(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 293 157**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
C09K 3/30 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
C07C 53/21 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04077076 .0**
(86) Fecha de presentación : **02.08.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1486203**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

(54) Título: **Compuestos tensioactivos y uso de los mismos.**

(30) Prioridad: **03.08.2001 GB 0118994**
23.03.2002 GB 0206892

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Kaldor, Istvan;**
Looker, Brian Edgar;
Lunniss, Christopher James y
Redgrave, Alison Judith

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos tensioactivos y usos de los mismos.

Esta invención se refiere a novedosos tensioactivos y a formulaciones en aerosol de los mismos para su uso en la administración de medicamentos por inhalación.

El uso de aerosoles para administrar medicamentos se conoce desde hace varias décadas. Tales aerosoles comprenden generalmente el medicamento, uno o más propulsores de clorofluorocarbono y bien un tensioactivo o bien un codisolvente, tal como etanol. Los propulsores en aerosol más comúnmente usados para medicamentos han sido el propulsor 11 (CCl_3F) y/o el propulsor 114 (CF_2ClCF_2Cl) con el propulsor 12 (CCl_2F_2). Sin embargo, ahora se cree que estos propulsores provocan la degradación del ozono estratosférico y hay de este modo una necesidad de proporcionar formulaciones en aerosol para medicamentos que empleen propulsores denominados propulsores "que no dañan la capa de ozono".

Una clase de propulsores que se cree que tienen efectos mínimos en la disminución del ozono en comparación con los clorofluorocarbonos convencionales comprenden fluorocarbonos y clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, y hay un número de formulaciones médicas en aerosol que usan tales sistemas propulsores revelado en los documentos, por ejemplo, EP0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 y WO91/14422. Todas estas solicitudes se ocupan de la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y buscan superar los problemas asociados con el uso de la nueva clase de propulsores, en concreto, los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Todas las solicitudes proponen la adición de uno o más adyuvantes tales como alcoholes, alcanos, éter de dimetilo, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y tensioactivos no fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilatos, etc) e incluso propulsores convencionales de clorofluorocarbono en pequeñas cantidades con el fin de minimizar el posible daño de la capa de ozono.

Es esencial que la dosis de la medicación en aerosol prescrita administrada por el profesional médico al paciente cumpla coherentemente con las especificaciones reivindicadas por el fabricante y cumpla con los requisitos de la FDA y otras autoridades reguladoras. Es decir, todas las dosis dispensadas desde el bote deben ser iguales dentro de tolerancias cerradas.

Por lo tanto, es importante que la formulación sea sustancialmente homogénea en la dosis administrada en el momento del accionamiento de la válvula dosificadora. También es importante que la concentración de la suspensión no varíe significativamente después de haber estado almacenada durante un período prolongado de tiempo.

Es particularmente importante que la MPF (masa de partículas finas) de la suspensión no disminuya significativamente en almacenamiento, pues la MPF es una medida de la cantidad de fármaco de cada dosis que alcanzará la diana terapéutica en el pulmón.

En el caso de las formulaciones en suspensión, para controlar la agregación de partículas finas y, de ese modo influir en la dispersabilidad de la suspensión está bien establecido en la técnica que se pueden usar tensioactivos fluorados para estabilizar las suspensiones farmacológicas micronizadas en propulsores de fluorocarbono tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (P227), véanse, por ejemplo, los documentos US4352789, US5126123, US5376359, la solicitud estadounidense 09/580008, WO91/11173, documentos WO91/14422, WO92/00062 y WO96/09816.

El documento WO92/00061 revela tensioactivos no fluorados para su uso con propulsores de fluorocarbono. En *J. Org. Chem.* (1962) *27*, 4491-4498 (Brace *et al*), se revelan ciertos ácidos alcanoicos de cadena larga con segmentos terminales de perfluoroalquilo que incluyen ácido 12,12,13,13,13-pentafluorotridecanoico ($CF_3CF_2(CH_2)_{10}COOH$). Se dice que los compuestos tienen propiedades tensioactivas en sistemas acuosos, pero no se hace ninguna mención sobre la idoneidad de su uso en las formulaciones en aerosoles presurizados.

En *J. Org. Chem.* (1984) *49*, 2826-2827 (Muller), *J. Fluorine Chem.* (1999) *93*, 107-115 (Graupe *et al*) y la solicitud de patente francesa 2.613.357 (Atochem), se describen procedimientos para preparar moléculas orgánicas trifluorometiladas tales como ácido 12,12,12-trifluorododecanoico ($CF_3(CH_2)_{10}COOH$).

En *J. Am. Chem. Soc.* (1999) 121, 10554-10562 (Gu *et al*), se describen ciertos ácidos alcanoicos de cadena larga con extremos de trifluorometilo que incluyen el ácido 18,18,18-trifluorooctadecanoico y su uso en la preparación de películas de Langmuir-Blodgett.

En los siguientes documentos, se describen ciertos compuestos de ácido de alcoxilo y alquilo fluorados:

J. Mol. Struct. 485-486, 373-384, 1999 Publisher Elsevier Science;

Solicitud WO 9821177;

Solicitud EP 264080;

J. Pharm. Sci., 75(10), 987-91, 1986;

Mitsui Petrochemical Industries Ltd, Japón: JP 58196247;

Solicitud EP 021739;

Daikin Kogyo Co. Ltd, Japón: JP 57018730;

J. Phys. Chem, 86(II), 1982, 2047-9;

J. Fluorine Chem. 12(6), 471-9, 1978;

ACS Symp. Ser., 688(Cellulose Derivatives) 315-331, 1998. Publisher American Chemical Society;

UKR. Khim. 2h (Ed rusa). 44(10), 1057-9, 1978;

J. Chem. Soc., C(22), 2332-2, 1967;

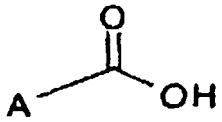
Patente estadounidense 6271422;

Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop, II(I), 88-91, 1972;

Patente estadounidense 3997072.

Sorprendentemente, los inventores han hallado ahora que se puede usar un grupo determinado de nuevos compuestos con bajo contenido de flúor con buenas propiedades tensioactivas para preparar nuevas formulaciones en aerosol farmacéuticas, y que puede ser ventajoso en términos de mejora de la estabilidad de la formulación en aerosol reduciendo la deposición de fármaco, aumentando la reproducibilidad de la dosis administrada y similares. Además, los compuestos de la invención son adecuadamente solubles en los propulsores de fluorocarbono o de clorofluorocarbono que contienen hidrógeno o las mezclas de los mismos, obviando la necesidad de usar un adyuvante polar, tal como etanol.

Se describe una formulación en aerosol farmacéutica que comprende un medicamento particulado, uno o más propulsores de fluorocarbono o de clorofluorocarbono que contienen hidrógeno y un compuesto de fórmula general (I).



(I)

o una sal o un solvato del mismo; en la que:

A representa un alquileno C_{1-16} de cadena lineal sustituido con grupos n de fórmula B; n número entero de 1 a 3; y B representa independientemente fluroalquilalquileno C_{1-4}-O-, o alquilalquileno C_{0-6};

en la que un sustituyente de fórmula B contiene al menos un átomo de flúor y cada uno de los restos de fluoroalquilo C_{1-4} contiene uno o más átomos de flúor, pero no más de 3 átomos de carbono perfluorados consecutivos.

En un aspecto la invención proporciona una formulación en aerosol farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula general (I) es ácido [(7,7,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo.

Se proporciona también el uso de ácido [(7,7,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo como un agente de suspensión en una formulación de suspensión de aerosol farmacéutica adaptada para usar en un inhalador de dosis medida.

Los inventores proporcionan como un aspecto adicional de la invención ácido [(7,7,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo.

Preferiblemente ácido [(7,7,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético estará presente como el ácido libre.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales. Se entenderá que los compuestos de fórmula (I) incluyen todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) empleados para la preparación de las formulaciones según la presente invención son estabilizadores eficaces de las formulaciones de suspensiones en aerosol a bajas concentraciones en relación con la cantidad de medicamento. De ese modo, la cantidad de compuesto de fórmula (I) empleada está deseablemente en el intervalo del 0,05% al 20% p/p, particularmente, del 0,5% al 10% p/p, y más particularmente, del 0,5% al 5% p/p, en relación con el medicamento.

El tamaño de partícula del medicamento particulado (p. ej., micronizado) debería ser tal que permitiera la inhalación de sustancialmente todo el medicamento en los pulmones o la cavidad nasal al administrarse la formulación en aerosol, y de ese modo, será de menos de 100 micrómetros, deseablemente, de menos de 20 micrómetros y, preferiblemente, tendrá un diámetro aerodinámico medio de masa (DAMM) en el intervalo de 1-10 micrómetros, p. ej., 1-5 micrómetros.

La formulación en aerosol final contiene deseablemente del 0,005 al 10% p/p, preferiblemente, del 0,005 al 5% p/p, y especialmente, del 0,01 al 1,0% p/p, de medicamento en relación con el peso total de la formulación.

Los medicamentos que pueden ser administrados en las formulaciones en aerosol según la invención incluyen cualquier fármaco útil en terapia de inhalación y que puede ser presentado en una forma que sea sustancialmente completamente insoluble en el propulsor seleccionado. De ese modo, los medicamentos apropiados pueden ser seleccionados entre, por ejemplo, analgésicos, p. ej., codeína, dihidromofina, ergotamina, fentanil o morfina; preparaciones anginales, p. ej., diltiazem; antialérgicos, p. ej., cromoglicato (p. ej., como sal de sodio), ketotifén o nedocromil (p. ej., como sal de sodio); anti-infectivos p. ej., cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; anti-histaminas, p. ej., metapirileno; anti-inflamatorios, p. ej., beclometasona (p. ej., como dipropionato), fluticasona (p. ej., como propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona, ciclesonida, acetonida de triamcinolona o S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il) éster de ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico; antitusivos, p. ej., noscapina; brocodilatadores, p. ej., albuterol (p. ej., como base libre o sulfato), salmeterol (p. ej., como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (p. ej., como bromhidrato), formoterol (p. ej., como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (p. ej., como acetato), reproterol (p. ej., como clorhidrato), rimiterol, terbutalina (p. ej., como sulfato), isoetarina, tulobuterol, 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2-(3H)-benzotiazolona; diuréticos, p. ej., amilorida; anticolinérgicos, p. ej., ipratropio (p. ej., como bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio; hormonas, p. ej., cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, p. ej., aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, p. ej., insulina o glucagón. Estará claro para una persona experta en la técnica que, cuando sea pertinente, los medicamentos pueden ser usados en forma de sales, (p. ej., como sales de amina o de metal alcalino, o como sales de adición ácida) o como ésteres (p. ej., alquil ésteres inferiores) o como solvatos (p. ej., hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento y/o para minimizar la solubilidad del medicamento en el propulsor. Además, estará claro para un experto en la técnica que, cuando sea pertinente, los medicamentos pueden ser usados en forma de un isómero puro, por ejemplo, R-albuterol, R-salmeterol o RR-formoterol.

Los medicamentos particularmente preferidos para una administración usando las formulaciones en aerosol según la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores y esteroides antiinflamatorios de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la rinitis mediante una terapia de inhalación, por ejemplo, cromoglicato (p. ej., como sal de sodio), albuterol (p. ej., como base libre o el sulfato), salmeterol (p. ej., como xinafoato), formoterol (p. ej., como fumarato), terbutalina (p. ej., como sulfato), reproterol (p. ej., como clorhidrato), un éster de beclometasona (p. ej., como dipropionato), un éster de fluticasona (p. ej., como propionato). Salmeterol, especialmente, el xinafoato de salmeterol, el sulfato de albuterol, el propionato de fluticasona, el dipropionato de beclometasona, y las sales y los solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos son especialmente preferidos.

Los expertos en la técnica comprenderán que las formulaciones en aerosol según la invención pueden, si se desea, contener una combinación de dos o más ingredientes activos. De ese modo las combinaciones adecuadas incluyen broncodilatadores (p. ej., albuterol o isoprenalina) en combinación con un esteroide antiinflamatorio (p. ej., éster de beclometasona); un broncodilatador en combinación con un antialérgico (p. ej., cromoglicato). Los ejemplos de combinaciones también incluyen: efedrina y teofilina; fenoterol e ipratropio (p. ej., como bromuro); isoetarina y fenilefrina; ipratropio (p. ej., como bromuro) y salmeterol (particularmente, como xinafoato); albuterol (p. ej., como base libre o como sulfato) y éster de beclometasona (p. ej., como dipropionato); budesonida y formoterol (p. ej., como fumarato) que es de particular interés; y salmeterol (particularmente, como xinafoato) y éster de fluticasona (p. ej., como propionato) también de particular interés.

Los propulsores para ser usados en la invención pueden ser cualquier fluorocarbono o clorofluorocarbono que contenga hidrógeno o mezclas de los mismos con una presión de vapor suficiente para volverse eficaces como propulsores. Preferiblemente, el propulsor no será un disolvente para el medicamento. Los propulsores adecuados incluyen, por ejemplo, clorofluorocarbonos(C_{1-4}) que contienen hidrógeno tales como CH_2ClF, $CClF_2CHClF$, CF_3CHClF, CHF_2CClF_2, $CHClFCHF_2$, CF_3CH_2Cl y $CClF_2CH_3$; fluorocarbonos(C_{1-4}) que contienen hidrógeno tales como CHF_2CHF_2, CF_3CH_2F, CHF_2CH_3 y CF_3CHFCF_3; y perfluorocarbonos tales como CF_3CF_3 y $CF_3CF_2CF_3$.

Cuando se emplean mezclas de fluorocarbonos o de clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, éstas pueden ser mezclas de los compuestos anteriormente identificados, preferiblemente, mezclas binarias, con otros fluorocarbonos o

clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, por ejemplo, $CHClF_2$, CH_2F_2 y CF_3CH_3. Como propulsores se prefieren particularmente los fluorocarbonos(C_{1-4}) que contienen hidrógeno tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF_3CH_2F) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CF_3CHFCF_3) o mezclas de los mismos. Preferiblemente se emplea un único fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, p. ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227), especialmente, 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan componentes catalogados por el Protocolo de Montreal como degradantes del ozono estratosférico. En concreto, es deseable que las formulaciones estén sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como CCl_3F, CCl_2F_2 y CF_3CCl_3.

Si se desea, el propulsor puede contener adicionalmente un adyuvante volátil tal como un hidrocarburo saturado por ejemplo propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano, o un éter de dialquilo, por ejemplo, éter de dimetilo. En general, hasta el 50% p/p del propulsor puede comprender un hidrocarburo volátil, por ejemplo, del 1 al 30% p/p. Sin embargo, se prefieren las formulaciones que están sustancialmente libres de adyuvantes volátiles. En ciertos casos, puede ser deseable incluir cantidades apropiadas de agua, lo que puede ser ventajoso para modificar las propiedades dieléctricas del propulsor.

Los adyuvantes polares que pueden ser incorporados, si se desea, en las formulaciones según la presente invención incluyen, p. ej., alcoholes y polioles (C_{2-6}) alifáticos tales como etanol, isopropanol y propilenglicol, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, se empleará etanol. En general, sólo se requieren pequeñas cantidades (p. ej., del 0,05 al 3,0% p/p) de adyuvantes polares, y el uso de cantidades en exceso del 5% p/p puede tender desfavorablemente a disolver el medicamento. Las formulaciones contienen preferiblemente menos del 1% p/p, p. ej., aproximadamente el 0,1% p/p de adyuvante polar. La polaridad puede ser determinada, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en la publicación de solicitud de patente europea nº: 0327777.

Sin embargo, como los compuestos de la fórmula (I) son adecuadamente solubles en el propulsor de fluorocarbono o de clorofluorocarbono que contiene hidrógeno se obvia la necesidad de usar un adyuvante polar. Estos adyuvantes polares ventajosos, especialmente el etanol, no son adecuados para su uso en todos los grupos de pacientes. Se prefieren las formulaciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que evita el uso de un adyuvante polar.

Además de uno o más compuestos de la fórmula general (I), las formulaciones según la presente invención pueden contener opcionalmente uno o más ingredientes adicionales convencionalmente usados en la técnica de la formulación farmacéutica de aerosoles. Tales ingredientes opcionales incluyen, pero no se limitan a, agentes de enmascaramiento del sabor, azúcares, tampones, antioxidantes, agua y estabilizadores químicos.

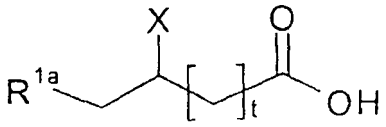
Una realización particularmente preferida de la invención proporciona una formulación en aerosol farmacéutica constituida esencialmente por uno o más medicamento(s) particulado(s), uno o más propulsores de fluorocarbono o de clorofluorocarbono que contienen hidrógeno y ácido [(7,7,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo.

Otra realización de la invención es un recipiente sellado capaz de soportar la presión requerida para mantener el propulsor como un líquido, tal como un inhalador dosificador que contiene en su interior la formulación en aerosol según se describe anteriormente.

El término “inhalador dosificador” o MDI (*Metered Dose Inhaler*) significa una unidad que comprende un bote, una tapa de seguridad que cubre el bote y una válvula dosificadora de la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un conducto de tipo cono o cilíndrico a través del cual el medicamento puede ser administrado desde el bote lleno por la válvula dosificadora hasta la nariz o la boca de un paciente tal como un accionador de boquilla.

Se describe también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende:

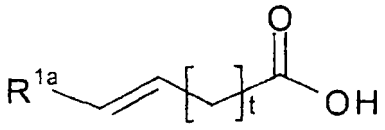
(A1) hacer reaccionar un derivado halogenado con un agente reductor, p. ej., en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia), en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})- y m representa un número entero de 2 a 16, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

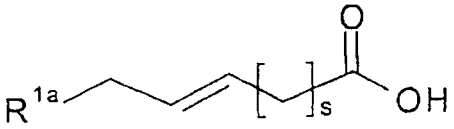
o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en la que el grupo de ácido carboxílico está protegido y en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})-. X representa un halógeno y t es un número entero en el intervalo de 0 a 14, con un agente reductor seguido, si fuera necesario, por la desprotección del ácido carboxílico; o

(A2) reducir un compuesto correspondiente que contiene un enlace doble C=C, p. ej., en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia), en la que R^{19} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})- y m representa un número entero de 2 a 16, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

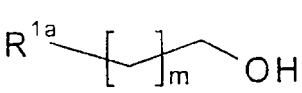
o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en la que el grupo de ácido carboxílico está protegido y en la que R^{1a} es como se acaba de definir, y t es un número entero en el intervalo de 0 a 14, con un agente reductor seguido, si fuera necesario, por la desprotección del ácido carboxílico, o en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})- y m representa un número entero de 3 a 16, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

o una sal o un solvato del mismo, o un derivado de los mismos, en la que el grupo de ácido carboxílico está protegido y en la que R^{1a} es como se define en el procedimiento (A1), y s es un número entero en el intervalo de 0 a 13, con un agente reductor seguido, si fuera necesario, por la desprotección del ácido carboxílico; o

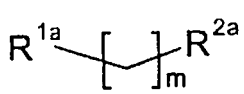
(A3) oxidar un alcohol correspondiente al ácido carboxílico, p. ej., en la preparación de compuestos de fórmula (Ia), oxidando un compuesto de fórmula (Va),



(Va)

en la que, R^{1a} y m son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia), al ácido carboxílico correspondiente; o

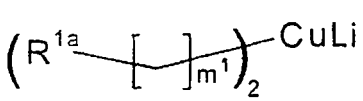
(A4) convertir un compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que el ácido carboxílico está enmascarado a un ácido carboxílico libre, p. ej., en la preparación de compuestos de fórmula (Ia), convirtiendo un compuesto de fórmula (VIa):



(VIa)

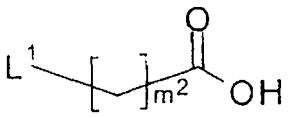
en la que R^{1a} y m son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia) y R^{2a} representa un resto que es un ácido enmascarado tal como ciano, acetal o -C=CH_2, en el ácido carboxílico correspondiente mediante, por ejemplo, hidrólisis, hidrólisis y oxidación o escisión oxidativa; o

(A5) crear un enlace carbono-carbono para formar un compuesto de fórmula (I) por medio de un reactivo metalo-orgánico p. ej., en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^{1a} y m son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa)



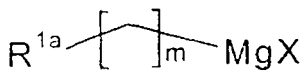
(VIIa)

en la que R^{1a} es como se define anteriormente y m^1 representa un número entero en el intervalo de 0 a 16, y Cu representa cobre y Li representa litio, con un compuesto de fórmula (VIIIa)



(VIIIa)

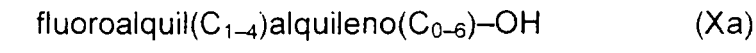
o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en el que el ácido carboxílico está protegido, en el que m^2 representa un número entero de 1 a 16 y L^1 representa un grupo saliente, seguido, si fuera necesario, por la desprotección del ácido carboxílico con la condición de que $m^1 + m^2$ represente un número entero en el intervalo de 1 a 16, o en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^{1a} y m son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXa)



(IXa)

en la que R^{1a} y m son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia), Mg representa magnesio y X representa un halógeno, con dióxido de carbono;

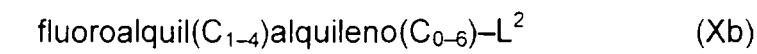
(A6) preparar un compuesto de fórmula (I) en el cual B representa un grupo de fórmula fluoroalquil C_{1-4} alquileno C_{0-6}-O- haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Xa)



(Xa)

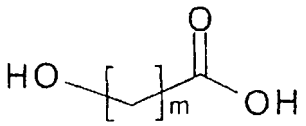
con un compuesto que contiene un grupo saliente, p. ej., en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})-O- y m representa un número entero de 1 a 16 haciendo reaccionar un alcohol de fórmula (Xa) o el anión correspondiente del mismo con un compuesto de fórmula (VIIIa) o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en el que el ácido carboxílico está protegido; o

(A7) preparar un compuesto de fórmula (I) en el cual B representa un grupo de fórmula fluoroalquil(C_{1-4})alquileno (C_{0-6})-O- haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Xb)



(Xb)

en la que L^2 representa un grupo saliente con un alcohol p. ej. en la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})-O- y m representa un número entero de 1 a 16, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Xb) con un compuesto de fórmula (XIa)



(XIa)

o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en la que el ácido carboxílico está protegido y en la que m es como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia); o

(A8) preparar un compuesto de fórmula (I) en el cual B representa un grupo de fórmula fluoroalquil(C_{1-4})alquileno (C_{0-6})-O- haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Xa) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIIIa) como se define anteriormente;

(A9) desproteger un compuesto protegido de fórmula (I).

En el procedimiento (A1) el ácido carboxílico está preferiblemente protegido, p. ej. como un éster tal como un éster de alquilo(C_{1-4}) o un éster de bencilo. Los ejemplos de grupos protectores (p. ej., para ácidos carboxílicos) y los procedimientos para su eliminación se pueden encontrar en "Protecting Groups In Organic Synthesis" de Theodora Green y Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons Inc. 1999). Los grupos protectores de ácidos carboxílicos adecuados incluyen pero no se limitan a ésteres de ácido carboxílico, p. ej., éster de etilo, ésteres de arilo, p. ej., éster de bencilo.

Los grupos protectores pueden ser eliminados mediante hidrólisis o reducción catalizada por bases o ácidos, por ejemplo, hidrogenación catalítica. Cuando el ácido carboxílico está protegido como éster de bencilo, el grupo protector puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrogenación catalítica. Cuando el ácido carboxílico está protegido como éster de alquilo(C_{1-4}), el grupo protector puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis básica.

En el procedimiento (A1) el término "agente reductor" es un término bien comprendido por personas expertas en la técnica y puede incluir fuentes de hidruro tipo borohidruros y borohidruros de metales alcalinos, pero también incluiría hidrógeno en hidrogenación catalítica en la que se puede usar un catalizador adecuado tal como paladio o carbono.

Otras fuentes de hidruro adecuadas incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro enlazado a polímeros o borohidruro de sodio en un disolvente tal como ácido acético en el que el triacetoxiborohidruro se forma *in situ*, diborano o un hidruro metálico complejo.

En general la reacción se realizaría en un disolvente inerte, por ejemplo, en tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM) en condiciones no extremas, p. ej., de -10ºC a 50º C tal como a 0ºC en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. Cuando X representa yodo, se puede emplear Zn como agente reductor según lo descrito en *J. Fluorine Chem* (1999) *93*, 107-105 (Graupe *et al*) o, alternativamente, en *J. Org. Chem*. (1962) 27, 4491-4498 (Brace *et al*). Sin embargo, cuando se usa el último procedimiento, puede que todavía se requiera una hidrogenación catalítica para garantizar la conversión completa en un compuesto de fórmula (I) porque pueden estar presentes compuestos de fórmulas (IIIa) y/o (IVa).

La hidrogenación catalítica se prefiere para el procedimiento (A1).

Las condiciones de hidrogenación catalítica análogas a las descritas anteriormente para ser usadas en el procedimiento (A1) son adecuadas para su uso en el procedimiento (A2).

En el procedimiento (A3) los procedimientos para oxidar un alcohol primario al correspondiente ácido carboxílico, usando agentes de oxidación potentes son conocidos por los expertos en la técnica. Los reactivos adecuados incluyen: ácido crómico, óxido crómico (VI), permanganato p. ej. permanganato de potasio, y ácido nítrico. Se prefiere el permanganato para su uso en el procedimiento (A2), especialmente el permanganato de potasio.

La oxidación será habitualmente realizada en un disolvente inerte, p. ej. THF, agua o usando uno de los reactivos como un disolvente bajo condiciones no extremas p. ej. de 0 a 100ºC tal como a 75ºC en una atmósfera inerte tal como de nitrógeno.

En el procedimiento (A4) un grupo de ácido carboxílico enmascarado es un resto que puede ser convertido fácilmente en un ácido carboxílico libre, habitualmente en una etapa tardía de la síntesis una vez que se ha introducido otra funcionalidad en la molécula.

La hidrólisis de un grupo ciano para formar el correspondiente ácido carboxílico libre puede ser realizada usando un ácido acuoso p. ej. ácido clorhídrico, nítrico o sulfúrico acuoso, en la que el ácido actúa como el disolvente. Pueden usarse mezclas de ácidos tales como de ácido clorhídrico y acético acuosos en las que el ácido acético es el disolvente. Las reacciones de este tipo pueden ser realizadas bajo condiciones no extremas p. ej. de -10 a 50ºC, tales como a temperatura ambiente. Cuando el ácido carboxílico está enmascarado como un acetal, la hidrólisis bajo condiciones normales puede ser concomitante con o estar seguida por una oxidación mediante procedimientos convencionales.

Alternativamente cuando el grupo de ácido carboxílico está enmascarado como un enlace doble, éste puede ser convertido en un ácido carboxílico libre mediante escisión oxidativa con, por ejemplo, un permanganato ácido o un dicromato ácido tal como permanganato de potasio o trióxido de cromo, en un disolvente tal como agua bajo condiciones no extremas. El permanganato de potasio puede usarse en conjunción con un reactivo tal como HIO_4 o $NaIO_4$ ("Advanced Organic Chemistry Reactios Mechanisms and Structures", 4ª edición, Jerry March página 1181). En estas reacciones, la longitud de la cadena de carbonos del ácido carboxílico libre es al menos un carbono más corta que la longitud de la cadena del compuesto que contiene el enlace doble escindido. Por lo tanto es importante tener esto en cuenta cuando se seleccionen los materiales iniciales relevantes.

Los procedimientos que usan reactivos metalo-orgánicos, como en el procedimiento (A5), son habitualmente realizados en un disolvente inerte sustancialmente anhidro p. ej. THF en una atmósfera inerte tal cono de nitrógeno a una temperatura no extrema p. ej. de -10 a 50ºC tal como a 0ºC. Preferiblemente el grupo de ácido carboxílico estará protegido durante la reacción, por ejemplo, como un éster de ácido carboxílico.

Los grupos salientes adecuados para L^1 incluyen, por ejemplo, halógenos tales como cloro, bromo y yodo, -otriflilo, -otosilo y -omesilo.

El procedimiento (A6) será habitualmente realizado en un disolvente inerte p. ej. en THF o DMF en presencia de una base tal como una base o no nucleófila o estéricamente impedida, p. ej., una base de Hunig o un hidruro (empleando el alcóxido como reactivo) a temperaturas no extremas, p. ej., de -10 a 50ºC tal como a temperatura ambiente. Cuando el reactivo es, por ejemplo, un alcóxido tal como un alcóxido de sodio, se puede usar el alcohol correspondiente como disolvente. Resultará claro para los expertos en la técnica que se puede realizar esta reacción en la que el enlace doble está localizado en cualquier punto a lo largo de la cadena de alquileno.

Preferiblemente el resto de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (VIIIa) estará protegido en los procedimientos (A5) o (A6). Los grupos protectores adecuados incluyen los descritos anteriormente para el procedimiento (A1).

El procedimiento (A7) se realizará en condiciones adecuadas para sustitución nucleófila que se conocerá por cualquier experto en la técnica.

El procedimiento (A8) puede ser realizado en condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para el procedimiento (A6).

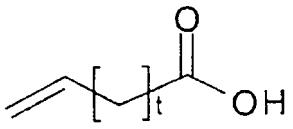
Los ejemplos de grupos protectores y los procedimientos para su eliminación según el procedimiento (A9) se tratan anteriormente en el procedimiento (A1).

Los grupo salientes adecuados para L^2 incluyen aquellos descritos anteriormente para L^1.

Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa) en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4}) alquileno(C_{1-6}) y t representa un número entero de 0 a 14, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIIa)

(XIIa)

en la que R^{1a} representa fluoroalquil(C_{1-4})alquileno(C_{0-6})- y X es un halógeno con un compuesto de fórmula (XIIIa)



(XIIIa)

o una sal o un solvato del mismo o un derivado de los mismos en la que el ácido carboxílico está protegido y t representa un número entero de 0 a 14.

El procedimiento anteriormente descrito para la preparación de los compuestos de fórmula (IIa) puede ser realizado bajo condiciones de radical libre, p. ej., en presencia de un peróxido (tal como peróxido de bencilo) o 2,2-azobis (isobutironitrilo) (AIBN) a una temperatura no extrema tal como de 0 a 100ºC, tal como a 70ºC. El reactivo de alquileno actúa como el disolvente. Se pueden obtener más detalles de las condiciones adecuadas de reacción mediante referencia a *J. Org. Chem*. (1962) 27, 4491-4498 (Brace *et al*), que ilustra el uso de trifluoroyodometano como un compuesto de fórmula (XIIa). Los compuestos de fórmula (IIa) en los que X representa halógeno se pueden preparar también a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (IIIa), p. ej., mediante un tratamiento con un ácido halohídrico.

Los compuestos de fórmula (IIIa) se pueden preparar eliminando el halógeno X de los compuestos de fórmula (IIa), por ejemplo, usando el procedimiento de zinc-ácido acético descrito anteriormente para el procedimiento (A1) o usando KOH en un disolvente alcohólico. Alternativamente, se puede formar el enlace doble usando la reacción de Wittig o la deshidratación de un alcohol para dar el enlace doble requerido, usando la metodología conocida por cualquier experto en la técnica. Se puede deshidratar un alcohol, por ejemplo, usando un ácido concentrado.

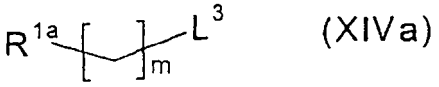
Es posible usar una metodología análoga para preparar compuestos de fórmula (IVa).

El resto alcohólico de los compuestos de fórmula (Va) puede ser preparado a partir de un alqueno, por ejemplo, mediante hidroboración tal como en presencia de diborano y un tratamiento posterior con peróxido e hidróxido de hidrógeno.

Alternativamente los compuestos de fórmula (Va) pueden prepararse mediante una metodología análoga a la descrita anteriormente reduciendo un compuesto análogo a compuestos de fórmulas (IIa), (IIIa) o (IVa) pero en la que dicha molécula contiene un alcohol protegido o enmascarado en lugar de un resto de ácido carboxílico.

Un alcohol enmascarado es un grupo que puede convertirse fácilmente en un alcohol en una etapa posterior de la síntesis, por ejemplo un éter.

Los compuestos de fórmula (VIa) en los que el ácido carboxílico está enmascarado como un grupo ciano pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIVa)



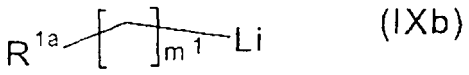
(XIVa)

en la que R^{1a} es como se define anteriormente, m representa 1 a 16 y L^3 representa un grupo saliente, con un nucleófilo de cianuro como el generado, por ejemplo, a partir de cianuro de sodio.

Las condiciones adecuadas para tal reacción son conocidas por los expertos en la técnica. Cuando el ácido carboxílico está enmascarado como un alqueno, el doble enlace puede ser preparado mediante, por ejemplo, la deshidratación de un compuesto de fórmula (Va) según se define anteriormente. Los acetales se pueden preparar haciendo reaccionar un aldehído correspondiente con un alcohol en presencia de un catalizador ácido.

El resto de compuestos de fórmula (VIa) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (VIIa) se pueden preparar haciendo reaccionar dos equivalentes molares de un compuesto de fórmula (IXb)



(IXb)

en la que R^{1a} es como se define anteriormente, m^1 representa un número entero en el intervalo de 0 a 16 y Li representa metal de litio, con un haluro cuproso en un disolvente inerte sustancialmente anhidro tal como éter a temperaturas no extremas, p. ej., de -10 a 30ºC, tal como a 0ºC.

Los compuestos de fórmula (VIIIa) se pueden preparar a partir de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa) convirtiendo el alcohol en un buen grupo saliente, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un agente de halogenación tal como ácido bromhídrico o cloruro de tionilo o ácido para-toluenosulfónico en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Puede ser necesario proteger el ácido carboxílico durante la reacción para convertir el alcohol en un buen grupo saliente.

Los compuestos de fórmula (IXa) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XIVa) en la que L^3 representa cloro, bromo o yodo, con metal de magnesio en un disolvente inerte sustancialmente anhidro tal como THF a temperaturas no extremas tales como de -10 a 30ºC, tales como a 0ºC.

Los compuestos de fórmula (IXb) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIVa) usando metal de litio mediante una metodología análoga a la descrita anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (IXa).

Los compuestos de fórmula (XIIIa) se pueden preparar deshidratando un alcohol para formar el doble enlace terminal o, alternativamente, para usar la reacción de Wittig en condiciones conocidas por personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XIVa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (Va) convirtiendo el alcohol en un buen grupo saliente, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un agente halogenante tal como ácido bromhídrico o cloruro de tionilo o ácido para-toluenosulfónico en condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmulas (Xa), (Xb), (XIa) y (XIIa) son conocidos y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Otros compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios de los mismos se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente o mediante procedimientos convencionales conocidos *per se*.

Ciertos compuestos intermedios son nuevos y forman un aspecto de la invención.

Además, los procedimientos para preparar formulaciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (Ia) forman un aspecto de esta invención.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante la dispersión del medicamento y un compuesto de fórmula (Ia) en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, p. ej., con la ayuda de un tratamiento de ultrasonidos o un mezclador de alta cizalladura. El procedimiento es deseablemente llevado a cabo en condiciones de humedad controlada.

Es posible determinar la estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol según la invención mediante técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica. De ese modo, por ejemplo, se puede determinar la estabilidad química de los componentes mediante análisis de CLAR, por ejemplo, tras un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden ser obtenidos a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, una prueba de filtración, mediante análisis de la descarga de la válvula (pesos medios disparados por accionamiento), mediante análisis de la reproducibilidad de la dosis (ingrediente activo por accionamiento) y mediante análisis de la distribución del pulverizado.

Es posible medir la estabilidad de suspensión de las formulaciones en aerosol según la invención mediante técnicas convencionales, por ejemplo midiendo la distribución de los tamaños de floculación usando un instrumento de retrodifusión luminosa o midiendo la distribución de los tamaños de partícula mediante un impacto en cascada o mediante un procedimiento analítico de "doble impactador". Como se usa en la presente memoria, la referencia al análisis de "doble impactador" significa "la determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando un aparato A" según lo definido en British Pharmacopaeia 1988, pp. A204-207, apéndice XVII C. Tales técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a "la fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogida en una cámara de impacto inferior expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo administrada por accionamiento usando el procedimiento de doble impactador anteriormente descrito.

Los botes MDI comprenden generalmente un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado tal como una botella de vidrio revestida de plástico o una botella de plástico o preferiblemente un bote metálico, por ejemplo, de aluminio o de una aleación del mismo que pueda estar opcionalmente anodizado, revestido de laca y/o revestido de plástico (p. ej., incorporado en la presente memoria por referencia al documento WO96/32099 en el que parte o todas las superficies internas están revestidas con uno o más polímeros de fluorocarbono, opcionalmente, en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), cuyo recipiente está cerrado con una válvula dosificadora. La tapa puede estar asegurada sobre el bote mediante una soldadura por ultrasonidos, un ajuste con tornillos o un engaste. Los MDI enseñados en la presente memoria se pueden preparar mediante procedimientos de la técnica (p. ej., véase Byron anterior y el documento WO/96/32099). Preferiblemente el bote tiene un ensamblaje de tapa, en el que se sitúa una válvula dosificadora de fármaco en la tapa, estando dicha tapa engastada en su lugar.

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para administrar una dosis medida de la formulación por accionamiento e incorporan una junta para evitar escapes de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo blancos y negros, caucho EPDM, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están comercialmente disponibles en fabricantes conocidos por la industria de los aerosoles, por ejemplo, en Valois, Francia (p. ej., DF10, DF30, DF60), Bespak plc., RU (p. ej., BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd., RU (p. ej., Spraymiser™).

Otro aspecto de esta invención comprende un procedimiento para llenar los MDI con dicha formulación.

Se pueden emplear los procedimientos y la maquinaria de fabricación a gran escala convencionales que son conocidos por aquellos expertos en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos. De ese modo, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación de grandes cantidades, se engasta una válvula dosificadora sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento particulado es añadido a un recipiente de carga y el propulsor licuado es introducido a presión por el recipiente de carga en un recipiente de fabricación, junto con el propulsor licuado que contiene el tensioactivo. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y luego se introduce un alícuota de suspensión de fármaco por la válvula dosificadora en el bote.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un bote abierto en condiciones que son suficientemente frías para garantizar que la formulación no se evapore, y luego se engasta una válvula dosificadora sobre el bote.

Normalmente, en los lotes preparados para un uso farmacéutico, cada bote lleno se pesa, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de la prueba de lanzamiento.

Cada bote lleno se ajusta convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado antes de usar para formar un sistema inhalador dosificador para la administración del medicamento en los pulmones o en la cavidad nasal de un paciente. Los inhaladores dosificadores están diseñados para administrar una dosis unitaria fija de medicamento por accionamiento o "descarga insuflada", por ejemplo, en el intervalo de 10 a 5.000 microgramos de medicamento por descarga.

La administración de medicamento puede estar indicada para el tratamiento de síntomas leves, moderados, agudos graves o crónicos, o para un tratamiento profiláctico. Se entenderá que la dosis exacta administrada dependerá de la

edad y del estado del paciente, del medicamento particulado usado en concreto y de la frecuencia de administración y en última instancia dependerá del criterio del médico pertinente. Cuando se emplean combinaciones de medicamentos la dosis de cada componente de la combinación será en general aquella empleada para cada componente cuando se usa solo. Típicamente, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo, de 1 a 8 veces al día, proporcionando, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 descargas cada vez.

Las dosis diarias adecuadas, pueden estar, por ejemplo en el intervalo de 50 a 200 microgramos de salmeterol, de 100 a 1.000 microgramos de albuterol, de 50 a 2.000 microgramos de propionato de fluticasona, o de 100 a 2.000 microgramos de dipropionato de beclometasona, en función de la gravedad de la enfermedad.

De ese modo, por ejemplo, cada accionamiento de la válvula puede administrar 25 microgramos de salmeterol, 100 microgramos de albuterol, 25, 50, 125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona o 50, 100, 200 ó 250 microgramos de dipropionato de beclometasona. Las dosis de Seretide™, que es una combinación de salmeterol y propionato de fluticasona, habitualmente serán aquéllas ofrecidas para los fármacos correspondientes de cada componente individual. Normalmente, cada bote lleno para ser usado en un inhalador dosificador contiene 60, 100, 120, 160 ó 240 dosis o descargas medidas de medicamento.

El régimen de dosificación apropiado para otros medicamentos será conocido y estará fácilmente disponible para personas expertas en la técnica.

El uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente especialmente en la preparación de una formulación farmacéutica; el uso de una formulación como se describe anteriormente en una terapia de inhalación p. ej. para el tratamiento o la profilaxis de trastornos respiratorios; y el uso de un sistema de inhalador dosificador en el tratamiento o la profilaxis de trastornos respiratorios son todos aspectos alternativos de esta invención.

Todavía otro aspecto de la presente invención comprende un procedimiento para tratar trastornos respiratorios tales como, por ejemplo, el asma, que comprende la administración por inhalación de una cantidad eficaz de una formulación como se describe en la presente memoria.

Los siguientes ejemplos no restrictivos sirven para ilustrar la invención.

Ejemplos

Condiciones analíticas generales

La cromatografía de gases y la espectrometría de masas fueron realizadas en un HPGC1800A GCD con un automuestreador HP7673A y una columna HP5 con fenilmetilsiloxano al 5% de 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm. El gradiente: un aumento de temperatura de 60 a 300ºC a 15 grados/min. El tiempo total de ejecución fue de 15 min con una inyección sin división de flujo, y el gas vehículo fue helio a 1 ml/min. Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro de masas de motor HP5989A, usando una ionización por termopulverización positiva.

Ejemplo de Referencia 1

(a) *Metil-dec-2-enoato de ácido 11,11,12,12,12-Pentafluorododecanoico*

Se añadió ácido sulfúrico concentrado, S. G. 1,84 (0,5 ml) a una solución agitada de ácido 9-decanoico (40 g) en metanol (400 ml), y se agitó la reacción y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 20ºC, se vertió en agua (50 ml) y luego se extrajo con éter de dietilo (3 x 200 ml). Los extractos de éter fueron combinados y secados y el disolvente fue eliminado a vacío para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (42 g).

CG/EM: 202 *m/z* [MNH_4^+], tiempo de retención de 7,18 min.

(b) *11,11,12,12,12-pentafluoro-9-yododododecanoato de metilo*

Se condensó yoduro de perfluoroetilo (5,1 ml) usando un trampa de hielo seco y se transfirió rápidamente dentro de un recipiente hastalloy a alta presión que contenía el producto de la etapa (a) (5 g) y peróxido de benzoilo (0,12 g). Se calentó el recipiente de reacción a 70ºC durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 20ºC y se eliminó el exceso de yoduro de perfluoroetilo a vacío para dejar el compuesto base como un aceite amarillo pálido (10,94 g).

CG/EM: 448 *m/z* [MNH_4^+], tiempo de retención de 8,95 min.

(c) *11,11,12,12,12-pentafluorododecanoato de metilo*

Se añadió polvo de zinc (0,75 g) a una solución agitada del producto de la etapa (b) (2,5 g) en ácido acético (15 ml), y se agitó la reacción a 20ºC durante 17 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite. Se separó el disolvente del filtrado al vacío para dejar un residuo naranja oscuro que fue dividido entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se lavó la capa de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se secó y se separó el disolvente al vacío para dejar el compuesto base como un aceite rojo oscuro (1,66 g). Se produjo una mezcla 1:6 de subproducto de eliminación: producto, respectivamente.

CG/EM: 322 m/z [MNH_4^+], tiempo de retención de 7,49 min.

(d) *11,11,12,12,12-pentafluorododecanoato de metilo*

Se añadió catalizador de paladio (10% sobre carbono, tipo degussa, 0,24 g) a una solución agitada del producto de la etapa (c) (1,6 g) en etanol (16 ml). Se agitó la reacción a 20ºC a 413,7 kPa (60 psi) durante 17 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado al vacío para dejar el compuesto base como un aceite naranja oscuro (1,5 g).

CG/EM: 322 *m/z* [MNH_4^+], tiempo de retención de 7,49 min.

(e) *Ácido 11,11,12,12,12-pentafluorododecanoico*

Se añadieron pellas de hidróxido de sodio (0,8 g) a una solución agitada del producto de la etapa (d) 2:1 en metanol : agua (25 ml : 12 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 20ºC se separó el disolvente al vacío. Se acidificó el residuo hasta un pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado y luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se separó el disolvente al vacío para dejar el compuesto base como un sólido cristalino blanco (1 g).

CG/EM: 308 *m/z* [MNH_4^+], tiempo de retención de 7,99 min.

Otros compuestos que se pueden preparar mediante procedimientos análogos a aquellos anteriormente ofrecidos para el ejemplo 1:

Ejemplo de Referencia 2

Ácido 13,13,13-trifluorotridecanoico

La preparación de este compuesto fue análoga a la síntesis del ejemplo 1, a excepción del uso de los reactivos de ácido undecilénico en la etapa (a) y de 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano en la etapa (b).

CG/EM: 269 *m/z* [MH^+], tiempo de retención de 8,59 min (aducto de metano).

Ejemplo de Referencia 3

Ácido 12,12,12-trifluorododecanoico

La preparación de este compuesto fue análoga a la síntesis del ejemplo 1, a excepción del uso del reactivo 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano en la etapa (b).

CG/EM: 255 *m/z* [MH^+], tiempo de retención de 8,31 min (aducto de metano).

Ejemplo de Referencia 4

Ácido 12,12,13,13,13-pentafluorotridecanoico

La preparación de este compuesto fue análoga a la síntesis del ejemplo 1, a excepción del uso del reactivo de ácido undecilénico en la etapa (a).

CG/EM: 322 *m/z* [MNH_4^+], tiempo de retención de 8,20 min.

Ejemplo 5

Ácido [(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]acético

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 118 mg) a una solución agitada de 6-(pentafluoroetil)hexan-1-ol (500 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agitó la reacción a 20ºC durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (379 mg) y se agitó la reacción durante 3 horas más. Se detuvo la reacción mediante la adición de etanol (3 ml) seguida por una agitación durante 30 minutos, luego se añadió hidróxido de sodio 2M (3 ml) y se agitó la reacción durante 2 horas más. Se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). Se acidificó la fase acuosa a un pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 2M, y luego se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido blanco (250 mg).

Espectro de masas *m/z* 296 [MNH_4^+]

Rf 0,15 (solución de diclorometano : metanol : amoníaco 880 en 200 : 20 : 1).

Otros compuestos que se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los proporcionados anteriormente para el ejemplo 5:

Ejemplo de Referencia 6

Ácido (2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)acético

La preparación de este compuesto fue análoga a la síntesis del ejemplo 5, a excepción del uso del reactivo 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol.

Espectro de masas *m/z* 226 [MNH_4^+]

R_f 0,15 (solución de diclorometano : metanol : amoníaco 880 en 100 : 15 : 1).

Ejemplo de referencia 7

Ácido [(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi]acético

La preparación de este compuesto fue análoga a la síntesis del ejemplo 5, a excepción del uso del reactivo 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol.

Espectro de masas *m/z* 254 [MNH_4^+]

R_f 0,15 (solución de diclorometano : metanol : amoníaco 880 en 100 : 12 : 1).

Ejemplo de referencia 8

Ácido 6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi]hexanoico

a) *6-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}hexanoato de etilo*

Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,6 g) a una solución agitada de etil-6-hidroxihexanoato (2 g) y trietilamina (1,5 ml) en diclorometano (5 ml) y se agitó la reacción a 20ºC durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (250 ml), se lavó con agua (250 ml) y agua salada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage) eluyendo con acetato de etilo al 18% en ciclohexano proporcionó el *compuesto base* como un sólido blanco (3 g).

Espectro de masas *m/z* 332 [MNH_4^+]

b) *6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi]hexanoato de etilo*

Se añadió terc-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano; 1,6 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (a) (500 mg) y 4,4-5,5,5-pentafluoropentan-1-ol (284 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), y se agitó la reacción a 20ºC durante 2 horas. Se añadió una carga adicional de terc-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano; 1,6 ml) y se agitó la reacción durante 18 horas más. Se añadió etanol (5 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano (300 ml) y agua (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio

y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 g de cartucho Bond Elut) eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano, proporcionó el *compuesto base* como un aceite claro (100 mg).

Espectro de masas m/z 338 [MNH_4^+]

c) *Ácido 6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)oxi]hexanoico*

Se añadió una solución de hidróxido de sodio 0,1M (5 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (b) en 1,4-dioxano (5 ml), y se agitó la reacción a 20ºC durante 4 horas. Se redujo el volumen de la reacción en un 50% a vacío y luego se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se acidificó la fase acuosa a un pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 2M, y luego se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido blanco (30 mg).

Espectro de masas *m/z* 310 [MNH_4^+]

R_f 0,17 (solución de diclorometano : metanol : amoníaco 880 en 200 : 20 : 1).

Datos experimentales

Preparación de las muestras

Se prepararon formulaciones de xinafoato de salmeterol en HFA 134a, de fuerza de 25 μg por accionamiento, y un 10% p/p (relativo al fármaco) del compuesto tensioactivo relevante de fórmula (I), usando xinafoato de salmeterol (5,8 mg), HFA 134a (12 g) y el compuesto relevante (0,58 mg). El control fue preparado sin la adición de un tensioactivo.

La tabla 1 muestra los datos de tamaño medio de partícula determinados por un análisis de imágenes usando un analizador del tamaño de partícula Galai CIS-100 para las formulaciones de muestras preparadas como se describe anteriormente. En esta medida, el tamaño de partícula está representado como el diámetro equivalente de un círculo de una superficie igual a la del objeto. La media es la media de las 4 determinaciones. La medida del tamaño de partícula fue obtenida transfiriendo las suspensiones a una celda presurizada, y mediante la formación de imágenes de vídeo de la muestra en cizallamiento por medio del objetivo de un microscopio.

El diámetro equivalente se define como el diámetro de un círculo que tiene la misma superficie que el objeto.

$$\text{Diámetro equivalente} = \sqrt{\frac{\text{Área}}{\pi}}$$

El diámetro equivalente medio puede ser ponderado en número, longitud o volumen. P. ej., para tres partículas con diámetros equivalentes de x, y y z:

$$\text{Diámetro medio ponderado en número: } \left(\frac{1}{3}\right)x + \left(\frac{1}{3}\right)y + \left(\frac{1}{3}\right)z$$

$$\text{Diámetro medio ponderado en longitud: } \left(\frac{x}{x+y+z}\right)x + \left(\frac{y}{x+y+z}\right)y + \left(\frac{z}{x+y+z}\right)z$$

Los datos muestran que los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden tener propiedades estabilizadoras de la suspensión poniendo freno así a la floculación de las partículas de fármaco. Esto se observa por una reducción significativa del tamaño medio de partícula ("diámetro medio ponderado en longitud") cuando se incorpora un compuesto como el descrito en el ejemplo 5 en la formulación. Además, la desviación estándar y la desviación estándar relativa, que son una medida de la dispersión del intervalo de datos, se reducen ventajosamente en la formulación que contiene dicho compuesto tensioactivo en comparación con el control.

TABLA 1

Datos del tamaño de partícula			
	Diámetro medio ponderado en longitud µm	Desviación estándar µm	Desviación estándar relativa
Control	29,3	1,7	5,7
Ejemplo 5	13,8	0,5	3,4

Impacto en cascada de Andersen

El perfil obtenido usando el impactador en cascada de Andersen puede ser usado para analizar ciertas propiedades de las formulaciones en aerosol farmacéuticas tales como la fracción de masa de las partículas finas que es una medida de la proporción del fármaco con probabilidad de alcanzar la diana terapéutica en los pulmones.

Uniformidad del contenido

La uniformidad del contenido de la formulación, cuya preparación se describe anteriormente, se evaluó por dosis mediante una prueba de uso. La prueba fue realizada sobre 10 botes/inhaladores al "inicio de su uso" (IdU) y al "fin de su uso" (FdU). Tras haber cebado cada inhalador (4 disparos que se desecharon), se recogieron los accionamientos 1 y 2 (IdU). Los 116 siguientes accionamientos de cada inhalador fueron entonces realizados para desecharlos usando un procedimiento automático y se recogieron los accionamientos 119 y 120 (FdU).

La evaluación de la uniformidad del contenido se realizó inicialmente (tras la preparación de la muestra). En la tabla 2 se exponen los resultados como la media de los dos accionamientos de IdU para 10 inhaladores (1 + 2 para 10 inhaladores) y la media de dos accionamientos de FdU para los citados 10 inhaladores (119 + 120 para los 10 mismos inhaladores) junto con el porcentaje de desviación estándar relativa (% DER).

Los datos muestran que, en presencia del compuesto tensioactivo del ejemplo 5, se produce un descenso de la diferencia entre la dosis recogida al inicio y al final del uso. En el control hay un aumento desde el inicio hacia el fin del uso de 5,5 μg. Sin embargo, en presencia de dicho compuesto tensioactivo este aumento es ventajosamente reducido a 1,8 μg. También hay una reducción en el porcentaje de DER, particularmente, para los resultados de FdU, para los 10 inhaladores probados, que muestran una mejor reproducibilidad de bote a bote. Por lo tanto la presencia del tensioactivo mejora la uniformidad del contenido de los inhaladores probados.

TABLA 2

Uniformidad del contenido			
Control		Ejemplo 5	
Dosis de IdU µg	Dosis de FdU pg	Dosis de IdU µg	Dosis de FdU µg
17,3 (DER del 5,5%)	22,8 (DER del 8,1%)	19,0 (DER del 5,2%)	21,8 (DER del 5,3%)

Se entenderá que la presente revelación es únicamente a modo ilustrativo y que la invención se extiende a modificaciones, variaciones y mejoras de la misma que estén comprendidas en la práctica habitual de las personas expertas en la técnica.

A lo largo de la memoria y de las reivindicaciones que figuran a continuación, a no ser que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o una etapa o grupo de números enteros establecido pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un medicamento particulado, uno o más propulsores de fluorocarbono o de clorofluorocarbono que contiene hidrógeno y ácido [(7,7,8,88-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo.

2. Una formulación farmacéutica en aerosol según la reivindicación 1 en la que ácido [(7,7,8,88-pentafluorooctil) oxi]acético está presente como un ácido libre.

3. Una formulación farmacéutica en aerosol según la reivindicación 1 ó 2 en la que el propulsor de fluorocarbono se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o mezclas de los mismos.

4. Una formulación farmacéutica en aerosol según la reivindicación 3 en la que el propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

5. Una formulación farmacéutica en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el medicamento particulado se selecciona de albuterol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, propionato de fluticasona o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, salmeterol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. Una formulación farmacéutica en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que la formulación comprende un medicamento adicional.

7. Una formulación farmacéutica en aerosol según la reivindicación 6 la cual comprende salmeterol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con propionato de fluticasona o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

8. Ácido [(7,7,8,88-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo.

9. Uso de ácido [(7,7,8,88-pentafluorooctil)oxi]acético o una sal o solvato del mismo como un agente en suspensión en una suspensión farmacéutica en aerosol adaptada para usar en un inhalador dosificador.