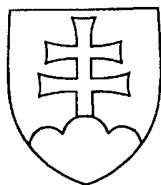


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287545

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07J 71/00

- (21) Číslo prihlášky: **555-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **6. 11. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 1. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00124626.3**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **29. 12. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12808**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/38584**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

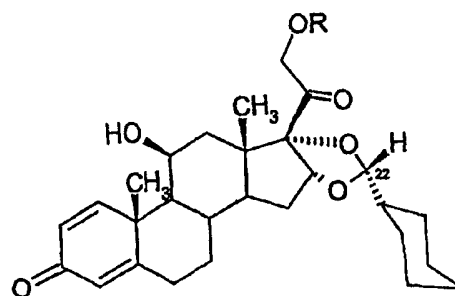
(73) Majiteľ: **Nycomed GmbH, Konstanz, DE;**

(72) Pôvodca: **Schmidt Beate, Allensbach, DE;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy 16,17-[(cyklohexylmetylén)bis(oxy)]-11,21-dihydroxy-pregna-1,4-dién-3,20-diónu a podobných zlúčenín**

(57) Anotácia:
Opísaný je spôsob prípravy 16,17-[(cyklohexylmetylén)-bis(oxy)]-11,21-dihydroxy-pregna-1,4-dién-3,20-diónu a podobných zlúčenín všeobecného vzorca (I) reakciou vhodného 16,17-ketálu s cyklohexánaldehydom.



(I)

Oblasť techniky

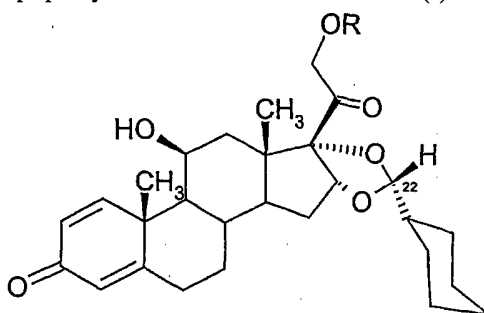
Vynález sa týka spôsobu prípravy známeho glukokortikoidu, ktorý sa používa vo farmaceutickom priemysle na výrobu liekov.

Doterajší stav techniky

V medzinárodnej patentovej prihláške WO 9422899 sa opisujú nové deriváty prednisolónu a spôsob ich prípravy. V tomto spôsobe reaguje 16-hydroxy-prednisolón s cyklohexánaldehydom. V nemeckej patentovej prihláške DE 41 29 535 sa opisujú nové glukokortikoidy a spôsob ich prípravy. Spôsob zahŕňa reakciu pregna-1,4-dién-3,20-dión-16,17-dihydroxyzlúčenín, vo forme ich 16,17-di-esterových derivátov, s aldehydmi (napríklad s cyklohexánaldehydom), čím sa získajú požadované konečné produkty.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I)



(I),

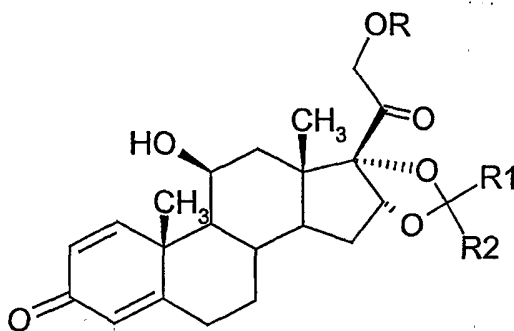
kde

R znamená vodík (H),

vo viac ako 95 %-nej epimericky čistej forme.

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu získať jednoduchým spôsobom s dobrým výťažkom a prekvapivo vysokou epimerickou čistotou, ak sa skôr ako 16,17-dihydroxyzlúčenina alebo 16,17-di-ester ako východiskový materiál použije zodpovedajúci 16,17-ketál, výhodne 16,17-acetonidový derivát.

Vynález sa teda týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) vo viac ako 95 %-nej epimericky čistej forme, v ktorom sa na zlúčeninu všeobecného vzorca (II)



(II),

kde

R znamená vodík (H),

R¹ znamená metyl (CH₃) a

R² znamená metyl (CH₃),

pôsobí cyklohexánaldehydom, s použitím kyseliny chloristej ako katalyzátora a nitrovaného uhl'ovodíka ako rozpúšťadla, pri teplote 0 °C až 40 °C.

Reakcia sa uskutočnila vo vhodných rozpúšťadlách, ako sú nitrované uhl'ovodíky, napríklad nitrometán, 2-nitropropán alebo výhodne 1-nitropropán, s pridaním katalytického alebo iného, pomerne veľkého množstva kyseliny, napríklad kyseliny chloristej pri teplote výhodne 0 °C až 40 °C.

Reakciou 16-hydroxyprednisolónketálu všeobecného vzorca (II) s cyklohexán-aldehydom sa obvykle získa epimérna zmes. Prekvapivo však, hoci je reakcia riadená vhodnými reakčnými podmienkami podľa vynále-

zu, poskytuje požadovaný *R*-epimér všeobecného vzorca (I). V súlade s vynálezom, „v prevažne epimericky čistej forme“ znamená, že *R*-epimér (ktorý sa opiera o absolútnu konfiguráciu v polohe C-22) zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R = vodík (H) sa získa vo výťažku aspoň 90 %-nom, výhodnejšie aspoň 95 %-nom, najvýhodnejšie 97 %-nom, vzťahnuté na celkový výťažok.

Na dominantnú prípravu *R*-epiméru sú výhodné napríklad nasledujúce podmienky: ako rozpúšťadlá nitrované uhľovodíky (ako napríklad nitrometán, 2-nitropropán alebo výhodne 1-nitropropán) a ako katalyzátor 35 až 70 %-ná, výhodne 60 až 70 %-ná kyselina chloristá (pri teplote 0 °C až 40 °C, výhodnejšie 15 °C až 30 °C, najvýhodnejšie 20 °C až 25 °C).

Ak je *R*-epimér požadovaný v čistejšej forme, ako je dosiahnuteľné pomocou reakčných podmienok, môžu sa po reakcii použiť vhodné separačné a čistiace kroky, ako je napríklad preparatívna HPLC alebo frakčná kryštalizácia, ako je opísaná v medzinárodnej patentovej prihláške WO 9809982.

Nasledujúci príklad slúži na ilustráciu vynálezu podrobnejším opisom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

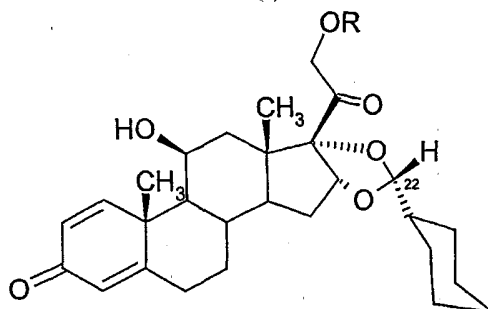
Príklad

16,17-[(Cyklohexylmetylén)bis(oxy)]-11,21-dihydroypregna-1,4-dién-3,20-dión[11β,16α(*R*)]

20 g desonidu sa suspendovalo v 70 ml 1-nitropropánu a pomaly sa na zmes chladenú ľadom pôsobilo 12,6 ml 70 % kyseliny chloristej a 6,6 g cyklohexán-aldehydu. Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti a potom sa prefiltrovala. Filtračný koláč sa rozpustil v 90 ml DMF a roztok sa po kvapkách pridal počas miešania do roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zrazenina sa odfiltrovala podtlakom, premyla vodou a vysušila. Získalo sa 19 g v nadpise uvedenej zlúčeniny s pomerom *R*/*S*-epiméru 97,8/2,2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I)



(I),

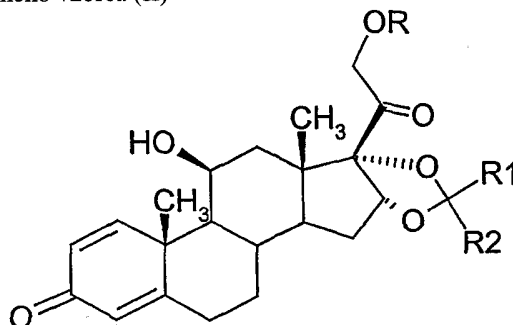
kde

R znamená vodík (H),

vo viac ako 95 %-nej epimericky čistej forme,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

na zlúčeninu všeobecného vzorca (II)



(II),

kde

R znamená vodík (H),

R¹ znamená metyl (CH₃) a

R² znamená metyl (CH₃),

sa pôsobí cyklohexánaldehydom, s použitím kyseliny chloristej ako katalyzátora a nitrovaného uhl'ovodíka ako rozpúšťadla, pri teplote 0 °C až 40 °C .

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je nitrometán, 2-nitropropán alebo 1-nitropropán.

5 3. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je 1-nitropropán.

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina chloristá je 60 %-ná až 70 %-ná.

5. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že teplota je medzi 15 °C a 30 °C.

6. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že teplota je medzi 20 °C a 25 °C.

10 7. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlučeninou vzorca (I) je 16,17-[(cyklohexylmetylén)bis(oxy)]-11,21-dihydroxypergna-1,4-dién-3,20-dión[11 β ,16 α (R)].