

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

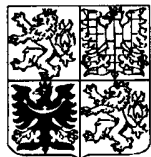
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

727-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.09.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19635498**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/04716**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/09982**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 J 71/00

(71) Přihlášovatel:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce:

Amschler Hermann, Radolfzell, DE;
Flockerzi Dieter, Allensbach, DE;
Gutterer Beate, Allensbach, DE;

(74) Zástupce:

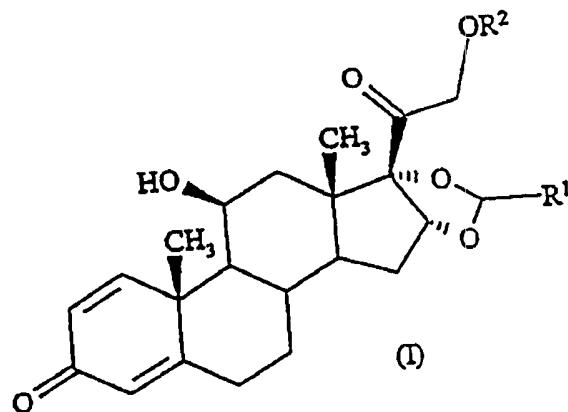
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve
směsi R/S epimerů pregna-1,4-dien-3,
20-dion-16,17-acetal-21 esterů**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S epimerů sloučenin obecného vzorce I spočívající ve frakční krystalizaci. Směs epimerů se rozpustí ve směsi vody a s vodou mísitelného organického rozpouštědla, s výhodou při zvýšené teplotě, načež se roztok nechá zchladnout a vysrážený produkt se oddělí.



11.05.99

- 1 -

Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S epimerů
pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-esterů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu zvýšení podílu jednoho z epimerů ve směsi epimerů některých 21-esterů pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetalu.

Dosavadní stav techniky

V DE 41 29 535 se popisují epimerní pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-estery s proizánětlivým účinkem. Tyto látky mají na cyklickém acetonovém kruhu butyl, isopropyl, sek-butyl, cyklohexyl nebo fenyl a jejich hydroxylová skupina na atomu uhlíku v poloze 21 je acylována acetylovou nebo isobutyrylovou skupinou. Uvedený patentový spis popisuje přípravu R-epimeru těchto látek ze směsi epimerů R/S pomocí preparativní vysokotlaké kapalinové chromatografie HPLC.

V mezinárodní patentové přihlášce WO 95/24416 se popisuje způsob obohacení pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetalových derivátů o jeden z epimerů silylací, frakční krystalizací a hydrolýzou působením kyseliny.

Podstata vynálezu

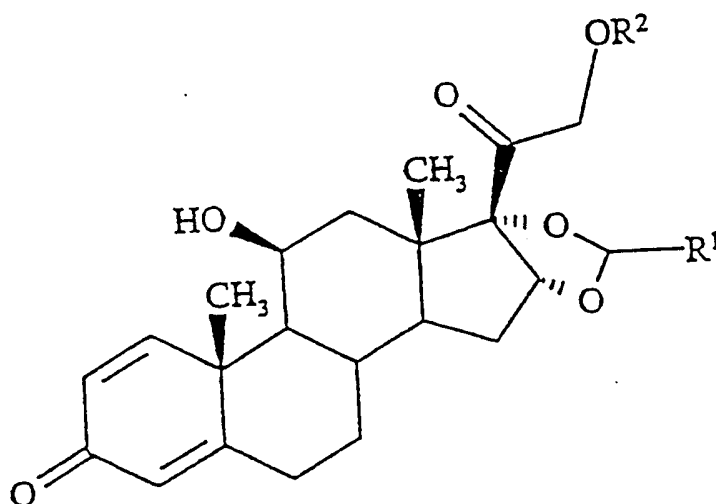
V případě účinných složek s obsahem nejméně jednoho středu chiralidy je často jeden ze stereoisomerů, například epimer, účinnější nebo má méně vedlejších účinků než druhý epimer. Je proto důležité získávat požadovaný stereoisomer selektivně v co nejčistším stavu.

11.05.99

- 2 -

Vynález navrhuje nový postup, kterým je možno neočekávaně oddělit od sebe epimery některých pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-esterů.

Podstatu vynálezu tedy tvoří způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S-epimerů pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-esterů obecného vzorce I



(I)

kde

R^1 znamená alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku a

R^2 znamená alkylkarbonyl o 1 až 7 atomech uhlíku v alkyllové části nebo cykloalkylkarbonyl o 3 až 8 atomech uhlíku v cykloalkylové části,

postup spočívá v tom, že se směs epimerů R/S těchto látek podrobí frakční krystalizaci.

Tato frakční krystalizace, kterou je v případě potřeby možno opakovat, dovoluje zvýšit podíl R-epimeru na více než 97 % a zvláště na více než 99 %.

Alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku je alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako příklady je možno uvést heptyl, hexyl, neopentyl, isopentyl, pentyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl, terc.butyl, propyl, isopropyl, ethyl a methyl.

Výhodným alkylovým zbytkem o 1 až 7 atomech uhlíku ve významu R^1 je propyl.

Cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo cyklooktyl. Výhodným cykloalkylovým zbytkem ve významu R^1 je cyklohexyl.

Alkylkarbonyl o 1 až 7 atomech uhlíku v alkylové části je karbonylová skupina, na niž je vázán svrchu uvedený alkylový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku. Jako příklad je možno uvést acetyl, propionyl, butyryl, pentanoyl a s výhodou isobutyryl.

Cykloalkylkarbonyl o 3 až 8 atomech uhlíku v cykloalkylové části je karbonylová skupina, na niž je vázán svrchu uvedený cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku. Výhodný je zvláště cyklohexylkarbonyl.

Ve zvláště výhodném provedení se vynález týká zvýšení podílu R-epimeru ve směsi epimerů R/S obecného vzorce I, v němž R^1 znamená cyklohexyl a R^2 znamená isobutyryl, to znamená zvýšení podílu R-epimeru v /11beta,16alpha(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu.

Frakční krystalizace směsi epimerů R/S obecného vzorce I se s výhodou provádí v roztoku směsi těchto epimerů ve směsi vody a vhodného, s vodou mísitelného organického rozpouštědla.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se směs epimerů R/S obecného vzorce I rozpustí ve vhodném, s vodou mísitelném organickém rozpouštědle, v případě potřeby při zvýšené teplotě, zvláště při teplotě varu použitého rozpouštědla. Následné přidávání vody se s výhodou provádí za míchání stále ještě při zvýšené teplotě, zvláště při teplotě varu směsi. Po skončeném přidání vody se směs ochladí za energického míchání na teplotu místnosti, tak, aby bylo možno získat produkt s co nejjemnějšími krystalky.

Je také možno postupovat tak, že se směs epimerů R/S obecného vzorce I uvede do suspenze ve směsi vody a vhodného s vodou mísitelného organického rozpouštědla, načež se směs epimerů rozpustí zahřátím směsi, zvláště na teplotu varu použité směsi rozpouštědel. Pak se směs ochladí s výhodou na teplotu místnosti za energického míchání.

Chlazení směsi s výhodou probíhá pomalu, zvláště výhodně po dobu 2 až 10 hodin.

Následnou frakční krystalizaci je možno příznivě ovlivnit přidáním očkovacích krystalků, s výhodou krystalků čistého R-epimeru vzorce I.

Jako příklad použitelných organických rozpouštědel, mísitelných s vodou je možno uvést aceton a zvláště alkoholy, například isopropanol, n-propanol, methanol a s výhodou ethanol a směsi těchto rozpouštědel v jakémkoliv poměru. K rozpuštění 0,18 mol směsi epimerů R/S obecného vzorce I se s výhodou užije 190 až 700 ml vhodného, s vodou mísitel-

ného organického rozpouštědla, s výhodou 300 až 400 ml takového rozpouštědla. Objemový poměr vody k organickému rozpouštědlu, mísitelnému s vodou je s výhodou v rozmezí 0,1 až 1 a zvláště 0,25 až 0,75.

Směs epimerů R/S, obohacené o epimer R obecného vzorce I se pak z roztoku izoluje obvyklým způsobem, zvláště pomocí filtrace.

Při provádění způsobu podle vynálezu je výhodné vycházet ze sloučenin obecného vzorce I, v nichž již byl podíl R-epimeru zvýšen, například ze sloučenin, v nichž je obsah R-epimeru nejméně 75 % a zvláště nejméně 85 %. Sloučeniny obecného vzorce I jako takové se připravují známým způsobem, například podle DE 41 29 535. Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam, je také možno syntetizovat acylací odpovídajících sloučenin, v nichž R^2 znamená atom vodíku. Tyto látky jsou popsány například v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/24416. Acylace se provádí běžným způsobem, například způsobem, uvedeným v příkladové části.

Praktické provedení vynálezu bude podrobněji popsáno v následujících příkladech, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

316 g, 584 mmol /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-

pregna-1,4-dien-3,20-dionu, dále označovaného jako sloučení-
na A (surový produkt je olej s poměrem epimerů R/S přibližně
90/10) se rozpustí v 1,1 litru absolutního ethanolu a k vrou-
cí směsi se přidá 700 ml vody. Pak se směs nechá zchladnout
na teplotu místnosti za energického míchání a sraženina se
odfiltruje za odsávání, promyje se 500 ml směsi absolutního
ethanolu a vody v poměru 2 : 1 a pak se suší 5 hodin při tep-
lotě 50 °C za podtlaku v sušicí peci.

Výtěžek je 237 g, 438 mmol, 75 % sloučeniny A, poměr epimerů
R/S je přibližně 95/5. Teplota tání je 199 až 201 °C.

Produkt se rozpustí v 900 ml absolutního ethanolu, ke
vroucí směsi se přidá 650 ml vody a produkt se izoluje svrchu
uvedeným způsobem.

Výtěžek je 209 g, 386,5 mmol, 88 % sloučeniny A s poměrem
epimerů R/S přibližně 97/3. Teplota tání je 201 až 203 °C.

Produkt se rozpustí v 800 ml absolutního ethanolu, ke
vroucí směsi se přidá 450 ml vody a produkt se izoluje svr-
chu uvedeným způsobem.

Výtěžek je 178 g, 329 mmol, 85 % sloučeniny A, poměr epime-
rů R/S je přibližně 98,5/1,5. Teplota tání je 205 až 206 °C.

Produkt se rozpustí v 600 ml absolutního ethanolu, ke
vroucí směsi se přidá 350 ml vody a produkt se izoluje svrchu
uvedeným způsobem.

Výtěžek je 161 g, 298 mmol, 90,5 % sloučeniny A, poměr epi-
merů R/S je přibližně 99,5/0,5. Teplota tání je 206,5
až 207 °C.

11.05.99

- 7 -

Příklad 2

1,5 g, 2,77 mmol sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 89/11 se rozpustí ve 3 ml absolutního methanolu a k vroucí směsi se přidá 1 ml vody. Směs se nechá zchladnout za míchání na teplotu místnosti, vzniklá sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se malým množstvím směsi methanolu a vody 3 : 1 a suší svrchu uvedeným způsobem.

Výtěžek je 1,21 g, 80,6 % sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 93 : 7.

Příklad 3

5 g, 9,25 mmol sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 91,5/8,5 se při teplotě varu rozpustí v 15 ml isopropanolu a ke směsi se přidá 10 ml vody. Pak se směs nechá za míchání zchladnout na teplotu místnosti, sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se malým množstvím směsi isopropanolu a vody 2 : 1 a suší jako svrchu.

Výtěžek je 4 g, 80 % sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 94 : 6.

Příklad 4

1,5 g, 2,77 mmol sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 89/11 se rozpustí při teplotě varu ve 4 ml acetonu a přidá se 1 ml vody. Směs se nechá zchladnout za míchání na teplotu místnosti a sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se malým množstvím směsi acetonu a vody 2 : 1 a pak se suší svrchu uvedeným způsobem.

Výtěžek je 1,12 g, 75 % sloučeniny A s poměrem epimerů R/S přibližně 95 : 5.

11.05.99

- 8 -

Příprava výchozích látek vzorce I

Sloučenina A: /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion

10 g /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/-11,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu a 6 g uhličitanu draselného se uvede do suspenze v 50 ml acetonu. Pak se za míchání přidá 4,4 ml anhydridu kyseliny isomáselné a suspenze se vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po zchlazení směsi na teplotu místnosti se k suspenzi pomalu přidá 100 ml vody. Vzniklý produkt se odfiltruje za odsávání, promyje se vodou a usuší. Podíl R-epimeru se pak zvýší svrchu uvedeným způsobem.

Výtěžek surového produktu je 11,4 g, 99,3 % /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Stanovení poměru epimerů ve sloučeninách vzorce I

Poměry epimerů se stanoví pomocí HPLC za těchto podmínek:

sloupec:	Hypersil C18, 5 μ m, 125x4,6 mm
detektor vlnové délky:	242 nm
koncentrace vzorku:	0,5 až 1,5 mg/ml
objem vzorku:	20 mikrolitrů
rychlost průtoku:	1 ml/min
teplota sušicí pece:	20 °C
sloučenina A:	eluční činidlo: 45 % vody, 55 % ethanolu.

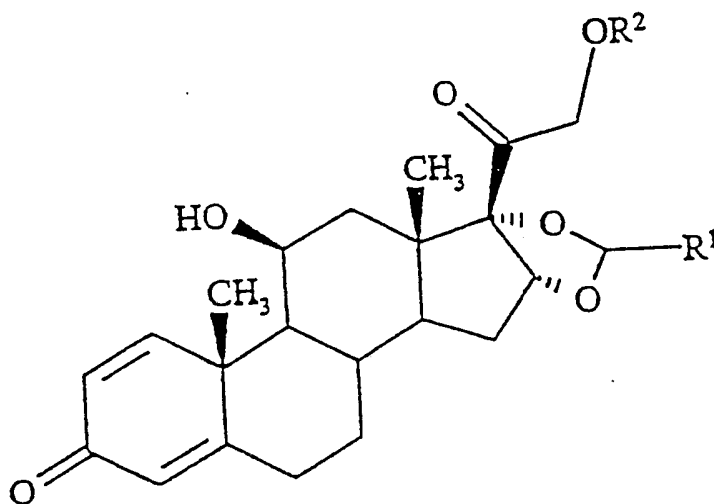
Zastupuje:

11.05.99

- 9 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S-epimerů
pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-esterů obecného
vzorce I



(I),

kde

R^1 znamená alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku a

R^2 znamená alkylkarbonyl o 1 až 7 atomech uhlíku v alkyl-
lové části nebo cykloalkylkarbonyl o 3 až 8 atomech
uhlíku v cykloalkylové části,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se směs epimerů R/S
sloučenin obecného vzorce I podrobí frakční krystalizaci.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se frakční krystalizace směsi epimerů R/S vzorce
I provádí z roztoku směsi těchto epimerů ve směsi vody a
vhodného, s vodou mísitelného organického rozpouštědla.

11.05.99

- 10 -

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se zvyšuje podíl epimeru R ve směsi epimerů R/S
/11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)bis(oxy)/-
-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-
-dionu.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se zvýší podíl R-epimeru ve směsi epimerů R/S
obecného vzorce I.

5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se jako organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou,
užije ethanol.

6. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se jako organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou
užije methanol, n-propanol, isopropanol nebo aceton.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se jako organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou,
užije směs organických rozpouštědel.

Zastupuje: