

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 359 708**

21 Número de solicitud: 200930999

51 Int. Cl.:
C07J 41/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **16.11.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2011**

Fecha de la concesión: **20.03.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **30.03.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
FERRER INTERNACIONAL S.A.
GRAN VÍA CARLES III, 94
08028 BARCELONA, ES
NICOX S.A.

72 Inventor/es:
ANGLADA, LUÍS;
PALOMER, ALBERT;
àLVAREZ, CARLOS y
SOBRAL, LUÍS

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA (11 , 16)-9-FLUORO-11-HIDROXI-16, 17-[1-METIL-ETILIDENE BIS(OXI)]-21-[1-OXO-[4-(NITROOXIMETIL)BENZOXI]]PREÑA-1,4-DIEN-3,20-DIONA.**

57 Resumen:

Procedimiento de preparación de la (11 , 16)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]preña-1,4-dien-3,20-diona.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de la (11 , 16)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]preña-1,4-dien-3,20-diona, que comprende las etapas de (i) reacción de la triamcinolona acetónido con 4-(nitrooximetil)benzoico, 4-dimetilaminopiridina y N,N-diisopropilcarbodiimida, (ii) cristalización, y (iii) precipitación controlada.

ES 2 359 708 B1

DESCRIPCIÓN

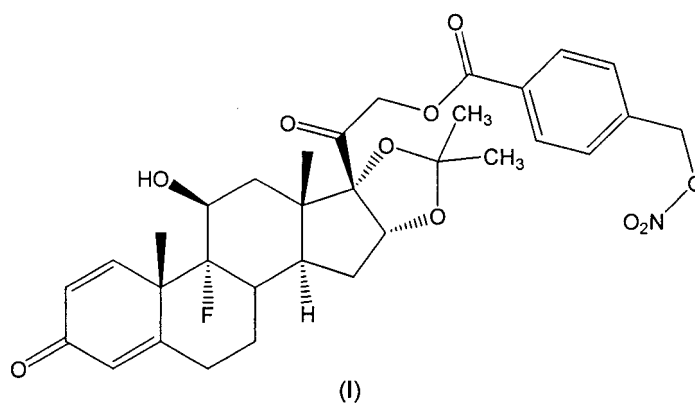
Procedimiento de preparación de la (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona.

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación del compuesto (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona, de utilidad como antiinflamatorio tópico.

Estado de la técnica

El compuesto (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona, de fórmula (I), es un corticosteroide descrito previamente en la solicitud WO2007025632 (Ejemplo 1). Es un compuesto especialmente útil en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias tales como la dermatosis sensible a los corticosteroides, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la psoriasis y la dermatitis seborreica.

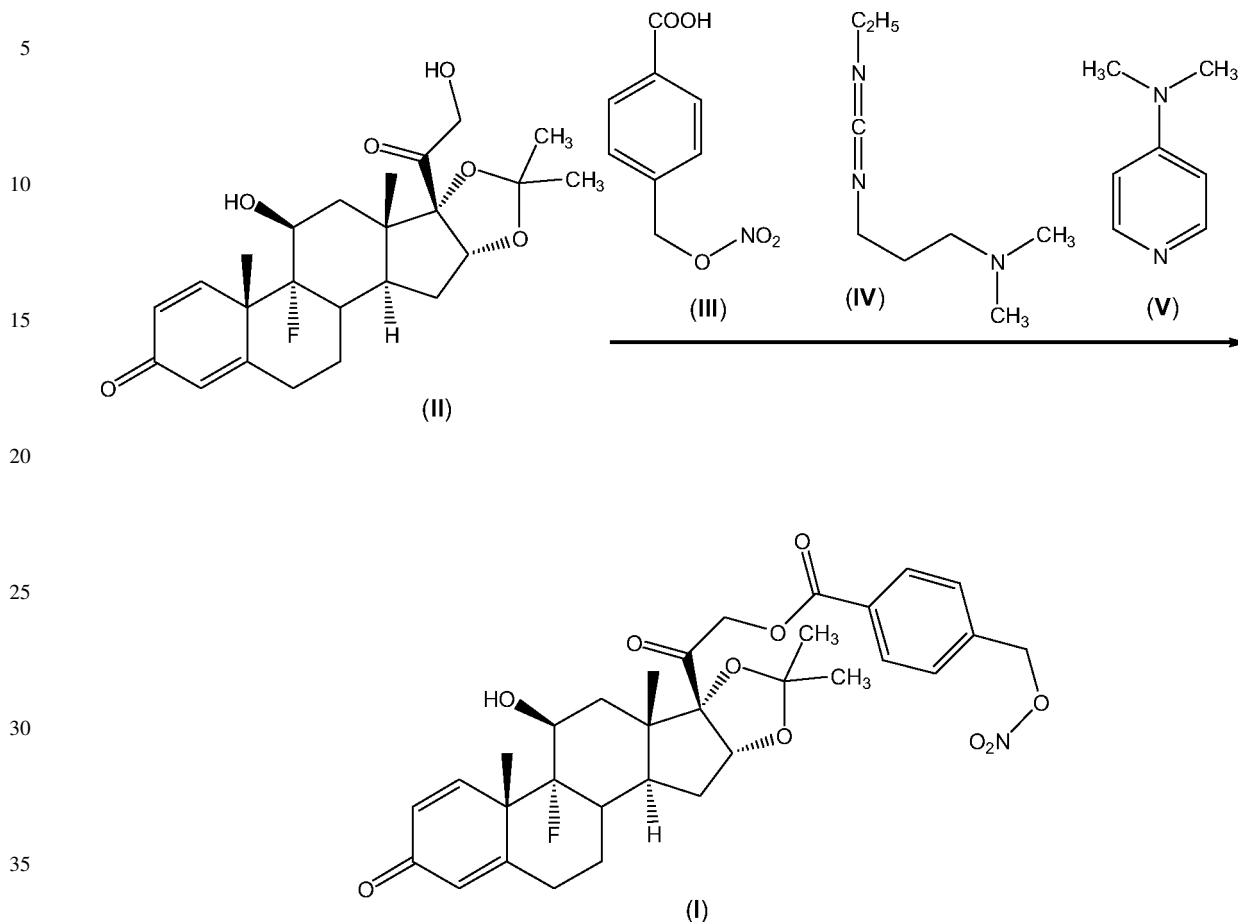


Dicho compuesto se aplica por vía tópica preferentemente mediante cremas, pomadas, lociones y geles, y formulaciones similares.

El compuesto de fórmula (I) se obtiene en el ejemplo 1 de la solicitud WO2007025632 por reacción de la triamcinolona acetónido (II) con ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (III) en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (IV) y 4-dimetilaminopiridina (V), de acuerdo con el Esquema 1.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



40 El rendimiento de esta reacción es del 34.4%, lo que la hace inviable industrialmente. Además, el precio de la diimida utilizada (IV) es también un inconveniente para utilizarla en los procesos industriales.

45 Así pues, es necesario disponer de otro procedimiento que proporcione industrialmente el compuesto (I) con un alto rendimiento y que utilice productos de partida más baratos.

50 Los autores de la presente invención han logrado un nuevo procedimiento industrial para la obtención de (I), que conduce al producto con mucho mayor rendimiento y además reemplaza la diimida (IV) por la N,N'-diisopropilcarbodiimida (VI), más barata. Por otra parte, se ha encontrado que el producto resultante es de gran pureza. Además, el nuevo procedimiento comprende también una etapa final de precipitación controlada que proporciona el producto final con un tamaño de partícula adecuado para la preparación de formulaciones tópicas.

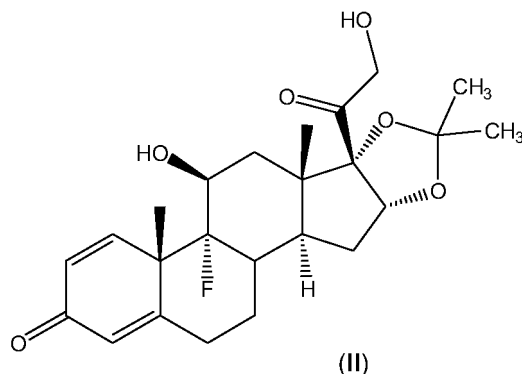
Compendio de la invención

55 En un único aspecto, la invención proporciona un nuevo procedimiento industrial de preparación de la (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona (I), con buen rendimiento, partiendo de productos económicamente asequibles y que proporciona un producto final con pureza y tamaño de partícula adecuados.

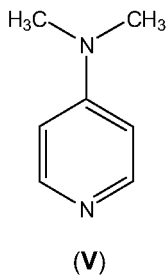
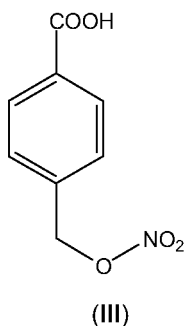
60 Descripción detallada de la invención

65 El procedimiento de preparación de la (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona (I), que constituye el único aspecto de la invención, comprende las siguientes etapas:

(i) reacción de la triamcinolona acetónido (II)



con ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (III), 4-dimetilaminopiridina (V) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (VI)



en un disolvente inerte, seguido de la eliminación por filtración o centrifugación del sólido formado, constituido mayoritariamente por N,N'-diisopropilurea, acidificación de la fase líquida, neutralización y lavado de la misma con agua, adición de un anti-disolvente inerte a la fase orgánica y separación por filtración o centrifugación del compuesto (I) así formado;

(ii) cristalización del compuesto (I) formado en la etapa (i) en una mezcla de un disolvente y un anti-disolvente; y

(iii) precipitación del compuesto (I) cristalizado en la etapa (ii) en una mezcla de un disolvente y un anti-disolvente.

En una realización preferida, el disolvente de la etapa (i) se selecciona del grupo consistente en hidrocarburos halogenados como el diclorometano, amidas como la dimetilformamida y la dimetilacetamida, éteres cíclicos como el tetrahydrofurano, cetonas como la acetona y la metil isobutil cetona, ésteres como el acetato de etilo y el acetato de isopropilo, nitrilos como el acetonitrilo, sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el disolvente es diclorometano.

En otra realización preferida, la acidificación se efectúa con un ácido seleccionado del grupo consistente en ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido bromhídrico, ácidos carboxílicos como el ácido acético, el ácido trifluoroacético y el ácido fórmico, ácidos sulfónicos como el ácido metansulfónico, el ácido trifluorometansulfónico y el ácido *p*-toluenesulfónico, y otros ácidos similares, y sus mezclas. Preferentemente el ácido es ácido clorhídrico.

En otra realización preferida, la neutralización se efectúa con una base seleccionada del grupo consistente en bicarbonatos alcalinos como el bicarbonato sódico y el bicarbonato potásico, y carbonatos alcalinos como el carbonato sódico y el carbonato potásico. Preferentemente la base es bicarbonato sódico.

En otra realización preferida, el anti-disolvente de la etapa (i) se selecciona del grupo consistente en alcoholes C₁-C₄ como etanol, metanol e isopropanol, hidrocarburos aromáticos como el tolueno y los xilenos, así como agua, y otros anti-disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el anti-disolvente es etanol.

En otra realización preferida, el disolvente de la etapa (ii) se selecciona del grupo consistente en hidrocarburos halogenados como el diclorometano, amidas como la dimetilformamida y la dimetilacetamida, éteres cíclicos como el tetrahydrofurano, cetonas como la acetona y la metil isobutil cetona, ésteres como el acetato de etilo y el acetato de isopropilo, nitrilos como el acetonitrilo, sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el disolvente es diclorometano.

En otra realización preferida, el anti-disolvente de la etapa (ii) se selecciona del grupo consistente en alcoholes C₁-C₄ como etanol, metanol e isopropanol, hidrocarburos aromáticos como el tolueno y los xilenos, así como agua, y otros anti-disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el anti-disolvente es etanol.

En otra realización preferida, el disolvente de la etapa (iii) se selecciona del grupo consistente en ésteres como el acetato de etilo y el acetato de isopropilo, amidas como la dimetilformamida y la dimetilacetamida, éteres cíclicos como el tetrahydrofurano, cetonas como la acetona y la metil isobutil cetona, nitrilos como el acetonitrilo, hidrocarburos halogenados como el diclorometano, y sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el disolvente es acetato de etilo.

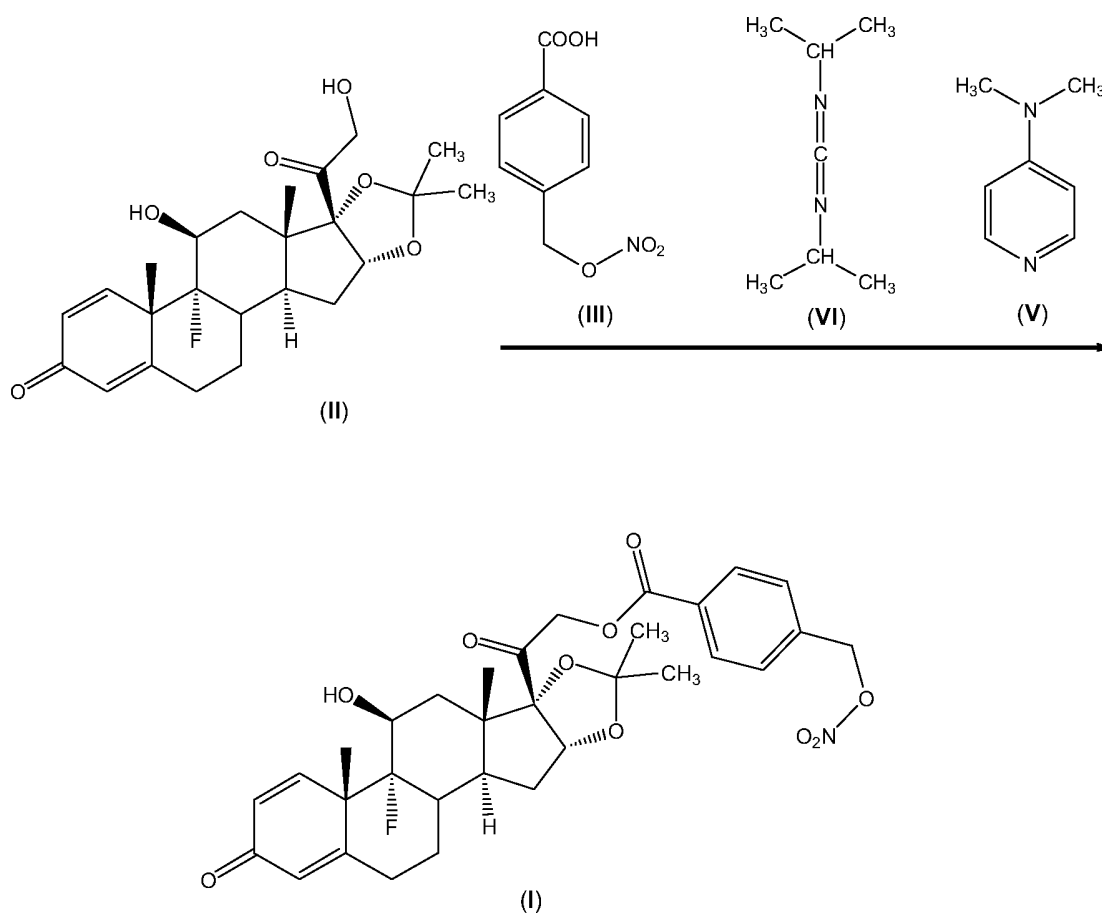
En otra realización preferida, el anti-disolvente de la etapa (iii) se selecciona del grupo consistente en hidrocarburos alifáticos C₆-C₉ como el heptano, éteres alifáticos como el isopropil éter y el etil éter, el grupo consistente en alcoholes C₁-C₄ como etanol, metanol e isopropanol, y anti-disolventes similares, y sus mezclas. Preferentemente el anti-disolvente es heptano.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de (11β,16α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-[4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona (I)

Esquema 2



(i) *Reacción*

5 Se añadieron a 284 L de diclorometano, 12.92 Kg de triamcinolona acetónido (II), 6.50 Kg de ácido 4-(nitrooxi-
metil)benzoico (III), 401 g de 4-dimetilaminopiridina (V) y 5.8 L de N,N'-diisopropilcarbodiimida (VI). Se llevó
la solución a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación hasta completar la reacción. Se añadieron 13 L de
diclorometano.

Se eliminó por filtración el sólido formado (N,N'-diisopropilurea) y se lavó el filtro con diclorometano.

10 Se reunieron los extractos de diclorometano y se añadieron 203 L de HCl 0.5 N. Se añadieron a la fase orgánica
203 L de HCl 0.5 N y después 129 L de NaHCO₃ 0.25 N. Se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa fue
similar al del agua añadida.

15 Se añadieron a la fase orgánica 465 L de etanol absoluto y se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final
entre 465 L y 504 L, y se dejó llegar a temperatura ambiente.

Se filtró la suspensión y se lavó el sólido húmedo con etanol.

Se secó el sólido húmedo en vacío obteniéndose 15.59 Kg del compuesto (I).

20 Rendimiento = 85.5%. Pureza HPLC = 98.41%.

(ii) *Cristalización*

25 Se añadieron 15.56 Kg del sólido obtenido en la etapa anterior a 467 L de diclorometano. Se calentó hasta reflujo y
se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de 47 L. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se añadieron
560 L de etanol.

30 Se filtró la suspensión y se lavó el sólido húmedo con etanol.

Se secó el sólido húmedo en vacío.

35 (iii) *Precipitación*

Se añadieron 11.21 Kg del sólido obtenido en la etapa anterior a 516 L de acetato de etilo. Se calentó hasta reflujo
y se agitó hasta disolución. Se enfrió hasta 40-50°C. Se añadieron 538 L de heptano y se llevó hasta temperatura
ambiente. Se filtró la solución a través de un filtro de 0.2 µm. Se lavó con acetato de etilo y se agitó al menos durante
40 3 horas a temperatura ambiente.

Se filtró la suspensión y se lavó el sólido húmedo con heptano.

Se secó el sólido húmedo en vacío.

45 Ejemplo 2

Distribución del tamaño de partícula de (I)

50 La distribución del tamaño de partícula del producto obtenido en la etapa final del Ejemplo 1 presentó una distri-
bución de Gauss caracterizada por los valores $d(0.9) = 10.79 \mu\text{m}$; $d(0.5) = 5.26 \mu\text{m}$; y $d(0.1) = 2.34 \mu\text{m}$.

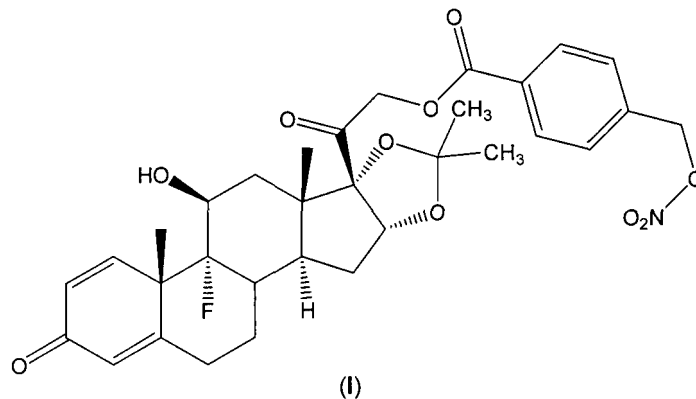
55

60

65

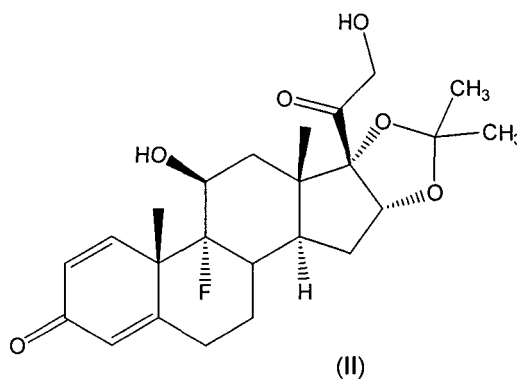
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de la (11 β ,16 α)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[1-metil-etilidenebis(oxi)]-21-[1-oxo-
5 [4-(nitrooximetil)benzoxi]]pregna-1,4-dien-3,20-diona (I)

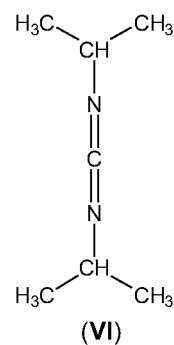
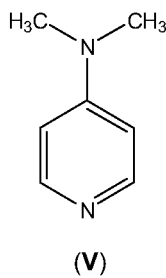
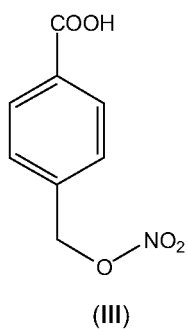


que comprende las siguientes etapas:

(i) reacción de la triamcinolona acetónido (II)



con ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (III), 4-dimetilaminopiridina (V) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (VI)



en un disolvente inerte, eliminación por filtración o centrifugación del sólido formado, acidificación de la
65 fase líquida, neutralización y lavado de la misma con agua, adición de un anti-disolvente inerte a la fase
orgánica y separación por filtración o centrifugación del compuesto (I) así formado;

(ii) cristalización del compuesto (I) formado en la etapa (i) en una mezcla de un disolvente y un anti-disolvente;
y

(iii) precipitación del compuesto (I) cristalizado en la etapa (ii) en una mezcla de un disolvente y un anti-disolvente.

5

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente de la etapa (i) se selecciona del grupo consistente en diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil isobutil cetona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

10

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente es diclorometano.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la acidificación se efectúa con un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico, ácido fórmico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico y ácido *p*-toluenesulfónico.

15

5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el ácido es ácido clorhídrico.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la neutralización se efectúa con una base seleccionada del grupo consistente en bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico.

20

7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde la base es bicarbonato sódico.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el anti-disolvente de la etapa (i) se selecciona del grupo consistente en etanol, metanol, isopropanol, tolueno y agua.

25

9. Procedimiento según la reivindicación 8, donde el anti-disolvente es etanol.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente de la etapa (ii) se selecciona del grupo consistente en diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil isobutil cetona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

30

11. Procedimiento según la reivindicación 10, donde el disolvente es diclorometano.

35

12. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el anti-disolvente de la etapa (ii) se selecciona del grupo consistente etanol, metanol, isopropanol, tolueno y agua.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el anti-disolvente es etanol.

40

14. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente de la etapa (iii) se selecciona del grupo consistente en acetato de etilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, diclorometano, acetato de isopropilo, metil isobutil cetona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

45

15. Procedimiento según la reivindicación 14, donde el disolvente es acetato de etilo.

16. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el anti-disolvente de la etapa (iii) se selecciona del grupo consistente en heptano, isopropil éter e isopropanol.

50

17. Procedimiento según la reivindicación 16, donde el anti-disolvente es heptano.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 200930999

②² Fecha de presentación de la solicitud: 16.11.2009

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: **C07J41/00** (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2007025632 A2 (NICOX Y FERRER INTERNACIONAL) 08.03.2007, ejemplo 1; reivindicaciones 18-30.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.02.2011

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007/025632 A2 (NICOX Y FERRER INTERNACIONAL)	08.03.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación del derivado de pregna-3,20-diona de fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende la reacción del acetónido de triamcinolona de fórmula (II) con ácido 4-(nitrooximetil)-benzoico (fórmula (III)), 4-dimetilaminopiridina (fórmula (V)) y N,N-diisopropilcarbodiimida (fórmula (VI)). Finalmente se purifica el compuesto (I) por cristalización y precipitación.

El documento D1 es el más próximo del estado de la técnica, divulga la síntesis del compuesto (I) a partir del compuesto de fórmula (II), sin embargo las condiciones experimentales que se describen en la solicitud varían respecto a las divulgadas en D1 ya que en D1 se utiliza la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) (ver ejemplo 1 de D1) y en la fase posterior de purificación del compuesto (I) el procedimiento de la solicitud evita la purificación por cromatografía utilizando cristalización y precipitación para adaptar las condiciones experimentales a mayor escala y conseguir el producto final con las características de pureza y tamaño de partícula deseadas. En consecuencia se considera que el procedimiento descrito en la solicitud es nuevo e inventivo pues no sería posible para un técnico en la materia deducir que dichas condiciones experimentales son favorables sin la correspondiente experimentación.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-17 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva previstas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.