

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-727**
(22) Přihlášeno: **29.08.1997**
(30) Právo přednosti: **03.09.1996 DE 1996/19635498**
(40) Zveřejněno: **15.09.1999**
(**Věstník č. 9/1999**)
(47) Uděleno: **19.12.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **30.01.2008**
(**Věstník č. 5/2008**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/004716**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/009982**

(11) Číslo dokumentu:

298 789

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07J 71/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
DE 4 129 535 A; US 5 482 934 B; EP 262 108 A; WO 94/22899 A.

(73) Majitel patentu:
Nycomed GmbH, Konstanz, DE

(72) Původce:
Amschler Hermann, Radolfzell, DE
Flockerzi Dieter, Allensbach, DE
Gutterer Beate, Allensbach, DE

(74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 104/E, Praha 10, 10100

(54) Název vynálezu:
Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S epimerů /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu

(57) Anotace:
Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S-epimerů /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu spočívá v tom, že se směs R/S-epimerů podrobí frakční krystalizaci z roztoku R/S-epimerů ve směsi vody a vhodného s vodou mísitelného organického rozpouštědla.

CZ 298789 B6

**Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S epimerů /11beta,16alfa(R,S)-16,17-
/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-
dien-3,20-dionu**

5

Oblast techniky

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

10

Dosavadní stav techniky

V DE 41 29 535 se popisují epimerní preгна-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-estery s pro-
tizánětlivým 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.

20

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

Mezinárodní patentová přihláška WO 94/22899 se týká možnosti zvýšení podílu R-epimeru
v pregnadionových derivátech. Příkladová část uvedeného dokumentu však tuto možnost nepro-
kazuje.

Dokumentu US 3 996 359 (Brattsand a další) dochází rovněž k závěru, že u 1,4-pregnadienových
derivátů je velmi nesnadné oddělit stereoisomery překrystalováním a doporučuje proto jiné pos-
tupy, například chromatografii.

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.

35

Podstata vynálezu

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

Podstatu vynálezu tedy tvoří způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S-epimerů /11beta,-
16alfa(R,S)-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropo-
xy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu, postup spočívá v tom, že se směs R/S-epimerů podrobí frakč-
ní krystalizaci z roztoku R/S-epimerů ve směsi vody a vhodného s vodou mísitelného organické-
ho rozpouštědla.

Způsob podle vynálezu neočekávaně vede k dosažení vyššího celkového výtěžku a k obohacení o
R-epimer v případě, že je aplikován na epimerní směs [11beta,16alfa(R,S)]-16,17-[(cyklohexyl-
methylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu.

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 %.

55

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

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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,16alfa(R,S)-16,17-((cyklohexylmethylen)bis(oxy))-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu.

- 25 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.

- 30 Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se směs 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 skončení přidání vody se směs zchladí za energického míchání na teplotu místnosti, tak, aby bylo možno získat produkt s co nejjemnějšími krystalky.

- 35 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 zchladí s výhodou na teplotu místnosti za energického míchání.

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

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

- 45 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 rozpouštění 0,18 mol směsi epimerů R/S obecného vzorce I se s výhodou užije 190 až 700 ml vhodného, s vodou mísitelného 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.

50 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 R¹ a R² mají svrchu uvedený význam, je také možno syntetizovat acylací odpovídajících sloučenin, v nichž R² 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

15

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 sloučenina A (surový produkt je olej s poměrem epimerů R/S přibližně 90/10) se rozpustí v 1,1 litru absolutního ethanolu a k vroucí 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 teplotě 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 svrchu uvedeným způsobem.

Výtěžek je 178 g, 329 mmol, 85 % sloučeniny A, poměr epimerů 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 epimerů R/S je přibližně 99,5/0,5. Teplota tání je 206,5 až 207 °C.

Příklad 2

50

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.

55

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

Příklad 3

5

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.

10

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

Příklad 4

15

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.

20

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

Příprava výchozích látek vzorce I

25

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

30

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 ochlazení 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.

35

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

40

Poměry epimerů se stanoví pomocí HPLC za těchto podmínek:

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

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob zvýšení podílu R-epimeru ve směsi R/S-epimerů /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-
/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-
3,20-dionu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se směs R/S-epimerů podrobí frakční krystalizaci
z roztoku R/S-epimerů ve směsi vody a vhodného s vodou mísitelného organického rozpouš-
tědla.

10

2. 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 R/S-epimerů/11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis(oxy)/-11-hydroxy-
21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dionu.

15

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodným s vodou mísitelným
rozpouštědlem je ethanol.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodným s vodou mísitelným
rozpouštědlem je methanol, n-propanol, isopropanol nebo aceton.

20

5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodným s vodou mísitelným
rozpouštědlem je směs organických rozpouštědel.

25

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

a) směs R/S-epimerů /11beta,16alfa(R,S)/-16,17-/(cyklohexylmethylen)-bis-(oxy)/-11,21-di-
hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu podrobí acylaci a

30

b) směs R/S epimerů, získaná ve stupni a) se podrobí frakční krystalizaci z roztoku směsi R/S-
epimerů ve směsi vody a vhodného, s vodou mísitelného organického rozpouštědla.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se acylace provádí působením
anhydridu kyseliny isomáselné.

35

40

Konec dokumentu
