGOSTO 1 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5607096	01/08/2001	100,000.00
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8251638	31/07/2001	8,316.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

REPOSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 22,753
FECHA : ABRIL 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4097970	09/04/2001	6,345,280.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1.50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

7

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

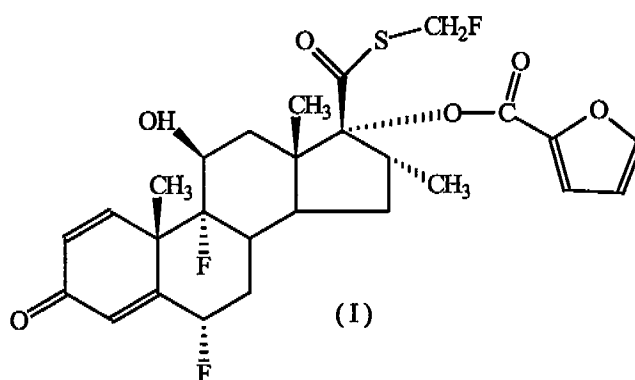
88

8

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

De acuerdo a un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)

5



y los solvatos del mismo. Se proporcionan también las composiciones que contienen el compuesto, los procesos para prepararlo, y su uso en terapia.

10

NUEVO DERIVADO DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIO

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo
compuesto anti-inflamatorio y anti-alérgico de la serie del
androstano y a los procesos para su preparación. La
presente invención también se refiere a las formulaciones
farmacéuticas que contienen el compuesto y a los usos
10 terapéuticos del mismo, particularmente para el tratamiento
de condiciones inflamatorias y alérgicas.

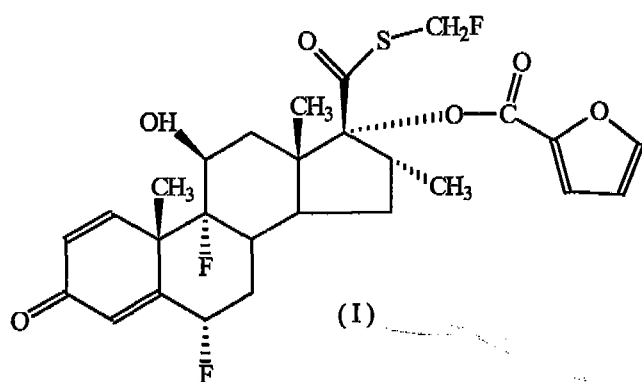
 Los glucocorticoides que tienen propiedades anti-
inflamatorias son conocidos y son ampliamente utilizados
para el tratamiento de desórdenes o enfermedades
15 inflamatorias tales como el asma y la rinitis. Por
ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4335121
describe el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -
difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
androst-1,4-dien-17 β -carbotioico (conocido por el nombre
20 genérico de propionato de fluticasona) y los derivados del
mismo. El uso de los glucocorticoides en general, y
especialmente en niños, ha sido limitado en algunos casos
por problemas sobre los efectos colaterales potenciales.
Los efectos colaterales que son temidos con los
25 glucocorticoides incluyen la supresión del eje

lo único a

hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), efectos sobre el desarrollo óseo en niños y sobre la densidad ósea en ancianos, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides tienen también vías complejas del metabolismo en donde la producción de los metabolitos activos puede hacer a la farmacodinámica y a la farmacocinética de tales compuestos difícil de comprender. Mientras que los esteroides modernos son mucho más seguros que aquellos originalmente introducidos, permanece un objetivo de buscar producir nuevas moléculas que tengan excelentes propiedades anti-inflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil atractivo de efectos colaterales, y con un régimen de tratamiento conveniente.

Se ha identificado ahora un nuevo compuesto glucocorticoide el cual cumple sustancialmente con estos objetivos.

De este modo, de acuerdo a un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



y los solvatos del mismo.

5

El nombre químico del compuesto de la fórmula (8) es el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

10

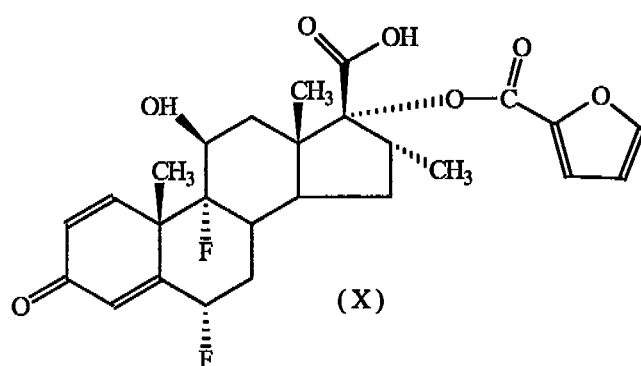
Las referencias más adelante en la presente al compuesto de acuerdo a la invención incluyen el compuesto de la fórmula (I) y los solvatos del mismo, particularmente los solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

El compuesto de la formula (I) tiene efectos anti-inflamatorios o anti-alérgicos potencialmente benéficos, particularmente después de la administración tópica, demostrados por, por ejemplo, su habilidad para enlazarse al receptor de glucocorticoide y para promover una respuesta vía ese receptor. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) es útil en el tratamiento de desórdenes inflamatorios y/o alérgicos.

20

El compuesto (I) sufre metabolismo hepático altamente eficiente para producir el ácido 17-β-carboxílico (X) como el único metabolito mayor en sistemas *in vitro* de rata y de humano. Este metabolito ha sido sintetizado y demostrado como más de 1000 veces menos efectivo que el compuesto progenitor en los ensayos de glucocorticoides funcionales, *in vitro*.



10

Este eficiente metabolismo hepático es reflejado por los datos *in vivo* en la rata, los cuales han demostrado el despejo plasmático y una velocidad que se aproxima al flujo sanguíneo hepático, y una biodisponibilidad oral <1%, consistente con el metabolismo extenso del primer paso.

15

Los estudios del metabolismo *in vitro* en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) es metabolizado de una manera idéntica al propionato de fluticasona pero esa conversión de (I) al metabolito de

ácido inactivo ocurre aproximadamente 5 veces más rápidamente que con el propionato de fluticasona. Esta inactivación hepática muy eficiente podría ser esperada que minimice la exposición sistémica en humanos, conduciendo a un perfil de seguridad mejorado.

Los esteroides inhalados son también absorbidos a través del pulmón y esta ruta de absorción realiza una contribución significativa a la exposición sistémica. La absorción pulmonar reducida podría por lo tanto proporcionar un perfil de seguridad mejorado. Los estudios con el compuesto (I) han mostrado significativamente menor exposición al compuesto (I) que con el propionato de fluticasona después de la administración del polvo seco a los pulmones de cerdos anestesiados.

Los ejemplos de estados de enfermedad en los cuales el compuesto de la invención tiene utilidad incluyen enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; condiciones inflamatorias de la nariz, de la garganta o de los pulmones tales como el asma (incluyendo las reacciones asmáticas inducidas por alergenitos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis; condiciones inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerativa y

enfermedad de Crohn; y enfermedades auto-inmunes tales como artritis reumatoide.

El compuesto de la invención puede también tener uso en el tratamiento de la conjuntiva y la conjuntivitis.

5 Podrá ser apreciado por aquellos expertos en la técnica que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de condiciones establecidas.

10 Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es útil en medicina humana o veterinaria, en particular como un agente anti-inflamatorio y anti-alérgico.

De este modo, se proporciona como un aspecto adicional de la invención el compuesto de la fórmula (I) o
15 un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para el uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

De acuerdo a otro aspecto más de la invención, se
20 proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) o el solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

En un aspecto alternativo o adicional, se
25 proporciona un método para el tratamiento de un sujeto

humano o animal, con una condición inflamatoria y/o alérgica, cuyo método comprende el administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) o el solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

El compuesto de acuerdo a la invención puede ser formulado para la administración de cualquier manera conveniente, y la invención por lo tanto incluye también dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

Además, se proporciona un proceso para la preparación de tales composiciones farmacéuticas, que comprende el mezclado de los ingredientes.

El compuesto de acuerdo a la invención puede, por ejemplo, ser formulado para la administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente la administración local.

La administración local como se utiliza en la presente, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparación para la administración local incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la

administración por parches transdérmicos, polvos, rocíos, aerosoles, cápsulas o cartuchos para el uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas oftálmicas o nasales, soluciones/suspensiones para nebulización, 5 supositorios, pesarios, enemas de retención y tabletas masticables o chupables o pellas (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones liposomales o de microencapsulamiento.

Ventajosamente, las composiciones para la 10 administración tópica a los pulmones incluyen composiciones de polvo seco y composiciones de rocío.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón pueden por ejemplo ser presentadas en cápsulas y en cartuchos, para el uso en un 15 inhalador o insuflador por ejemplo de gelatina. Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvo para la inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 20 µg-10 mg del 20 compuesto de la fórmula (I). Alternativamente, el compuesto de la invención puede ser presentado sin excipientes. El envasado de la formulación puede ser adecuado para la dosis unitaria o para la administración por dosis múltiples. En el caso de la administración por 25 dosis múltiples, la formulación puede ser pre-dosificada

(como en Diskus, ver Patente Británica GB-2242134 o Diskhaler, ver Patentes Británicas GB-2178965, 21-29691 y 2169265) o dosificado en el uso (por ejemplo como en Turbuhaler, ver Patente Europea EP-69715). Un ejemplo de

5 un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (ver Patente Británica GB-2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una hoja base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una hoja de tapa hermética pero

10 desprendiblemente, sellada a ésta para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en éste una formulación inhalable que contiene un compuesto de la fórmula (I), preferentemente combinado con lactosa, preferentemente, la tira es suficientemente flexible para

15 ser enrollada sobre un rollo. La hoja de tapa y la hoja base tendrán preferentemente porciones extremas delanteras que no están selladas una a la otra, y al menos una de las porciones extremas delanteras está construida para ser acoplada a un medio de enrollamiento. También,

20 preferentemente, el sello hermético entre las hojas base y de tapa se extiende sobre su anchura de tapa. La hoja de tapa puede preferentemente ser desprendida de la hoja de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de la hoja de base.

Las composiciones de rocío pueden por ejemplo ser formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución, y en general contiene el compuesto de la fórmula (I) y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como los surfactantes, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y cosolventes, por ejemplo etanol. Una formulación ejemplar está libre de excipiente y consiste esencialmente de (por ejemplo consiste de) el compuesto de la fórmula (I) (preferentemente en forma no solvatada, por ejemplo como la Forma 1) (opcionalmente junto con un ingrediente activo adicional) y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos. Otra formulación ejemplar comprende el compuesto particulado de la fórmula (I), un propelente seleccionado de 1,1,1,2-

tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos, y un agente suspensor el cual es soluble en el propelente, por ejemplo un ácido oligoláctico o un derivado del mismo, como se describe en el documento
5 WO94/21229. El propelente preferido es el 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Como se anota en otros sitios en esta especificación, el compuesto de la fórmula (I) no parece formar un solvato con el 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formulaciones presurizadas serán retenidas en general en
10 una canastilla (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y ajustada dentro de un accionador provisto con una pieza bucal.

Los medicamentos para la administración por
15 inhalación tienen deseablemente un tamaño controlado de partícula. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación dentro del sistema bronquial es usualmente 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño por arriba de 20 μm son en general demasiado grandes
20 cuando son inhaladas, para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partícula las partículas del compuesto de la fórmula (I) como son producidas pueden ser reducidas en tamaño por medios convencionales, por ejemplo mediante micronización. La
25 fracción deseada puede ser separada mediante clasificación

por aire o tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, preparadas por ejemplo mediante un proceso que comprende el mezclado en una celda de flujo continuo, en presencia de radiación ultrasónica de una solución que fluye, del compuesto de la fórmula (I) como medicamento en un solvente líquido, con un anti-solvente líquido que fluye para dicho medicamento (por ejemplo como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB/99/04368) o incluso por un proceso que comprende la admisión de una corriente de solución de la sustancia en un solvente líquido, y una corriente del antisolvente líquido para dicha sustancia, tangencialmente en una cámara mezcladora cilíndrica que tiene una compuerta de salida axial tal que las corrientes son con esto íntimamente mezcladas a través de la formación de un remolino, y la precipitación de las partículas cristalinas de la sustancia es provocada con esto (como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB00/04327). Cuando un excipiente tal como lactosa es empleado, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho más grande que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa ésta típicamente estará presente como lactosa triturada, en donde no más de 85% de partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no menos de 15% tendrán un MMD menor de 15 μm .

Las formulaciones para la administración tópica a la nariz incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas a la nariz por una bomba presurizada.

5 Las formulaciones acuosas para la administración a los pulmones o a la nariz pueden ser proporcionadas con excipientes convencionales tales como agentes amortiguadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas pueden también ser
10 administradas a la nariz mediante nebulización.

Otras posibles presentaciones incluyen las siguientes:

Ungüentos, cremas y geles, que pueden por ejemplo ser formuladas con una base acuosa o aceitosa con la
15 adición de un espesante adecuado y/o un agente de gelificación y/o solventes. Tales bases pueden de este modo, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un solvente tal como
20 polietilenglicol. Los agentes espesantes y los agentes gelificantes que pueden ser utilizados de acuerdo a la naturaleza de la base incluyen parafina suave, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abejas, carboxipolimetileno y

derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsificantes no iónicos.

Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más
5 agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes suspensores o agentes espesantes.

Los polvos para la aplicación externa pueden ser formados con la ayuda de cualquier base para polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas
10 pueden ser formuladas con una base acuosa o no acuosa, que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes suspensores o conservadores.

Si es apropiado, las formulaciones de la invención pueden ser amortiguadas por la adición de agentes
15 amortiguadores adecuados.

La proporción del compuesto activo de la fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo a la invención depende del tipo preciso de formulación que va a ser preparada, pero en general estará dentro del intervalo de
20 0.001 a 10% en peso. En general, no obstante, para la mayoría de los tipos de preparaciones ventajosamente la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0.005 a 1% y preferentemente 0.01 a 0.5%. No obstante, en polvos para inhalación o insuflación la proporción utilizada
25 estará usualmente dentro del intervalo de 0.1 a 5%.

Las formulaciones de aerosol están preferentemente acomodadas de modo que cada dosis medida o "bocanada" del aerosol contiene 1 μg -2000 μg , por ejemplo 20 μg -2000 μg , preferentemente aproximadamente 20 μg -500 μg de un compuesto de la fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es administrado una o dos veces al día. La dosis diaria total con un aerosol estará típicamente dentro del intervalo de 10 μg -10 mg, por ejemplo 100 μg -10 mg, preferentemente 200 μg -2000 μg .

Las preparaciones tópicas pueden ser administradas mediante una o más aplicaciones por día al área afectada; sobre áreas de la piel, pueden ser utilizados ventajosamente apósitos oclusores. La administración continua o prolongada puede ser lograda por un sistema de depósito de adhesivo.

Para la administración interna el compuesto de acuerdo a la invención puede, por ejemplo, ser formulado de una manera convencional para la administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para la administración oral incluyen jarabes, elíxires, polvos, gránulos, tabletas y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes,

rellenadores, lubricantes, desintegradores, agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsificantes, conservadores, sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y/o endulzantes, como sea apropiado. Las formas de dosis unitaria son, no obstante, preferidas como se describe más adelante.

Las formas preferidas de preparación para la administración interna son formas de dosis unitaria por ejemplo tabletas y cápsulas. Tales formas de dosis unitaria contienen de 0.1 mg a 20 mg, preferentemente de 2.5 a 10 mg del compuesto de la invención.

El compuesto de acuerdo a la invención puede en general ser administrado mediante administración interna en casos donde es indicada la terapia adrenocortical sistémica.

En términos generales, las preparaciones para la administración interna pueden contener de 0.05 a 10% del ingrediente activo, dependiendo del tipo de preparación involucrada. La dosis diaria puede variar de 0.1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la condición que es tratada, y la duración del tratamiento deseado.

Las formulaciones recubiertas con capa entérica o de liberación lenta pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de desórdenes inflamatorios del intestino.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden también ser utilizadas en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2 , un antihistamínico o un anti-alérgico. La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista de β_2 -adrenoreceptor, un anti-histamínico o un anti-alérgico.

Los ejemplos de agonistas del β_2 -adrenoreceptor incluyen salmeterol (por ejemplo, como racemato o un enantiómero simple como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, 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. Los ejemplos de anti-histamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios por ejemplo NSAIDs (por ejemplo cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas de la

adenosina 2a) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales).

De interés particular es el uso del compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa inhiba la enzima PDE4 o el cual se descubra que actúe como un inhibidor de PDE4, y los cuales sean solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia PDE así como PDE4. En general, se prefiere utilizar un inhibidor de PDE4 el cual tenga una proporción de IC_{50} de aproximadamente 0.1 o mayor con respecto a la IC_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se enlaza a rolipram con una alta afinidad dividido por la IC_{50} para la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad. Para fines de esta descripción, el sitio catalítico del AMP cíclico (AMPC) que se enlaza al rolipram R y S con una baja afinidad, es denominado el sitio de enlace de "baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se enlaza a rolipram con una alta afinidad es denominado el sitio de enlace de "alta afinidad" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debe ser confundido con el término "hpDE4" el cual es utilizado para denotar PDE4 humano. Los experimentos iniciales fueron conducidos para establecer y validar un ensayo de enlace al

[³H]-rolipram. Los detalles de este trabajo se dan en los Ensayos de Enlace descritos con detalle más adelante.

Los inhibidores de PDE4 preferidos de uso en esta invención serán aquellos compuestos que tengan una
5 proporción terapéutica saludable, por ejemplo, los compuestos que inhiban preferentemente la actividad catalítica del AMPc donde la enzima está en la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad, con lo cual se reducen los efectos colaterales que aparentemente están
10 ligados para inhibir la forma que se enlaza al rolipram con una alta afinidad. Otra manera para establecer esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción IC₅₀ de aproximadamente 0.1 o mayor con respecto a la IC₅₀ para la forma catalítica de PDE4 que se enlaza a rolipram con una
15 alta afinidad, dividida por la IC₅₀ para la forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad. Una refinación adicional de este estándar es aquel en donde el inhibidor de PDE4 tiene una proporción de IC₅₀ de aproximadamente 0.1 o mayor dicha proporción es la proporción del valor de IC₅₀
20 para la competencia con el enlace de [³H]R-rolipram 1 nM a una forma de PDE4 que se enlaza al rolipram con una alta afinidad sobre el valor de IC₅₀ para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se enlaza al rolipram con una baja afinidad utilizando 1 μM de [³H]-AMPc como el
25 sustrato.

enlace de baja afinidad y los cuales tienen una proporción de IC_{50} de 0.1 o mayor.

Otros compuestos de interés incluyen:

Los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,552,438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe son incorporados en la misma completamente por referencia. El compuesto de interés particular, el cual se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,552,438, es el ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas; AWD-12-281 de Astra (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (sept 6-10, Edimburgo) 1998, Extracto p. 98); un derivado de 9-benciladenina nominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Shering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como Cl-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de benzodioxol Kyowa Hakko descrito en WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): extracto p. 2393); roflumilast (referencia CAS No. 162401-32-3) y una ftalazinona (WO 9947505) de Byk-Gulden; o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162).

Ensayos de Enlace de Fosfodiesterasa y RolipramMétodo de ensayo 1A

El PDE4 y el hrPDE de monocitos humanos aislados
5 (PDE4 recombinante humano) se determinó que existe
principalmente en la forma de baja afinidad. Por lo tanto,
la actividad de los compuestos de prueba contra la forma de
baja afinidad de PDE4 puede ser evaluada utilizando ensayos
estándares para la actividad catalítica de PDE4 empleando
10 [³H]-AMPc 1 μM como un sustrato (Torphy et al., J. of Biol.
Chem., Vol. 267, No. 3, pp. 1798-1804, 1992).

Se utilizaron sobrenadantes a alta velocidad de
cerebro de rata como una fuente de proteína y ambos
enantiómeros de [³H]-rolipram fueron preparados a una
15 actividad específica de 25.6 Ci/mmol. Las condiciones de
ensayo estándares fueron modificadas a partir del
procedimiento publicado para ser idénticas a las
condiciones de ensayo de PDE, excepto por el último del
AMPc: Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), cloruro de magnesio 5 mM,
20 5'-AMP 50 μM y [³H]-rolipram 1 nM (Torphy et al., J. of
Biol. Chem., Vol. 267, No. 3, pp. 1798-1804, 1992). El
ensayo fue corrido por 1 hora a 30°C. La reacción se
terminó y el ligando enlazado fue separado desde el ligando
libre utilizando un cosechador de células Brandel. La
25 competencia para el sitio de enlace de alta afinidad fue

evaluada bajo condiciones que fueron idénticas a aquellas utilizadas para medir la actividad PDE de baja afinidad, esperar que [^3H]-AMPc no estuviera presente.

5 Método de ensayo 1B

Medición de la Actividad de Fosfodiesterasa

La actividad de PDE fue ensayada utilizando un ensayo enzimático de [^3H]-AMPc SPA o [^3H]-GMPc SPA como se describe por el proveedor (Amersham Life Sciences). Las reacciones fueron conducidas en placas de 96 pozos a temperatura ambiente, en 0.1 ml. del amortiguador de reacción que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, cloruro de magnesio 8.3 mM, EGTA 1.7 mM [^3H]-AMPc o [^3H]-GMPc (aproximadamente 2000 dpm/pmol), enzima y varias concentraciones de los inhibidores. El ensayo se dejo proceder por una hora y fue terminado mediante la adición de 50 μl de esferas de silicato de itrio de SPA en presencia de sulfato de zinc. Las placas fueron agitadas y dejadas reposar a temperatura ambiente por 20 minutos. La formación del producto radiomarcado se evaluó mediante espectrometría de cintilación.

Ensayo de enlace de [³H]-R-rolipram

El ensayo de enlace de [³H]-rolipram fue realizado mediante la modificación del método de Schneider y colaboradores, ver Nicholson et al., Trends Pharmacol., Sci., Vol. 12, pp. 19-27 (1991) y McHale et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991). R-rolipram se enlaza al sitio catalítico de PDE4 ver Torphy et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991). En consecuencia, la competencia para el enlace al [³H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias del inhibidor de PDE4 de los competidores no marcados. El ensayo fue realizado a 30°C por 1 hora en 0.5 µl de amortiguador que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, cloruro de magnesio 5 mM, albúmina sérica bovina al 0.05%, [³H]R-rolipram 2 nM (5.7 x 10⁴ dpm/pmol) y diversas concentraciones de inhibidores no radiomarcados. La reacción fue detenida por la adición de 2.5 ml del amortiguador de reacción enfriado con hielo (sin [³H]R-rolipram) y filtración rápida a vacío (Cosechador de Células Brandel) a través de filtros Whatman GF/B que habían sido remojados en 0.3% de polietilenimina. Los filtros fueron lavados con 7.5 ml adicionales de amortiguador frío, secados, y contados por medio de espectrometría de cintilación líquida.

La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

5 La combinación a la que se hace referencia anteriormente puede convenientemente ser presentada para el uso en la forma de una formulación farmacéutica y de este modo las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente, junto con un
10 diluyente o portador fisiológicamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o de manera simultánea en formulaciones
15 farmacéuticas separadas o combinadas. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Sorprendentemente, el compuesto de la fórmula (I) ha demostrado una propensión significativa a formar
20 solvatos con solventes orgánicos comúnmente utilizados. Tales solvatos son esencialmente estequiométricos, por ejemplo, la proporción del compuesto de la fórmula (I) al solvente es cercana a 1:1, por ejemplo de acuerdo al análisis del Solicitante que ha sido determinado como en el
25 intervalo de 0.95-1.05:1. Por ejemplo, se han preparado

solvatos con solventes tales como acetona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona, isopropanol y metiletilcetona. La solvatación del compuesto de la fórmula (I) no es predecible no obstante, ya que se ha encontrado que aunque éste no forma un solvato con el isopropanol éste no parece formar un solvato con el etanol o el metanol. Además, éste no parece formar un solvato con el 1,1,1,2-tetrafluoroetano, acetato de etilo, acetato de metilo, tolueno, metilisobutilcetona (MIBK) o agua. No obstante, debido a la toxicidad de muchos solventes orgánicos, ha sido necesario desarrollar condiciones de procesamiento de etapa final especial (discutidas más adelante) con el fin de permitir que el compuesto de la fórmula (I) sea producido en forma no solvatada. De este modo, de acuerdo a un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada.

Sorprendentemente, se ha descubierto también que el compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada puede existir en un número de formas polimórficas. Especialmente, se han identificado formas polimórficas que pueden ser distinguidas por medio de Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) las cuales han sido llamadas como Forma 1, Forma 2 y Forma 3. La Forma 3 parece ser una modificación polimórfica menor inestable de la Forma 2. Hablando

ampliamente, las Formas son caracterizadas en sus perfiles de XRPD como sigue:

Forma 1: Pico alrededor de 18.9 grados 2Theta

5 Forma 2: Picos alrededor de 18.4 y 21.5 grados 2Theta

Forma 3: Picos alrededor de 18.6 y 19.2 grados 2Theta

10 Dentro del intervalo de 21-23 grados, la Forma 3 de 2Theta muestra un pico simple, mientras que la Forma 2 muestra un par de picos. Un pico a 7 grados 2Theta está presente en todos los casos, no obstante éste está presente a una intensidad mucho mayor en el caso de las Formas 2 y 3 que lo que es el caso para la Forma 1.

15 Los patrones de XRPD de los polimorfos no son mostrados 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, la pérdida de un pico característico de la Forma 2 (marcado B) alrededor de
20 18.4 grados 2Theta, es particularmente perceptible una marcada reducción en la intensidad en el pico alrededor de 7 grados 2Theta (marcado A) y la aparición de un pico característico de la Forma 1 (marcado C) alrededor de 18.9 grados 2Theta.

La dependencia a la temperatura de la Forma 3 es mostrada en la Figura 4. La temperatura fue variada de acuerdo al perfil mostrado en la Figura 5. A partir de la Figura 4 se puede observar que la Forma 3 se convierte primeramente a la Forma 2 sobre el intervalo de temperatura de 30 a 170°C y luego se convierte a la Forma 1 sobre el intervalo de temperatura de 170 a 230°C. En la conversión de la Forma 3 a la Forma 2, la división de un pico en el intervalo de 21 a 23 grados 2Theta en dos picos dentro del mismo intervalo y el desplazamiento hacia la izquierda del pico alrededor de 18.6 grados 2Theta a alrededor de 18.4 grados 2Theta, son particularmente notables. En la conversión de la Forma 2 a la Forma 1, pueden ser observados cambios similares a aquellos notados en el párrafo previo.

Los perfiles de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 1 son mostrados en la Figura 3. Los perfiles están caracterizados por una transición alrededor de 280-300°C (típicamente cercanos a 298°C) correspondientes a un evento endotérmico en el DSC y degradación química en el TGA. Los perfiles de DSC de las Formas 2 y 3 no fueron materialmente diferentes bajo las condiciones de los experimentos realizados y de este modo DSC no es una técnica adecuada para distinguir entre las 3 Formas. En la

Figura 3, la ausencia de actividad en los perfiles de TGA y DSC por debajo de alrededor de 298°C implica que la sustancia muestra buena estabilidad física y química a temperaturas de operación normales.

5 Como se muestra en los Ejemplos, la entalpía de disolución de las Formas 1 y 3 ha sido determinada en ciertos solventes orgánicos y en consecuencia ha sido estimada una entalpía de transición de la Forma 3 a la Forma 1 de 5.1-6.7 kJ/mol.

10 De este modo, se prefiere el compuesto de la fórmula (I) en la Forma 1 no solvatada ya que esta forma parece ser termodinámicamente más estable a temperatura ambiente y también parece ser menos susceptible a la sorción de humedad indeseable (ver resultados en la sección

15 de Ejemplos).

Aunque el uso de un compuesto de la fórmula (I) en forma solvatada no es preferido, no obstante se ha encontrado sorprendentemente que ciertas formas de solvato tienen propiedades fisicoquímicas particularmente

20 atractivas lo cual las hace útiles como intermediarios en la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada (por ejemplo mediante la eliminación del solvente como un paso final). Por ejemplo, se ha descubierto que ciertos solvatos estequiométricos pueden

25 ser aislados como sólidos en forma altamente cristalina.

De este modo, se proporciona también como un aspecto de la invención:

El compuesto de la fórmula (I) como el solvato de metiletilcetona.

5 El compuesto de la fórmula (I) como el solvato de isopropanol.

El compuesto de la fórmula (I) como el solvato de tetrahidrofurano.

El compuesto de la fórmula (I) como el solvato de acetona.

10 En particular, se proporcionan los solvatos anteriormente mencionados como sólidos en forma cristalina. Una ventaja particular adicional de estos solvatos es el hecho de que la solvatación del solvato (por ejemplo mediante calentamiento) da como resultado la formación de

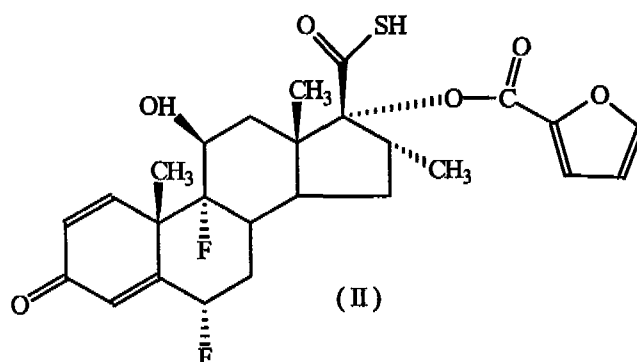
15 la forma no solvatada como la Forma 1 preferida. Los solvatos anteriormente mencionados tienen toxicidad relativamente baja y son adecuados para el uso en la fabricación a escala industrial. El compuesto de la fórmula (I) como el solvato de DMF que puede también ser

20 aislado como un sólido en forma cristalina, es también de interés para el uso en el procesamiento por venir a la Forma 1 no solvatada.

El compuesto de la fórmula (I) y los solvatos del mismo pueden ser preparados mediante la metodología

descrita más adelante en la presente, que constituye un aspecto adicional de esta invención.

Un proceso de acuerdo a la invención para la
5 preparación de un compuesto de la fórmula (I) comprende la alquilación de un tioácido de la fórmula (II)



o una sal del mismo.

10 En este proceso, el compuesto de la fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula FCH_2L en donde L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo
15 condiciones estándares. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano.

Como se anota posteriormente, preferentemente el compuesto de la fórmula (II) es empleado como una sal, particularmente la sal con diisopropiletilamina.

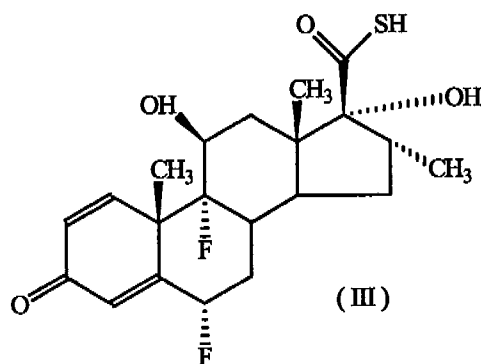
40

En un proceso preferido para la preparación del compuesto de la fórmula (I), el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo se trata con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Un solvente preferido es el acetato de metilo, o más preferentemente el acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad del material inicial y del producto, y el uso de un catalizador de transferencia de fase da como resultado una velocidad de reacción incrementada. Los ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que pueden ser empleados incluyen (pero no están restringidos a) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltriocetilamonio. THF ha sido empleado también exitosamente como solvente para la reacción, en donde la presencia de un catalizador de transferencia de fase proporciona nuevamente una velocidad de reacción significativamente más rápida. Preferentemente, el presente producto en una fase orgánica es primeramente lavado con ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido con el fin de remover los compuestos amino tales como la trietilamina y la diisopropiletilamina, y luego con

la base acuosa, por ejemplo, bicarbonato de sodio con el fin de remover cualquier compuesto precursor sin reaccionar de la fórmula (II). Como se anota posteriormente, si el compuesto de la fórmula (I) producido así en solución en acetato de etilo es destilado y se agrega tolueno, entonces la Forma 1 no solvatada cristaliza.

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

10



utilizando, por ejemplo, la metodología descrita por G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo, el paso comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para la realización de 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

15

42
42

de 2-furoilo (empleado en al menos 2 veces la cantidad molar con relación al compuesto de la fórmula (III)) en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. La segunda mol del cloruro de 2-furoilo reacciona con la
5 porción tioácido en el compuesto de la fórmula (III), y necesita ser removido por ejemplo mediante reacción con una amina tal como dietilamina.

Este método sufre desventajas, no obstante, ya que el compuesto resultante de la fórmula (II) no es
10 fácilmente purificado de la contaminación con el subproducto 2-furoildietilamida. Se han inventado por lo tanto varios procesos mejorados para la realización de esta conversión.

En un primer proceso mejorado de este tipo, se ha
15 descubierto que mediante el uso de una amina más polar tal como dietanolamina, se obtiene un subproducto más soluble en agua (en este caso 2-furoildietanolamida) que permite que el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo sea producido con una alta pureza, ya que el subproducto puede
20 ser eficientemente removido mediante lavado con agua.

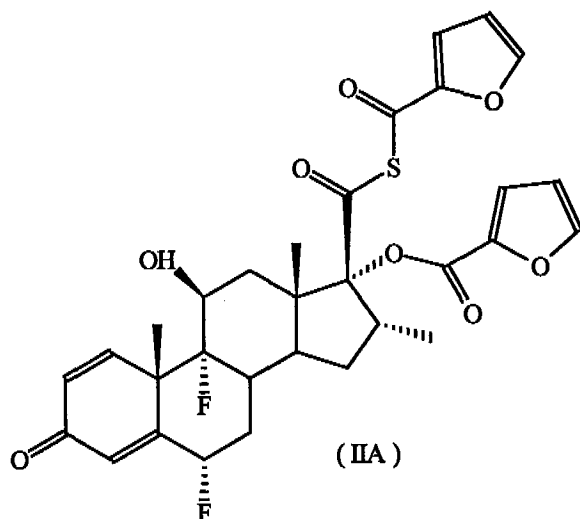
De este modo, de acuerdo a este aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II) que comprende:

- a) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un
25 derivado activado del ácido 2-furoico como en una

43
43

cantidad de al menos 2 moles del derivado activado por mol del compuesto de la fórmula (III) para producir un compuesto de la fórmula (IIA)

5



y

- b) la eliminación de la porción 2-furoilo enlazada al azufre, del compuesto de la fórmula (IIA) mediante reacción del producto del paso (a) con una base de amina primaria o secundaria orgánica, capaz de formar una 2-furoilamida soluble en agua.

10

En dos modalidades particularmente convenientes de este proceso, se proporcionan también los métodos para la purificación eficiente del producto final que comprenden ya sea:

15

(C1) cuando el producto del paso (b) es disuelto en un solvente orgánico sustancialmente no miscible en agua, la purificación del compuesto de la fórmula (II) mediante lavado del subproducto de amida del paso (b) con un lavado acuoso, o

(C2) cuando el producto del paso (b) es disuelto en un solvente miscible en agua, la purificación del compuesto de la fórmula (II) mediante tratamiento del producto del paso (b) con un medio acuoso para precipitar el compuesto puro de la fórmula (II) o una sal del mismo.

En el paso (a) preferentemente el derivado activado del ácido 2-furoico puede ser un éster activado del ácido 2-furoico, pero es más preferentemente un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un solvente adecuado para esta reacción es el acetato de etilo o acetato de metilo (preferentemente acetato de metilo) (cuando el paso (c1) puede ser seguido) o acetona (cuando el paso (c2) puede ser seguido). Normalmente, una base orgánica por ejemplo trietilamina estará presente. En el paso (b), preferentemente la base orgánica es dietanolamina. La base puede ser adecuadamente disuelta en un solvente por ejemplo metanol. En general los pasos (a) y (b) serán realizados a temperatura reducida por ejemplo entre 0 y 5°C. En el paso (c1) el lavado acuoso puede ser

agua, no obstante el uso de salmuera da como resultado más altos rendimientos y es por lo tanto preferido. En el paso (c) el medio acuoso es por ejemplo un ácido acuoso diluido tal como HCl diluido.

5 De acuerdo a un aspecto relacionado de la invención, se proporciona un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula (II) que comprende:

- 10 a) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un derivado activado del ácido 2-furoico en una cantidad de al menos 2 moles del derivado activado por mol del compuesto de la fórmula (III), para producir un compuesto de la fórmula (IIA); y
- 15 b) la eliminación de la porción 2-furoilo enlazada al azufre, del compuesto de la fórmula (IIA) mediante reacción del producto del paso (a) con una mol adicional del compuesto de la fórmula (III) para dar dos moles del compuesto de la fórmula (II).

20 En el paso (a) preferentemente el derivado activado del ácido 2-furoico puede ser un éster activado del ácido 2-furoico, pero es más preferentemente un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un solvente adecuado para este paso es la acetona. Normalmente, una base orgánica, por ejemplo trietilamina

25 estará presente. En el paso (b) un solvente adecuado es

DMF o dimetilacetamida. Normalmente, una base orgánica, por ejemplo trietilamina, estará presente. En general, los pasos (a) y (b) serán realizados a temperatura reducida por ejemplo entre 0 y 5°C. El producto puede ser aislado
5 mediante tratamiento con ácido y lavado con agua.

Este proceso anteriormente mencionado es muy eficiente, ya que no produce ningún subproducto de furoilamida (proporcionando de este modo ventajas, entre otras ambientales) ya que el exceso molar de la porción
10 furoilo es recogido por la reacción con una mol adicional del compuesto de la fórmula (II) para formar una mol adicional del compuesto de la fórmula (II).

Las condiciones generales adicionales para la conversión del compuesto de la fórmula (III) al compuesto
15 de la fórmula (II) en los dos procesos recién descritos, serán mejor conocidas para las personas expertas en la técnica.

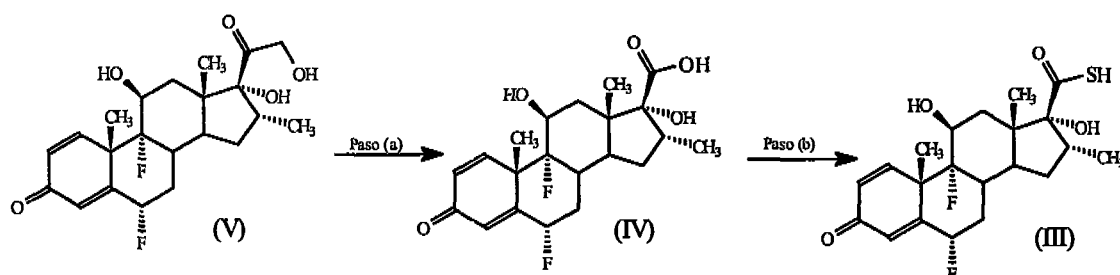
De acuerdo a un grupo preferido de condiciones, no obstante, se ha encontrado que el compuesto de la
20 fórmula (II) puede ser ventajosamente aislado en la forma de una sal cristalina sólida. La sal preferida es una sal formada con una base tal como trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletetilamina o N-etilpiperidina. Tales formas salinas de los compuestos de la fórmula (II)
25 son más estables, más fácilmente filtradas y secadas y

EKF
(7)

pueden ser aisladas con más alta pureza que el tioácido libre. La sal más preferida es la sal formada con la diisopropiletilamina. La sal de trietilamina también es de interés.

5 Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en la Patente Británica GB-2088877B.

10 Los compuestos de la fórmula (III) pueden también ser preparados mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:



15 El Paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de la fórmula (V). Preferentemente, el paso (a) será realizado en presencia de un solvente que comprende metanol, agua, tetrahydrofurano, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol. Para aumentar el rendimiento y la producción, los solventes preferidos son metanol, agua o tetrahydrofurano, y más preferentemente

20

son agua o tetrahydrofurano, especialmente agua y tetrahydrofurano como el solvente. El dioxano y el éter dimetílico de dietilenglicol son también solventes preferidos los cuales pueden opcionalmente (y

5 preferentemente) ser empleados junto con el agua. Preferentemente, el solvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 volúmenes con relación a la cantidad del material inicial (1% en peso), más preferentemente entre 4 y 6 volúmenes, especialmente 5

10 volúmenes. Preferentemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1 a 9 equivalentes molares con relación a la cantidad del material inicial. Por ejemplo, cuando una solución acuosa al 50% p/p del ácido peryódico es empleada, el agente oxidante puede estar presente en una

15 cantidad de entre 1.1 y 10% en peso con relación a la cantidad del material inicial (1% en peso), más preferentemente entre 1.1 y 3% en peso, especialmente 1.3% en peso. Preferentemente, el paso de oxidación comprenderá el uso de un agente químico oxidante. Más preferentemente,

20 el agente oxidante será el ácido peryódico o el ácido yódico o una sal de los mismos. Más preferentemente, el agente oxidante será el ácido peryódico o el peryodato de sodio, especialmente ácido peryódico. Alternativamente (o en adición), se apreciará también que el paso de oxidación

25 puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada,

47
49

por ejemplo, una que utilice aire y/o oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utiliza aire y/o oxígeno, el solvente utilizado en dicha reacción será preferentemente el metanol. Preferentemente, el paso (a) involucrará la incubación de los reactivos a temperatura ambiente o un poco más caliente, es decir alrededor de 25°C, por ejemplo por 2 horas. El compuesto de la fórmula (IV) puede ser aislado mediante recristalización a partir de la mezcla de reacción por adición de un anti-solvente. Un anti-solvente adecuado para el compuesto de la fórmula (IV) es el agua. Sorprendentemente, se ha descubierto que es altamente deseable controlar las condiciones bajo las cuales el compuesto de la fórmula (IV) es precipitado, por la adición del anti-solvente por ejemplo agua. Cuando la recristalización es realizada utilizando agua fría (por ejemplo mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5°C) aunque mejores propiedades anti-solventes pueden ser esperadas, se ha encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se asemeja a un gel suave y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de solvente solvatado dentro de la red cristalina. En contraste, cuando son utilizadas condiciones de alrededor de 10°C o mayores (por ejemplo alrededor de la temperatura ambiente) un producto granular

20
50

de una consistencia en forma de arena que es muy fácilmente filtrado, es producido. Bajo estas condiciones, la cristalización típicamente comienza después de alrededor de 1 hora y es típicamente completada dentro de unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que este producto granular contiene poco o ningún solvente solvatado dentro de la red cristalina.

El Paso (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para la conversión de un ácido carboxílico a un ácido carbotioico, por ejemplo utilizando gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.

Como se anotó anteriormente, se proporciona como un aspecto particular de la invención un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada que comprende:

- a) La cristalización del compuesto de la fórmula (I) en presencia de un solvente de no solvatación, tal como etanol, metanol, agua, acetato de etilo, tolueno, metilisobutilcetona o mezclas de los mismos; o
- b) La desolvatación de un compuesto de la fórmula (I) en forma solvatada (por ejemplo en la forma de un solvato

con acetona, isopropanol, metiletilcetona, dimetilformamida o tetrahidrofurano) por ejemplo mediante calentamiento.

En el paso (b), la desolvatación será en general realizada a una temperatura que excede los 50°C, preferentemente a una temperatura que excede 100°C. En general, el calentamiento será realizado a vacío.

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

Se proporciona también como un aspecto particular de la invención, un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, que comprende la disolución del compuesto de la fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo y la producción del compuesto de la fórmula (I) como la Forma 1 no solvatada, mediante la adición de un anti-solvente de no solvatación tal como iso-octano o tolueno.

De acuerdo a una primera modalidad preferida de este proceso, el compuesto de la fórmula (I) puede ser disuelto en acetato de etilo y el compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, puede ser obtenido mediante la adición de tolueno como anti-solvente.

Con el fin de mejorar el rendimiento, preferentemente la

82
52

solución de acetato de etilo está caliente y una vez que el tolueno ha sido agregado, la mezcla se destila para reducir el contenido de acetato de etilo.

De acuerdo a una segunda modalidad preferida de este proceso, el compuesto de la fórmula (I) puede ser disuelto en metilisobutilcetona y el compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, puede ser obtenido mediante la adición de isooctano como anti-solvente.

10 Se proporciona también un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, obtenible mediante los procesos anteriormente mencionados.

Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 2 no solvatada comprende la disolución de un compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada, en metanol o en diclorometano anhidro y la recristalización del compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 2 no solvatada. Típicamente, el compuesto de la fórmula (I) será disuelto en metanol caliente o en diclorometano anhidro y se deja enfriar.

20 Se proporciona también un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 2 no solvatada, obtenible mediante el proceso anteriormente mencionado.

Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 3 no solvatada comprende la disolución del compuesto de la fórmula (I) en particular como el solvato de acetona en diclorometano en presencia de agua (típicamente 1-3% de agua en volumen) y la recristalización del compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 3 no solvatada.

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

Las ventajas del compuesto de la fórmula (I) y/o sus solvatos o polimorfos pueden incluir el hecho de que la sustancia parece demostrar excelentes propiedades anti-inflamatorias, con comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible, con un perfil atractivo de efectos colaterales, y es compatible con un régimen conveniente de tratamiento en pacientes humanos. Las ventajas adicionales pueden incluir el hecho de que la sustancia tiene propiedades químicas y físicas deseables las cuales permiten la fácil fabricación y almacenamiento.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

54
54

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

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

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

Figura 4: Dependencia de la temperatura del perfil de XRPD del compuesto de la fórmula (I) en su Forma 3 no solvatada, obtenido a 5 puntos de tiempo.

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

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención:

EJEMPLOS

General

Se registraron los espectros de RMN ^1H a 400 MHz y los desplazamientos químicos son expresados en ppm con relación al tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas para describir las multiplicidades de las

señales: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de triplete) y b (amplio). Biotage se refiere a los cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados que contienen KP-Sil corrido sobre el módulo de cromatografía instantánea 12i. LCMS fue conducido sobre una columna Supelcosil LCABZ-PLUS (de 3.3 cm x 4.6 cm de diámetro interno) eluyendo con 0.1% de HCO_2H y acetato de amonio 0.01 M en agua (solvente A), y 0.05% de HCO_2H -5% de agua en acetonitrilo (solvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución de 0-0.7 minutos de 0% de B, 0.7-4.2 minutos de 100% de B, 4.2-5.3 minutos de 0% de B, 5.3-5.5 minutos de 0% de B a una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. Los espectros de masa fueron registrados en un espectrómetro de Plataforma Fisons VG utilizando el modo positivo y negativo de electrorrocío (ES+ve y ES-ve).

Los perfiles de DSC y TGA fueron obtenidos utilizando el analizador térmico simultáneo Netzsch STA449C, utilizando una marmita no sellada con flujo de gas nitrógeno y un gradiente térmico de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

Las características de sorción de humedad fueron obtenidas utilizando un microbalance de sorción de agua Hiden Igasorb. El programa proporciona el incremento gradual en la humedad relativa (RH) de 0 a 90% de RH y luego disminuyendo hasta 0% de RH en pasos de 10% de RH.

El análisis de XRPD mostrado en las Figuras 1 y 2 fue realizado sobre un difractómetro de polvo de MPD de Phillips X'pert número de serie DY667. El método corre de 2 a 45 grados 2Theta con 0.02 grados e 2Theta de tamaño de
5 incremento gradual y un tiempo de recolección de 1 segundo en cada paso. El análisis de XRPD mostrado en la Figura 4 empleó el mismo instrumento con un accesorio térmico Antón Parr TTK utilizando un método que corre de 2 a 35 grados 2Theta con un tamaño de incremento gradual de 0.04 2Theta y
10 un tiempo de recolección de 1 segundo.

Intermediarios

Intermediario 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
15 1,4-dien-17 β -carbotioico

Una solución del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la
20 Patente Británica GB-2088877B) (18 g, 43.64 mmol) en 200 ml de diclorometano anhidro y trietilamina (15.94 ml, 114 mmol) se trató a <5°C con una solución de cloruro de 2-furoilo (11.24 ml, 114 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro en aproximadamente 40 minutos. La solución se
25 agitó a <5°C por 30 minutos. El sólido resultante se

57

recolectó mediante filtración, se lavo sucesivamente con solución acuosa al 3.5% de carbonato ácido de sodio, agua, ácido clorhídrico 1 M, y agua y se secó a vacío a 60°C para dar un sólido de color crema. El filtrado de diclorometano se lavó sucesivamente con una solución al 3.5% de carbonato ácido de sodio, agua, ácido clorhídrico 1 M, agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un sólido de color crema el cual se combinó con aquel aislado anteriormente. 26.9 g de sólidos combinados se suspendieron en 450 ml de acetona y se agitaron. Se agregó dietilamina (16.8 ml, 162 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. La mezcla se concentró y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con una poca de acetona. Los lavados y filtrado se combinaron, se concentraron y se cargaron sobre una columna de gel de sílice Biotage la cual se eluyó con cloroformo:metanol 24:1. Las fracciones que contenían el componente más polar fueron combinadas y evaporadas para dar un sólido de color crema. Éste se combinó con el sólido aislado anteriormente y se secó a vacío para dar 19.7 g de un sólido de color beige pálido. Éste 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 sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar, después del secado a 50°C, el

compuesto del título como un sólido de color crema (18.081 g, 82%): LCMS tiempo de retención 3.88 minutos, m/z 507 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7.61 (1H, m), 7.18-7.12 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4, 2Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.47 y 5.35 (1H, 2m), 4.47 (1H, d amplio, J 9Hz), 3.37 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7Hz).

Intermediario 1: ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (primer método alternativo)

Una suspensión agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Británica GB-2088877B) (1% en peso, 49.5 g) en 10 volúmenes de acetona, 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 agitado por 5 minutos a 0-5°C. Se agregó cloruro de 2-furoilo (0.65% en peso, 2.05 equivalentes) en un mínimo de 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción de 0-5°C. La reacción se agitó por 30 minutos a 0-5°C y luego se muestreó para el análisis mediante HPLC. Una solución de dietanolamina (1.02% en peso, 4 equivalentes) en 0.8 volúmenes de metanol se agregó

en aproximadamente 15 minutos, seguido por un lavado en línea con 0.2 volúmenes de metanol y la reacción se agitó a 0-5°C por 1 hora. La reacción es nuevamente muestreada mediante análisis por HPLC luego calentada a
5 aproximadamente 20°C y tratada con agua (1.1% en peso). La mezcla de reacción es luego tratada con una solución de HCl (SG1.18 (11.5 M), 1 volumen) en 10 volúmenes de agua en aproximadamente 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 25°C. La suspensión se agitó a 20-
10 23°C por al menos 30 minutos y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con 3 porciones de 2 volúmenes de agua. El producto se secó a vacío aproximadamente a 60°C toda la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (58.7 g, 96.5%).

15

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

20

Una suspensión agitada de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Británica GB-2088877B) (1% en peso, 49.5 g) en 10 volúmenes de acetona, se enfrió a 0-5°C y se trató con
25 trietilamina (0.51% en peso, 2.1 equivalentes), manteniendo

60

la temperatura por debajo de 5°C, y agitado por 5 minutos a 0-5°C. Se agregó cloruro de 2-furoilo (0.65% en peso, 2.05 equivalentes) en un mínimo de 20 minutos, manteniendo una temperatura de reacción de 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó por al menos 30 minutos y se diluyó con 10 volúmenes de agua manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5°C. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó secuencialmente con acetona/agua (50/50 2 volúmenes) y agua (2x 2 volúmenes). El producto se secó a vacío aproximadamente a 55°C toda la noche para dejar el S-(2-furanilcarbonil)tioanhídrido de 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -ilo como un sólido blanco (70.8 g, 98.2%) (RMN δ (CD₃CN) 0.99 (3H, d) (J = 7.3Hz), 1.24 (3H, s), 1.38 (1H, m) (J = 3.9Hz), 1.54 (3H, s), 1.67 (1H, m), 1.89 (1H, d amplio) (J = 15.2 Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.29-2.45 (3H, m), 3.39 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.93 (1H, s amplio), 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 = <1Hz), 7.86 (1H, dd) (J = <1Hz)). Una porción del producto (0.56 g) se mezcló con 0.41 g del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico en una proporción 1:1 molar en DMF (entrada de esteroide total de 10 volúmenes). La mezcla de reacción se

T
61

trató con trietilamina (aproximadamente 2.1 equivalentes) y la mezcla se agitó aproximadamente a 20°C por aproximadamente 6 horas. Se agregaron 50 volúmenes de agua que contenía HCl concentrado en exceso (0.5 volúmenes) a la
5 mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El lecho se lavó con 2x 5 volúmenes de agua y se secó a vacío aproximadamente a 55°C toda la noche para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (0.99 g, 102%).

10

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

15

Una suspensión agitada del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Británica GB-2088877B) (49.5 g) en 500 ml de acetato de metilo se trató con 35 ml de
20 trietilamina, manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0 a 5°C. Se agregaron 25 ml de cloruro de 2-furoilo y la mezcla se agitó a 0-5°C por 1 hora. Se agregó una solución de 52.8 g de dietanolamina en 50 ml de metanol y la mezcla se agitó a 0-5°C por al menos 2 horas. Se
25 agregó ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 1 M, 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 2 porciones de 250 ml de acetato de metilo. Todas las fases orgánicas
5 se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera (5 x 250 ml) y se trataron con 30 ml de di-isopropiletilamina. La mezcla de reacción se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta un volumen aproximado de 250 ml y se enfrió a 25-30°C (la cristalización del producto deseado
10 normalmente ocurre durante la destilación/enfriamiento subsecuente). 500 ml del éter metílico de ter-butilo (TBME) se agregaron, la suspensión se enfrió adicionalmente y se dejó madurar a 0-5°C por al menos 10 minutos. El producto se filtró, se lavó con 2 porciones de 200 ml de
15 TBME enfriado y se secaron a vacío aproximadamente a 40-50°C (75.3 g, 98.7%). RMN (CDCl_3) 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, dddd²J_{H-F} 50Hz), 4.45-4.33 (1H, d amplio), 3.92-3.73 (3H, m amplio), 3.27-3.14 (2H, q),
20 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).

63

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

5 Una suspensión agitada del Intermediario 1 (30 g) en 900 ml de acetato de etilo se trató con trietilamina (1.05 equivalentes molares, 8.6 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente a 20°C por 1.5 horas. El precipitado se filtró, se lavó con 2 porciones de 2 volúmenes de acetato
10 de etilo y se secó a vacío a 45°C por 18 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (28.8 g, 80%). RMN (CDCl₃) δ : 7.59-7.47 (1H, m), 7.23-7.13 (1H, dd), 7.08-6.99 (1H, d), 6.54-6.42 (2H, m), 6.42-6.32 (1H, dd), 5.55-5.26 (1H, dddd²J_{H-F} 50Hz), 4.47-4.33 (1H, d amplio), 3.88-
15 3.70 (1H, m amplio), 3.31-3.09 (6H, q), 2.66-2.14 (5H, m), 1.93-1.69 (2H, m), 1.61-1.48 (3H, s), 1.43-1.33 (9H, t), 1.33-1.26 (1H, m), 1.26-1.15 (3H, s), 1.11-0.97 (3H, d).

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma No Solvatada 1

25 Una suspensión del Intermediario 1 (2.5 g, 4.94 mmol) se disolvió en 25 ml de N,N-dimetilformamida anhidra

64
61

y se agregó carbonato ácido de sodio (465 mg, 5.53 mmol). La mezcla se agitó a -20°C y se agregó bromofluorometano (0.77 ml, 6.37 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C por 2 horas. Se agregó dietilamina (2.57 ml, 24.7 mmol) y la

5 mezcla se agitó a -20°C por 30 minutos. La mezcla se agregó a 93 ml de ácido clorhídrico 2 M y se agitó por 30 minutos. Se agregaron 300 ml de agua y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para dar un sólido blanco el cual se

10 recristalizó a partir de acetona/agua (para producir el solvato de acetona del éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico) y se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (2.351

15 g, 88%); LCMS tiempo de retención 3.66 minutos, m/z 539 MH^+ , RMN δ (CDCl_3) incluye 7.60 (1H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4.2Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.95 y 5.82 (2H, dd, J 51, 9Hz), 5.48 y 5.35 1H, 2m), 4.48 (1H, m), 3.48 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.16 (3H, s),

20 1.06 (3H, d, J 7Hz).

Actividad FarmacológicaActividad Farmacológica In Vitro

La actividad farmacológica fue evaluada en un
5 ensayo *in vitro* funcional de la actividad agonista de
glucocorticoide que es en general predictiva de la
actividad anti-inflamatoria o anti-alérgica *in vivo*.

Para los experimentos en esta sección, el
compuesto de la fórmula (I) fue utilizado como la Forma 1
10 no solvatada.

El ensayo funcional estuvo basado en aquel
descrito por K.P. Ray et al., Biochem. J. (1997), 328, 707-
715. Células A549 establemente transfectadas con un gen
reportero que contenía los elementos que responden a NF- κ B
15 provenientes del promotor del gen reportero ELAM acoplado a
sPAP (fosfatasa alcalina secretada) fueron tratados con
compuestos de prueba a dosis apropiadas por 1 hora a 37°C.
Las células fueron luego estimuladas con el factor de
necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) por 16 horas, tiempo en el
20 cual la cantidad de fosfatasa alcalina producida es medida
por un ensayo colorimétrico estándar. Las curvas de dosis-
respuesta fueron construidas, a partir de las cuales fueron
estimados los valores de EC₅₀.

En esta prueba, el compuesto del Ejemplo 1 mostró
25 un valor de EC₅₀ menor de 1 nM.

15
65

El receptor de glucocorticoide (GR) puede funcionar en al menos dos mecanismos distintos, mediante la suprarregulación de la expresión del gen a través del enlace directo de GR a las secuencias específicas en los promotores génicos, o mediante la subregulación de la expresión del gen que está siendo impulsada por otros factores de la transcripción (tales como NFkB o AP-1) a través de su interacción directa con GR.

En una variante del método anterior, para verificar periódicamente estas funciones, han sido generados dos plásmidos reporteros e introducidos separadamente en células epiteliales de pulmón humano A549, mediante transfección. La primera línea celular contiene el gen reportero de la luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor sintético que responde específicamente a la activación del factor de la transcripción NFkB cuando es estimulado con TNF α . La segunda línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de renilla bajo el control de un promotor sintético que contiene 3 copias del elemento de respuesta al glucocorticoide de consenso, y el cual responde a la estimulación directa por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y la transrepresión fue conducida mediante la mezcla de las dos líneas celulares en una proporción 1:1 en una placa de 96 pozos (40,000 células

67

por pozo) y desarrollándose toda la noche a 37°C. Los compuestos de prueba fueron disueltos en DMSO, y agregados a las células a una concentración final de DMSO de 0.7%. Después de la incubación por 1 hora, se agregó 0.5 ng/ml de TNF α (R&D Systems) y después de 15 horas adicionales a 37°C, se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y renilla utilizando el equipo Packard Firelite siguiendo las instrucciones del fabricante. Las curvas de dosis-respuesta fueron construidas, a partir de las cuales se determinaron los valores de EC₅₀.

	Transactivación (GR)	Transrepresión (NF κ B)
	ED ₅₀ (Nm)	ED ₅₀ (Nm)
Compuesto de la Fórmula (I)	0.06	0.20
Metabolito (X)	>250	>1000
Propionato de fluticasona	0.07	0.16

Actividad Farmacológica In Vivo

La actividad farmacológica *in vivo* se evaluó en un modelo de eosinofilia en rata Brown Norway, sensibilizada con ovoalbúmina. Este modelo está diseñado para imitar la eosinofilia pulmonar inducida por alérgeno, un componente mayor de la inflamación pulmonar en el asma.

68

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

5 El compuesto (I) produjo inhibición dependiente de la dosis de eosinofilia pulmonar, en este modelo, después de la dosificación como una suspensión intra-traqueal (IT) en solución salina, 30 minutos antes del reto como ovoalbúmina. La inhibición significativa es lograda después de una dosis simple de 30 µg del compuesto (I) y la
10 respuesta fue significativamente ($p = 0.016$) mayor que aquella observada con una dosis equivalente del propionato de fluticasona en el mismo estudio (69% de inhibición con el compuesto (I) versus 41% de inhibición con propionato de fluticasona).

15 En un modelo de rata de involución de timo, 3 dosis diarias de IT de 100 µg del compuesto (I) indujeron reducciones significativamente más pequeñas en el peso del timo ($p = 0.004$) que una dosis equivalente de propionato de fluitcasona en el mismo estudio (67% de reducción del peso
20 del timo con el compuesto (I) versus 78% de reducción con el propionato de fluticasona).

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

29
69

Metabolismo in vitro en hepatocitos de rata y humanos

La incubación del compuesto (I) con hepatocitos de ratas o humanos muestra que el compuesto es metabolizado de una manera idéntica al propionato de fluticasona con el ácido 17-β-carboxílico (X) que es el único metabolito significativo producido. La investigación de la velocidad de aparición de este metabolito sobre la incubación del compuesto (I) con hepatocitos humanos (37°C, concentración del fármaco 10 μM, hepatocitos de 3 sujetos, 0.2 y 0.7 millones de células/ml) muestra que el compuesto (I) es metablizado aproximadamente 5 veces más rápidamente que el propionato de fluticasona:

Número de sujeto	Densidad celular (millones de células/ml)	Producción del metabolito ácido 17-β (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 media de metabolito de 102-118 pmol/hora para el compuesto (I) y 18.8-23.0 pmol/hora para el propionato de fluticasona.

5 Farmacocinética después de la administración intravenosa y oral en ratas

El compuesto (I) fue administrado oralmente (0.1 mg/kg) e intravenosamente (0.1 mg/kg) a ratas macho Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El compuesto (I) mostró biodisponibilidad oral despreciable (0.9%) y el despejo plasmático de 47.3 ml/min/kg, aproximándose al flujo sanguíneo hepático (despejo plasmático de propionato de fluticasona = 45.2 ml/min/kg).

15

Farmacocinética después de la dosificación de polvo seco intra-traqueal en cerdos

2 cerdos anestesiados fueron dosificados intra-traquealmente con una mezcla homogénea del compuesto (I) (1 mg) y 1 mg de propionato de fluticasona como una mezcla de polvo seco en lactosa (al 10% p/p). Se tomaron muestras sanguíneas en serie hasta 8 horas después de la administración. Se determinaron los niveles plasmáticos del compuesto (I) y del propionato de fluticasona después

20

25

71
71

de la extracción y análisis utilizando la metodología LC-MS/MS, los límites inferiores de la cuantificación de los métodos fueron 10 y 20 pg/ml para el compuesto (I) y para el propionato de fluticasona, respectivamente. Utilizando estos métodos, el compuesto (I) fue cuantificable hasta 2 horas después de la administración y el propionato de fluticasona fue cuantificable hasta 8 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas para ambos compuestos dentro de 15 minutos después de la administración. Los datos de vida media en plasma obtenidos de la dosificación intravenosa (0.1 mg/kg) fueron utilizados para calcular los valores AUC (0-inf) para el compuesto (I). Esto compensa el perfil plasmático del compuesto (I) que es únicamente definido hasta 2 horas después de una dosis IT y elimina cualquier desviación debida a los datos limitados entre el compuesto (I) y el propionato de fluticasona.

Los valores de C_{max} y AUC (0-inf) muestran exposición sistémica notablemente reducida al compuesto (I) en comparación al propionato de fluticasona.

	C_{max} (pg/ml)		AUC (0-inf) (hr.pg/ml)	
	Cerdo 1	Cerdo 2	Cerdo 1	Cerdo 2
Compuesto de la Fórmula (I)	117	81	254	221

72

Propionato de fluticasona	277	218	455	495
---------------------------	-----	-----	-----	-----

Los parámetros farmacocinéticos para el compuesto (I) y para el propionato de fluticasona fueron los mismos en el cerdo anestesiado después de la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos a 0.1 mg/kg. El despejo de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo experimental en cerdos.

10 Ejemplo 1: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma No Solvatada 1 (primer método alternativo)

15 Una suspensión móvil del intermediario 1A (12.61 g, 19.8 mmol; equivalente a 10 g del Intermediario 1) en 230 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua se trató con un catalizador de transferencia de fase (cloruro de benciltributilamonio, 10% mol), enfriado a 3°C y tratado con bromofluorometano (1.10 ml, 19.5 mmol, 0.98
20 equivalentes), lavando con acetato de etilo preenfriado a 0°C (EtOac) (20 ml). La suspensión se agitó toda la noche, dejando calentar a 17°C. La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó secuencialmente con 50 ml de HCl 1 M, una solución al 1% p/v de carbonato ácido de sodio (3x50

ml) y 2x50 ml de agua. La solución de acetato de etilo se destiló a presión atmosférica hasta que el destilado alcanzó una temperatura de aproximadamente 73°C, punto en el cual se agregaron 150 ml de tolueno. La destilación se continúa a presión atmosférica hasta que todo el acetato de etilo remanente ha sido eliminado (temperatura aproximada del destilado 103°C). La suspensión resultante se enfrió y se maduró a <10°C y se filtró. El lecho se lavó con 2 porciones de 30 ml de tolueno y el producto se secó al horno a vacío a 60°C hasta peso constante para producir el compuesto del título (8.77 g, 82%).

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

Forma No Solvatada 1 (segundo método alternativo)

Una suspensión del solvato de acetona del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -netil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo al Ejemplo 11) (50.0 g) en 1500 ml de acetona y 75 ml de agua se calentó a reflujo. La mezcla resultante se aclaró mediante filtración en caliente (papel filtro Whatman 54) durante el cual algún sólido cristalizó en el filtrado. Se agregaron

74
74

200 ml de acetona adicional al filtrado dando una solución brillante a reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica hasta que se notó turbidez mientras estaba a reflujo (se recolectaron aproximadamente 750 ml de solvente). Se agregaron 1000 ml de tolueno a la solución caliente y la destilación a presión atmosférica se continuó dando la cristalización a una temperatura de aproximadamente 98°C. La destilación del solvente fue continuada hasta que se alcanzó una temperatura de reacción de 105°C (se recolectaron aproximadamente 945 ml de solvente). La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se enfrió nuevamente y se maduró a <10°C por 10 minutos. El producto se filtró, se lavó con 150 ml de tolueno y se secó por succión. El producto se secó aproximadamente a 60°C a vacío por 16 horas para dejar el compuesto del título como un sólido blanco denso (37.8 g, 83.7%).

El patrón de XRPD del producto del Ejemplo 1 es mostrado en la Figura 1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en la Figura 3.

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

Forma No Solvatada 2

Una suspensión del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado por ejemplo de acuerdo al Ejemplo 1, primer método) (6.0 g) en 180 ml de diclorometano se calentó a reflujo dando una solución brillante. La solución se aclaró mediante filtración en caliente (papel filtro Whatman 54) y la solución se destiló a presión atmosférica (aproximadamente 100 ml de solvente recolectado) dando la cristalización a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo por aproximadamente 30 minutos y se enfrió lentamente a la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió adicionalmente y se maduró a 10-20°C por 2 horas. La suspensión se enfrió por debajo de 10°C y el producto se filtró, se secó por succión y se secó aproximadamente a 60°C a vacío toda la noche para dejar un sólido blanco (4.34 g, 71%.)

Una muestra más pura del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 2 no solvatada, se obtuvo mediante una cristalización con enfriamiento del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado por ejemplo de acuerdo al Ejemplo 1, primer método) en metanol (60 volúmenes, destilado a presión

46
76

atmosférica aproximadamente a 37.5 volúmenes). El producto se aisló mediante filtración y se secó en horno a 60°C a vacío por 16 horas para dejar un sólido electrostático blanco (4.34 g, 71%).

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

Ejemplo 3: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico,
10 Forma 3 No Solvatada

Una suspensión del solvato de acetona del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado por ejemplo de acuerdo al Ejemplo 11) (20.0 g) en diclorometano (800 ml, 40 volúmenes) y agua (10 ml, 0.5 volúmenes) se calentó a reflujo dando una solución brillante. La solución se aclaró mediante filtración en caliente (papel filtro Whatman 54) tiempo durante el cual cristalizó algún sólido en el filtrado, el cual fue completamente disuelto después del calentamiento a reflujo. La solución se destiló a presión atmosférica (aproximadamente 400 ml de solvente recolectado) y se dejó enfriar hasta la temperatura

15
20
25

77

ambiente. La mezcla se enfrió adicionalmente y se maduró a <10°C por 10 minutos. El producto se filtró, se secó por succión y se secó aproximadamente a 60°C a vacío toda la noche para dejar un sólido blanco (12.7 g, 70%).

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

Ejemplo 4: Interconversión de las Formas 1, 2 y 3 del éster
S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-
furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
10 1,4-dien-17 β -carbotioico, No Solvatado

La suspensión de una mezcla de la Forma 1 y la Forma 2 en agua a temperatura ambiente, reveló que los componentes son transformados completamente a la Forma 1
15 con el tiempo. Los resultados de XRPD son mostrados en la Figura 2. Fueron obtenidos 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
20 polimórfica termodinámicamente más estable de las dos formas.

Los estudios de XRPD térmicos sobre la Forma 3 fueron realizados como se muestra en la Figura 4. el perfil de temperatura y tiempo se muestra en la Figura 5 y
25 los 5 trazos mostrados en la Figura 4 fueron obtenidos a

78

los puntos de equilibrio mostrados en la Figura 5. Los resultados indican que la Forma 3 es convertida primeramente a la Forma 2 y luego a la Forma 1, conforme se eleva la temperatura.

5

Ejemplo 5: Sorción de humedad de las Formas 1, 2 y 3 del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10

Las características de sorción de humedad de las tres formas fueron determinadas mediante la verificación periódica del cambio en peso del sólido cuando se expone al incremento gradual y luego a la disminución de la humedad.

15 Los resultados obtenidos fueron como sigue:

Forma 1: captación de 0.18% p/p de humedad en el intervalo de 0-90% de humedad relativa a 25°C.

Forma 2: captación de 1.1-2.4% p/p de humedad sobre el intervalo de 0-90% de humedad relativa a 25°C.

20

Forma 3: captación de 1.2-2.5% p/p de humedad sobre el intervalo 0-90% de humedad relativa a 25°C.

Ejemplo 6: Entalpía de disolución de las Formas 1 y 3 del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-

31
79

furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
1,4-dien-17 β -carbotioico no solvatado

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

	Forma 1	Forma 3
Acetonitrilo	+13.74	+8.62
DMSO	+1.46	-5.21
(resultados en kJ/mol)		

10 A partir de estos resultados, se puede determinar
que la entalpía de transición de la Forma 3 a la Forma 1 es
aproximadamente de 5.1-6.7 kJ/mol. En el presunto de que
la entropía de transición sea pequeña, ya que ambas Formas
están no solvatadas, la entalpía de transición puede ser
15 igualada con la energía libre de transición. De este modo,
los datos sugieren que la Forma 1 es la forma
termodinámicamente más estable a 25°C.

Ejemplo 7: Solvato de metiletiletona del éster S-
fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-
20 furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
1,4-dien-17 β -carbotioico

Una suspensión del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado por ejemplo de acuerdo al Ejemplo 1) (400 mg) en 3.2 ml de metiletilcetona se calentó a reflujo dando una solución clara. Una porción del solvente se destiló a presión atmosférica (aproximadamente 1 ml) y la mezcla se enfrió aproximadamente a 20°C. El producto cristalizado se filtró, se secó aproximadamente a 20°C a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (310 mg, 68%). RMN δ (CDCl₃) incluye los picos descritos en el Ejemplo 1 para el compuesto progenitor y los picos del solvente adicionales siguientes: 2.45 (2H, q), 2.14 (3H, s), 1.06 (3H, t).

15

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

20

Una solución del éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado por ejemplo de acuerdo al ejemplo 1) (150 mg) en 15 ml de isopropanol se dejó cristalizar lentamente en un periodo de

25

siguientes picos de solventes adicionales: 3.74 (4H, m),
1.85 (4H, m).

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

Una suspensión móvil de la sal de trietilamina
10 del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(furanilcarbonil)oxi]-11 β -
hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico
(preparado de acuerdo al intermediario 1B) (1.2 g) en 10 ml
de THF se trató con un catalizador de transferencia de fase
(bromuro de tetrabutilamonio, típicamente entre 8 y 14 %
15 mol), enfriado aproximadamente a 38°C y tratado con
bromofluorometano (0.98 equivalentes). La suspensión se
filtró por entre 2 y 5 horas, permitiendo calentarse hasta
17°C. La mezcla de reacción se vació en 30 vol. de agua,
se agitó aproximadamente a 10°C por 30 minutos y se filtró.
20 El sólido recolectado se lavó con agua (4x3vol) y el
producto se secó al horno a vacío a 60°C toda la noche para
dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.85 g,
87%).

83
83

Ejemplo 10: éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico solvato de DMF

5 Una mezcla del intermediario 1 (4.5 g, 8.88 mmol) en 31 ml de DMF se trató con bicarbonato de potasio (0.89 g, 8.88 mmol) y la mezcla se enfrió a -20°C. Se agregó una solución de bromofluorometano (0.95 g, 8.50 mmol, 0.98 eqv.) en (4.8 ml) de DMF a 0°C y la mezcla se agitó a -20°C por 4 horas. La mezcla se agitó luego a -20°C por 30 minutos adicionales, se agregaron 100 ml de ácido clorhídrico 2 M y se agitó por 30 minutos adicionales a 0-5°C. El precipitado recolectado mediante filtración a vacío se lavó con agua y se secó a 50°C para dar el

10 compuesto del título (4.47 g, 82%) RMN δ (CD₃OD) incluye los picos descritos en el ejemplo 1 para el compuesto progenitor y los siguientes picos de solvente adicionales: 7.98 (1H, s amplio), 2.99 (3H, s), 2.86 (3H, s).

15

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

87
84

Una solución del intermediario 1 (530.1 g, 1% en peso) en 8 vol de dimetilformamida (DMF) se trató con carbonato ácido de potasio (0.202% en peso, 1.02 equivalentes) y la mezcla se enfrió a $-17\pm 3^{\circ}\text{C}$ con
5 agitación. Se agregó luego bromofluorometano (BFM) (0.22 en peso, 0.99 equivalentes) y la reacción se agita a $-17\pm 3^{\circ}\text{C}$ por al menos 2 horas. La mezcla de reacción se agregó luego a 17 vol. de agua a $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 10 minutos seguido por un lavado en línea con 1 vol de
10 agua. La suspensión se agitó a $5-10^{\circ}\text{C}$ por al menos 30 minutos y se filtró luego. La torta de filtro prensa (el solvato de DMF del éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico se lavó con
15 agua (4x4 vol) y el producto se secó por succión sobre el filtro. La torta húmeda se devolvió al recipiente, se agregó acetona (5.75 vol) y se calentó a reflujo por dos horas. La mezcla se enfrió a $52\pm 3^{\circ}\text{C}$ y se agregaron 5.75 vol de agua, manteniendo la temperatura a $52\pm 3^{\circ}\text{C}$. La
20 mezcla se enfrió luego a $20\pm 3^{\circ}\text{C}$, se filtró y se secó a vacío a $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ toda la noche para dar el compuesto de título como sólido blanco (556.5 g, 89%). RMN δ (CDCl_3) incluye los picos descritos en el ejemplo 1 para el compuesto progenitor y los siguientes picos de solvente
25 adicionales: 2.17 (6H, s).

1.
85

5 Ejemplo 12: Composición de polvo seco que contiene el
éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-
furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1

10 Se preparó una formulación de polvo seco como
sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-
17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1
15 (preparado de acuerdo al ejemplo 1, primer método
alternativo y micronizado a un MMD de 3 μ m): 0.20 mg

lactosa triturada (en donde no más de 85% de las
partículas tienen un MMD de 60-90 μ m, y no menos de 15% de
las partículas tienen un MMD menor de 15 μ m): 12 mg

20 Se preparó una tira de ampollas desprendibles que
contenía 60 ampollas (blisters) cada una llena con una
formulación como recién se describió.

Ejemplo 13: Formulación en aerosol que contiene el éster
25 S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-

furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1

Una lata de aluminio se llenó con una formulación
5 como sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-
17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1
(preparado de acuerdo al ejemplo 1, primer método
10 alternativo) y micronizado a un MMD de 3 μ m): 250 mg
1,1,1,2-tetrafluoroetano: hasta 50 μ l
(cantidades por accionamiento)

en una cantidad total adecuada para 120
accionamientos y la lata se equipó con una válvula
15 dosificadora adaptada para surtir 50 μ l por accionamiento.

Ejemplo 14: Formulación nasal que contiene éster S-
fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-
furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
20 1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1

Una formulación para administración intranasal se
preparó como sigue:

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -
25 [(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-

57
87

androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma no Solvatada 1
(preparada de acuerdo al ejemplo 1, primer método
alternativo, micronizado): 10 mg

	Polisorbato 20	0.8 mg
5	monolaurato de sorbitán	0.09 mg
	fosfato diácido de sodio dihidratado	94 mg
	fosfato dibásico de sodio anhidro	17.5 mg
10	cloruro de sodio	48 mg
	agua desmineralizada	hasta 10 ml

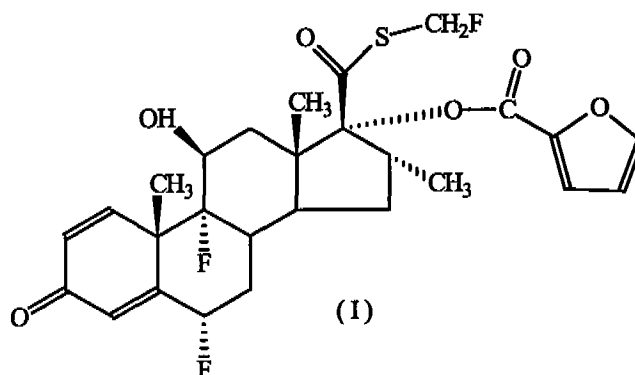
La formulación se equipó con una bomba de rocío
capaz de administrar una pluralidad de dosis medidas
15 (Valois).

A todo lo largo de la especificación y las
reivindicaciones siguientes, a no ser que el contexto lo
requiera de otro modo, la palabra "comprenden", y
20 variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se
entenderá que implican la inclusión de un número entero
establecido o un intervalo o grupo de números enteros, pero
no a la exclusión de cualquier otro número entero o
intervalo o grupo de números enteros o intervalos.

89
89REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



y los solvatos del mismo.

10

2. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque está en la forma no solvatada.

3. Un compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque está en la forma del polimorfo de la Forma 1.

15

4. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, como un sólido

cristalino, caracterizado porque está en la forma de un solvato esencialmente estequiométrico, con acetona.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, como un sólido
5 cristalino, caracterizado porque está en la forma de un solvato esencialmente estequiométrico, con tetrahidrofurano.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, como un sólido
10 cristalino, caracterizado porque está en la forma de un solvato esencialmente estequiométrico, con isopropanol.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, como un sólido cristalino, caracterizado porque está en la forma de un
15 solvato esencialmente estequiométrico, con metiletilcetona.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, como un sólido cristalino, caracterizado porque está en la forma de un solvato esencialmente estequiométrico, con
20 dimetilformamida.

9. Un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque es para el uso en medicina veterinaria o humana.

10. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

11. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en mezcla con uno o más diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

12. Una formulación farmacéutica en aerosol, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, como propelente, opcionalmente en combinación con un surfactante y un cosolvente.

13. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque comprende además otro agente terapéuticamente activo.

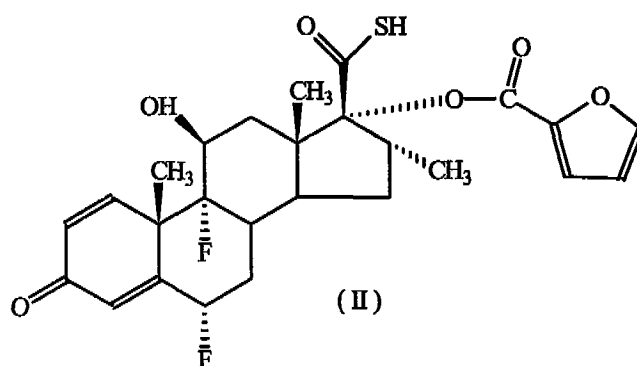
14. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el otro agente terapéuticamente activo es un agonista del β_2 -adrenorreceptor.

92
92

15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con un inhibidor de PDE4, junto con un diluyente o portador fisiológicamente aceptable.

16. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una condición inflamatoria y/o alérgica, caracterizado el método porque comprende la administración a dicho sujeto humano o animal, de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula (II)



X
93

o una sal del mismo.

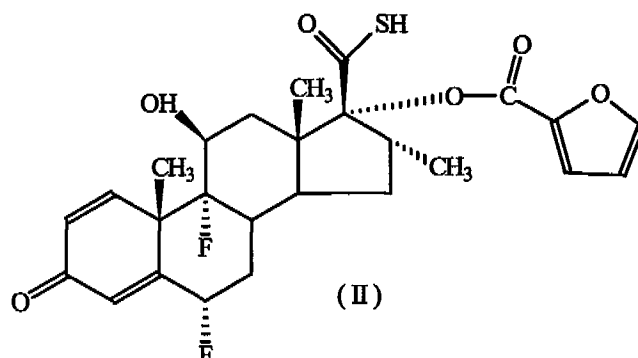
18. Un proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la alquilación es realizada mediante la reacción del compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo con un haluro de fluorometilo.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado el proceso porque comprende:

- (a) la cristalización del compuesto de la fórmula (I) en presencia de un solvente de no solvatación; o
- (b) la desolvatación de un compuesto de la fórmula (I) en forma solvatada.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el polimorfo de la Forma 1 no solvatada, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado el proceso porque comprende la disolución del compuesto de la fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo, y produciendo el compuesto de la fórmula (I) como la Forma 1 no solvatada por adición de un anti-solvente de no solvatación.

21. Un compuesto de la fórmula (II)

94
94

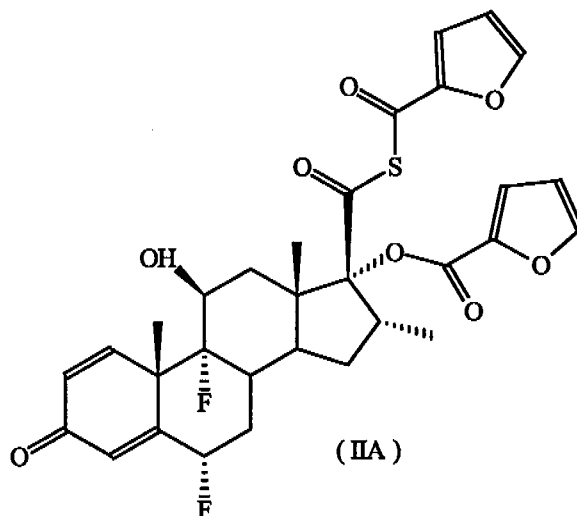
o una sal del mismo.

22. Un compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque
5 está en la forma de una sal cristalina sólida.

23. Un compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque está en la forma de una sal de diisopropiletilamina.

24. Un proceso para la preparación de un
10 compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado el proceso porque comprende:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula ?
(III) con un derivado activado del ácido 2-furoico en una
15 cantidad de al menos 2 moles del derivado activado por mol del compuesto de la fórmula (III) para producir un compuesto de la fórmula (IIA)



(b) la eliminación de la porción 2-furoilo
5 enlazada al azufre, de un compuesto de la fórmula (IIA)
mediante reacción del producto del paso (a) con una base de
amina primaria o secundaria, orgánica, capaz de formar una
2-furoilamida soluble en agua.

25. Un proceso para la preparación de un
10 compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la
reivindicación 24, caracterizado porque comprende además
los pasos de:

(c1) cuando el producto del paso (b) es disuelto
en un solvente orgánico substancialmente no miscible en
15 agua, se purifica el compuesto de la fórmula (II) mediante

96

el lavado del subproducto de amida del paso (b) con un lavado acuoso, o

(c2) cuando el producto del paso (b) es disuelto en un solvente miscible en agua, se purifica el compuesto de la fórmula (II), mediante el tratamiento del producto del paso (b) con un medio acuoso para precipitar el compuesto puro de la fórmula (II) o una sal del mismo.

26. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque comprende:

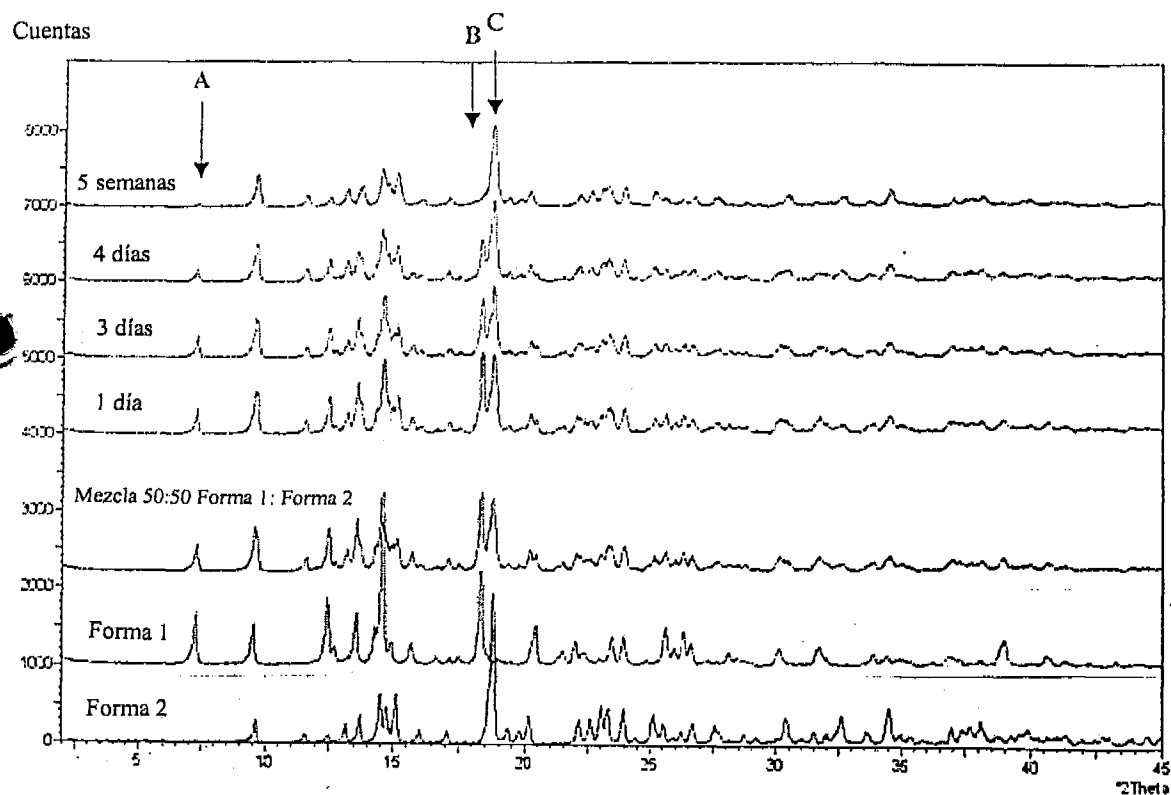
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un derivado activado del ácido 2-furoico en una cantidad del al menos 2 moles del derivado activado por mol del compuesto de la fórmula (III), para producir un compuesto de la fórmula (IIA) como se define de conformidad con la reivindicación 24; y

(b) la eliminación de la porción 2-furoilo enlazada al azufre del compuesto de la fórmula (IIA), mediante la reacción del producto del paso (a) con una mol adicional del compuesto de la fórmula (II), para dar 2 moles del compuesto de la fórmula (II).

99
99

Figura 2

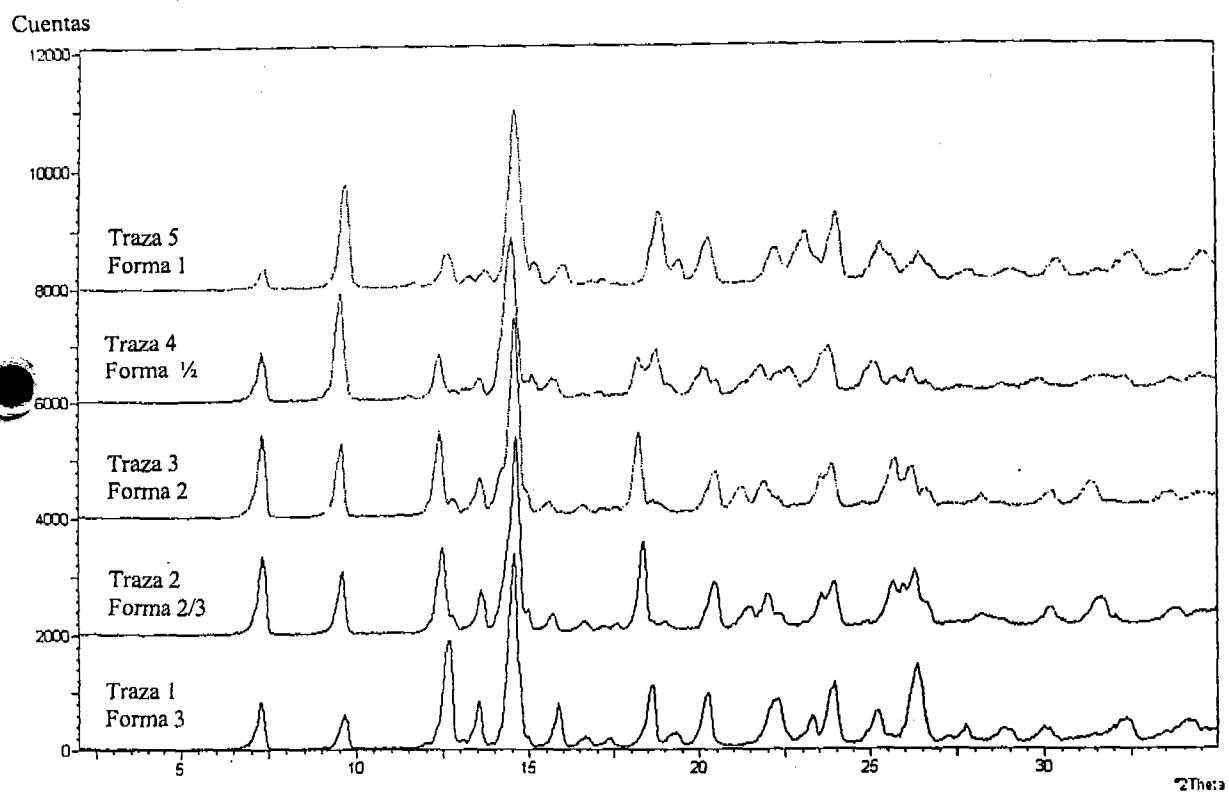
Superposición de los perfiles XRPD de la Forma 1, Forma 2 y una mezcla 50:50 de las polimorfos de la Forma 1 y Forma 2 del compuesto no solvatado de Fórmula (I), junto con la dependencia del tiempo del perfil de la mezcla.



101
67

Figura 4

Dependencia de temperatura del perfil XRPD del compuesto no solvatado de Fórmula (I) de la Forma 3 (los perfiles de temperatura y tiempo se muestran en la figura 5)





REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3245 [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

109
104

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-63015

Fecha: 06 de febrero de 2002.

Se informa que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el
documento N° 13957 conferido por GLAXO
GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex -
GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado 202027.

2020
Bogotá, D. C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante o Apoderado

Oficio No. **08713**

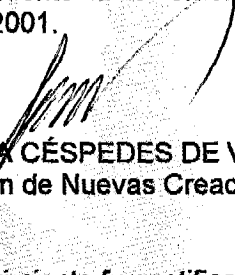
REFERENCIA:	Radicación	01-63015
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

21 FEB. 2002

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027