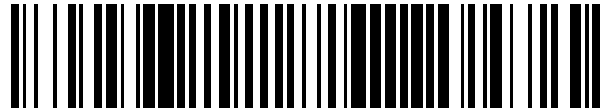


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 057**

51 Int. Cl.:

C07J 71/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09718667 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2262823**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de pregnano**

30 Prioridad:

13.03.2008 IT MI20080426
09.01.2009 IT MI20090016

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2013

73 Titular/es:

FARMABIOS S.P.A. (100.0%)
Via Pavia 1
27027 Gropello Cairoli (Pavia), IT

72 Inventor/es:

LA LOGGIA, FILIPPO;
CURTI, MATTEO y
POZZOLI, CLAUDIO GIANLUCA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

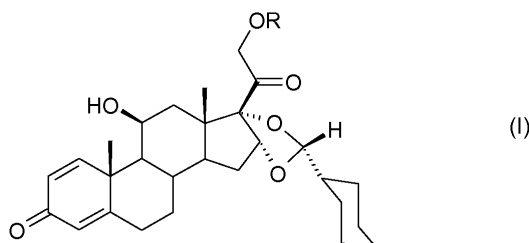
ES 2 401 057 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de pregnano

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los 16,17-acetales de derivados de pregnano y, más particularmente, se refiere a un procedimiento estereoselectivo y de enriquecimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula



en donde R es hidrógeno, acetilo o isobutirilo.

10 El compuesto de la fórmula (I) en donde R es isobutirilo es un fármaco con actividad anti-inflamatoria, conocido con la denominación común internacional de ciclesonida, utilizado para el tratamiento del asma por inhalación. La ciclesonida es el epímero 22R y es un profármaco; la forma farmacéuticamente activa es el compuesto de la fórmula (I) en donde R es hidrógeno.

Los procedimientos para la preparación de ciclesonida descritos en la bibliografía llevan a la obtención de mezclas de epímeros R/S que se enriquecen después por cristalización fraccionada o por separación cromatográfica hasta alcanzar un contenido en epímero 22S que cumpla los requerimientos regulatorios, que es en general inferior al 1 %.

15 Los documentos US5482934 (Elmu SA) y US5733901 (Byk Gulden) describen la separación de los epímeros de ciclesonida o sus análogos mediante HPLC preparativa.

El documento US5728826 (Byk Gulden) describe un procedimiento para la preparación de ciclesonida que comprende el enriquecimiento epimérico de una mezcla R/S de derivados de sililo de la ciclesonida por cristalización fraccionada hasta obtener una relación R/S > 99/1.

20 El documento WO98/09982 (Byk Gulden) describe el enriquecimiento epimérico de la ciclesonida por cristalización fraccionada a partir de una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua, en particular etanol. Partiendo de mezclas de epímeros R/S = 90/10, se obtiene la ciclesonida con una relación de epímeros R/S > 99,5/0,5 después de cuatro cristalizaciones.

25 El documento WO2007/056181 (Sicor Inc.) describe un método para aumentar la relación de epímeros de ciclesonida por cristalización a partir de una solución de ciclesonida en uno o más disolventes orgánicos inmiscibles con agua. Se necesitan cuatro cristalizaciones para obtener la ciclesonida con una relación de epímeros 99,75/0,25 partiendo de una mezcla de R/S = 90/10.

30 El documento WO2007/092574 (Sicor Inc.) describe un método para aumentar la relación de epímeros R/S de ciclesonida que consiste en disolver la ciclesonida en acetona a reflujo y añadir isooctano mientras se mantiene la solución a 90 °C y enfriándola después gradualmente. Se repite el procedimiento cuatro veces para obtener la ciclesonida con una relación de epímeros R/S = 99,75/0,25 partiendo de una mezcla de R/S = 90/10.

El documento WO2008/015696 (Cadila Healthcare Ltd.) describe un procedimiento para la preparación de ciclesonida sustancialmente libre del epímero S por tratamiento cromatográfico de una mezcla R/S utilizando una fase estacionaria quiral.

35 El documento WO02/38584 (Byk Gulden) describe la preparación de compuestos de la fórmula (I) predominantemente como epímeros R mediante transcetalización con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de un ácido mineral tal como ácido tetrafluorobórico o ácido perclórico o de un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico. La transcetalización se lleva a cabo sin disolventes o en presencia de disolventes orgánicos adecuados tales como éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados o nitrohidrocarburos. Trabajando en las mismas
40 condiciones, la cetalización de los derivados 16,17-dihidroxi de los correspondientes compuestos de la fórmula (I) lleva a la obtención de los compuestos de la fórmula (I) como mezclas de epímeros.

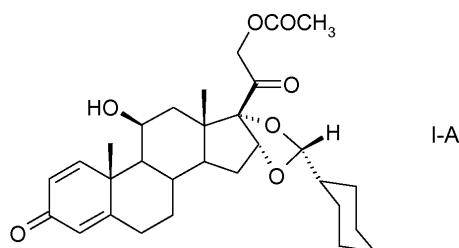
El documento US2007/0117974 (Zhejiang Xianju pharmaceutical Co.) describe un procedimiento de recipiente único para la preparación de ciclesonida partiendo de 16 α -hidroxiprednisolona mediante la reacción con anhídrido isobutírico y ciclohexanocarboxialdehído en presencia de un ácido y de un disolvente orgánico polar.

El documento EP 0 875 516 (Farmabios) describe la preparación de mezclas de epímeros de budesonida mediante la cetatalización en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción.

5 El documento EP 0 994 119 (Farmabios) describe un procedimiento estereoselectivo para la preparación de budesonida en la forma de epímero 22R mediante la transcetalización en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción.

Todavía no ha sido descrito en la bibliografía ningún método industrial sencillo para la obtención de ciclesonida con una relación de epímeros R/S superior a 99/1.

10 Los autores de esta invención han encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener predominantemente en la forma epimérica 22R mediante la cetatalización directa de la 16 α -hidroxiprednisolona o de su correspondiente éster de acetilo o isobutirilo en C21 por la reacción con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción y, opcionalmente, se pueden obtener en la forma epimérica 22R sustancialmente pura por enriquecimiento de una mezcla de epímeros R/S de un compuesto de la fórmula



15 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención un procedimiento estereoselectivo para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) que comprende la cetatalización de la 16 α -hidroxiprednisolona o de su éster de acetilo o isobutirilo en C21 mediante la reacción con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción.

20 El procedimiento objeto de la presente invención permite obtener los compuestos de la fórmula (I) predominantemente como epímero 22R.

25 En el presente contexto, a menos que se especifique otra cosa, la expresión "predominantemente como epímero 22R" significa que los compuestos de la fórmula (I) tienen una relación de epímeros 22R/22S superior a 90/10, preferiblemente superior o igual a 95/5, y la expresión "en forma epimérica R sustancialmente pura" o similar significa un compuesto con una relación de epímeros R/S > 99/1.

30 En el procedimiento objeto de la presente invención se utiliza el ácido bromhídrico o yodhídrico acuoso a concentraciones desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 70 % en peso. Principalmente por razones prácticas, se utilizan el ácido bromhídrico acuoso a concentraciones de aproximadamente 48 % a aproximadamente 62 % en peso, generalmente a aproximadamente 48 %, o el ácido yodhídrico acuoso a concentraciones de aproximadamente 56 % a aproximadamente 67 % en peso, generalmente a aproximadamente 55-57 %, porque están así comercialmente disponibles.

La cantidad de ácido bromhídrico o yodhídrico acuoso utilizada en el procedimiento generalmente varía de 1 a 20 partes en volumen, preferiblemente aproximadamente 10 partes en volumen, por una parte del compuesto 16,17-dihidroxi de partida.

35 La cantidad de ciclohexanocarboxialdehído varía generalmente de 0,2 a 1 moles por mol del compuesto 16,17-dihidroxi de partida.

La cetatalización según el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura entre -10 °C y +30 °C, preferiblemente de aproximadamente -2 °C a aproximadamente +2 °C.

El tiempo de reacción en general es corto, preferiblemente inferior a 10 horas.

40 En una realización práctica preferida, el procedimiento estereoselectivo de la presente invención permite obtener ciclesonida predominantemente en la forma de epímero 22R.

Para la preparación de ciclesonida, la reacción de cetatalización según la presente invención se puede llevar a cabo partiendo de la 16 α -hidroxiprednisolona o partiendo del correspondiente éster. La ciclesonida se prepara preferiblemente por cetatalización de la 16 α -hidroxiprednisolona con ciclohexanocarboxialdehído, seguido por

esterificación del cetal resultante con un derivado reactivo de ácido isobutírico, preferiblemente anhídrido isobutírico, según métodos conocidos. Al final de la reacción de esterificación, la relación de epímeros del cetal de partida permanece sustancialmente sin cambios en la ciclosonida resultante.

5 Los compuestos de la fórmula (I) con relaciones de epímeros superiores a 90:10 se pueden purificar según técnicas convencionales de cristalización para obtener el epímero 22R en forma sustancialmente pura.

10 En una realización más preferida, la ciclosonida se prepara por la cetalización de la 16 α -hidroxiprednisolona con ciclohexanocarboxialdehído, seguida por esterificación del cetal resultante con un derivado reactivo de ácido acético, preferiblemente anhídrido acético, según métodos conocidos. El compuesto resultante de la fórmula I-A, predominantemente en la forma epimérica R, se trata con metanol para obtener el compuesto de la fórmula I-A en forma epimérica R sustancialmente pura. Después de la hidrólisis del grupo acetilo y subsiguiente esterificación con un derivado reactivo de ácido isobutírico, preferiblemente anhídrido isobutírico, se obtiene la ciclosonida en forma epimérica sustancialmente pura.

Otro objeto preferido de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la preparación de la ciclosonida en forma 22R sustancialmente pura, que comprende:

15 (i) la cetalización de la 16 α -hidroxiprednisolona por reacción con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción; y,

(ii) el tratamiento de la mezcla epimérica R/S resultante del compuesto de la fórmula I-A con metanol, seguido por el aislamiento del compuesto de la fórmula I-A en forma epimérica R sustancialmente pura

20 (iii) la conversión del compuesto de la fórmula I-A en ciclosonida por hidrólisis y subsiguiente esterificación con un derivado reactivo de ácido isobutírico.

El compuesto de la fórmula I-A es conocido y fue descrito en el documento ya citado US5482934. Su uso como intermedio para la preparación de ciclosonida no ha sido nunca descrito en la bibliografía y es un objeto adicional de la presente invención.

25 La característica más ventajosa y preferida del procedimiento objeto de la presente invención es la posibilidad de obtener una mezcla R/S de compuestos de la fórmula (I), preferiblemente el compuesto I-A, predominantemente en la forma R. Cuando se obtiene el compuesto de la fórmula I-A, la mezcla de epímeros R/S se puede enriquecer por simple tratamiento con metanol para obtener el compuesto de la fórmula I-A en la forma epimérica R sustancialmente pura.

30 El tratamiento con metanol consiste en la suspensión del compuesto de la fórmula I-A en metanol con agitación a una temperatura de 15 °C a 35 °C, preferiblemente de 20 °C a 25 °C durante 0,5-3 horas.

35 Se puede preparar la suspensión tratando directamente el compuesto sólido de la fórmula I-A con metanol: alternativamente, se puede preparar la suspensión partiendo de una solución concentrada del compuesto I-A en un disolvente orgánico en el que es soluble el compuesto I-A, preferiblemente un hidrocarburo halogenado, todavía más preferiblemente cloruro de metileno, añadiendo metanol y separando el disolvente orgánico. Además, se puede obtener la suspensión del compuesto de la fórmula I-A, que deberá ser enriquecido en su contenido de epímero R, por concentración de las aguas madres metanólicas que proceden de un tratamiento previo de enriquecimiento según la presente invención.

40 Con el procedimiento de enriquecimiento de la presente invención se puede obtener el compuesto I-A en una forma epimérica R sustancialmente pura después de sólo dos tratamientos con metanol partiendo de una mezcla de epímeros R/S = 90/10. Se puede obtener el mismo resultado después de sólo tres tratamientos partiendo de una mezcla de epímeros R/S = 85/15.

La alta eficiencia del procedimiento de enriquecimiento según la presente invención permite enriquecer también las mezclas de epímeros R/S \leq 1/1, por ejemplo las mezclas de epímeros contenidas en las aguas madres de un tratamiento previo de enriquecimiento.

45 Como se ha dicho antes, el compuesto I-A en forma epimérica R sustancialmente pura se convierte entonces en ciclosonida que tiene la misma pureza epimérica, preferiblemente por hidrólisis alcalina del grupo acetoxi y subsiguiente re-esterificación con un derivado reactivo de ácido isobutírico.

50 Los rendimientos muy altos de las reacciones de hidrólisis y re-esterificación, junto con la conservación de la pureza epimérica, hacen que el procedimiento objeto de la presente invención sea particularmente ventajoso desde el punto de vista industrial con respecto a los métodos conocidos.

Según las observaciones experimentales de los presentes autores, la fase de enriquecimiento epimérico por tratamiento con metanol, objeto de la presente invención, tiene lugar mediante la formación de un hemimetanolato del compuesto I-A (16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona).

5 Desde un punto de vista práctico, sin embargo, no es necesario el aislamiento del hemimetanolato del compuesto I-A para obtener el enriquecimiento deseado en epímero R según el procedimiento objeto de la presente invención.

La Figura 1 presenta los perfiles de difracción (XRD) del hemimetanolato de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (LF 195/7) y del correspondiente compuesto no solvatado (LK 195/25).

10 Las figuras 2a y 2b presentan el análisis termogravimétrico (TGA) y calorimétrico (DSC) del hemimetanolato de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y del correspondiente compuesto no solvatado, respectivamente.

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin limitarla, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

15 Se añadió lentamente ciclohexanocarboxialdehído (0,4 partes) a ácido bromhídrico al 48 % (10 partes) a 0 °C. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción a 0 °C y en un corto período de tiempo se añadió 16 α -hidroxiprednisolona. Se mantuvo la mezcla a 0 °C/+2 °C durante 60 minutos y después se añadió más ciclohexanocarboxialdehído (0,6 partes) llegando la temperatura hasta 20 °C.

20 Después de 2 horas, se vertió la mezcla sobre agua purificada helada (50 partes) y se mantuvo con agitación a una temperatura inferior a +10 °C durante aproximadamente 1 hora. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido con agua purificada (40 partes) hasta neutralidad. La pureza epimérica del sólido resultante se determinó por HPLC obteniéndose un valor de la relación de epímeros 2R:22S = 94,6:5,4.

Ejemplo 2

Preparación de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

25 En primer lugar se añadió 16-hidroxiprednisolona a una solución de ácido bromhídrico al 48 % (10 partes) enfriada a 0 °C/+2 °C y seguidamente se añadió lentamente ciclohexanocarboxialdehído (0,42 partes). Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0 °C/+2 °C hasta conversión completa (15 horas).

30 Se vertió la mezcla sobre agua purificada helada (50 partes). Después de aproximadamente 1 hora con agitación a +5 °C/+10 °C, se filtró el sólido y se lavó con agua purificada hasta neutralidad. Se cargó el producto húmedo en un reactor que contenía una mezcla de metanol (7,5 partes) y agua purificada (0,75 partes). Se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 1 hora y se enfrió después a temperatura ambiente. Después de enfriar adicionalmente a aproximadamente +5 °C, se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de agua/metanol = 3/1 (4 partes) y se secó a vacío a +60 °C.

Rendimiento p/p = 112-120 % (teórico 125 %). Relación de epímeros R/S = 90,3/9,7

35 Ejemplo 3

Preparación de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

40 Se cargaron en un reactor, piridina (5 partes) y 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparada como se describe en el ejemplo 2. Después de enfriar a 0 °C/+2 °C, se añadió lentamente anhídrido acético (5 partes). Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0 °C/+2 °C hasta completar la conversión (15 horas).

45 Se añadió hielo a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 1 hora, se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada (45 partes) y ácido sulfúrico al 50 % (5 partes). Se mantuvo la mezcla con agitación a +5 °C/+10 °C durante aproximadamente 1 hora, después se filtró el sólido y se lavó con agua purificada hasta neutralidad obteniéndose la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona cruda con una relación de epímeros R/S = 90,4/9,6.

Enriquecimiento en el epímero 22R

La 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (R/S = 90,4/9,6) húmeda, obtenida como se ha descrito previamente, se disolvió en diclorometano (5 partes). Después de la separación de las capas, se separó el agua y se concentró la capa orgánica a vacío hasta un aceite. Se añadió entonces metanol

ES 2 401 057 T3

(aproximadamente 30 partes) y se calentó la mezcla a reflujo separando por destilación el eventual diclorometano todavía presente. Después de enfriar lentamente hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado y se lavó con metanol helado.

- 5 El producto resultante se puede tratar de nuevo como se ha descrito previamente o, más simplemente se puede tratar con metanol (12 partes) a temperatura ambiente. En ambos casos (recristalización o simple trituración en alcohol) se obtuvo el compuesto de la fórmula I-A con alta pureza (HPLC > 99 %) y con una relación de epímeros 22R/22S como se indica en la siguiente tabla

	epímero R	epímero S
Primera recogida	97 %	3 %
Segunda recogida	> 99 %	< 1 %
Triturado	> 99 %	< 1 %

Rendimiento p/p = 80-85 % (teórico 109 %)

Ejemplo 4

- 10 Preparación de (22R)-16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

Procedimiento A

- 15 Se cargaron en un reactor la (22R)-16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparada como se describe en el ejemplo 3, diclorometano (5 partes) y metanol (7,5 partes). Se enfrió la mezcla a 0 °C/+2 °C, y después se añadieron lentamente hidróxido de sodio al 30 % (0,175 partes) y agua (1,75 partes). Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0 °C/+2 °C hasta completar la conversión (1 hora).

Se añadió ácido acético al 80 % (0,09 partes) a la mezcla de reacción. Después de clarificación por filtración, se concentró la mezcla resultante a vacío hasta separación completa del diclorometano. En caliente, se añadió agua (7 partes) y se separó el metanol por destilación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se aisló el precipitado por filtración y se lavó con agua. Se secó el producto a vacío a 70 °C durante 14 horas.

	epímero R	epímero S
Sólido aislado	> 99 %	< 1 %

- 20 Rendimiento p/p = 75-80 % (teórico 91,8 %)

Ejemplo 5

Preparación de ciclesonida

- 25 La (22R)-16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, preparada como se describe en el ejemplo 4, se disolvió en piridina (5 partes) con agitación a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0-2 °C, se añadió lentamente anhídrido isobutírico (0,5 partes) y se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas.

- 30 Cuando la reacción fue completa, se añadió hielo (1 parte). Se mantuvo la mezcla con agitación durante aproximadamente 30 minutos y después se vertió lentamente con agitación sobre agua purificada helada (45 partes) y ácido sulfúrico al 50 % (5 partes). Después de aproximadamente 2 horas, se filtró el producto cristalizado y se lavó con agua hasta neutralidad. El producto húmedo resultante se cargó de nuevo en un reactor y se añadió acetona (4 partes). Después de clarificación, se vertió lentamente la solución sobre agua enfriada a 10-15 °C. Después de aproximadamente 1 hora con agitación, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente +70 °C durante 14 horas.

Rendimiento p/p = 110 %; pureza por HPLC > 99,7 (suma de 22R y 22S)

Isómero R	Isómero S
> 99 %	< 1 %

- 35

Ejemplo 6

Enriquecimiento en el epímero 22R

- 5 Se cargó una mezcla de epímeros R/S = 83/17 de 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (4,3 g) en un matraz con metanol (86 ml) con agitación. Se calentó la suspensión a 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mantuvo la suspensión con agitación durante aproximadamente 2,5 horas. Se filtró el sólido cristalino, se lavó con metanol (8,6 ml) y se secó en una estufa de vacío a 70 °C durante aproximadamente 4 horas y después a aproximadamente 55 °C durante 48 horas obteniéndose una mezcla epimérica con un contenido en epímero R igual a 97,8 % (3,2 g; rendimiento 74,4 %).

Ejemplo 7

- 10 Preparación de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se cargaron piridina (45 ml) y 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (9 g; relación R/S = 85,8/14,2) en un matraz con agitación y bajo nitrógeno. Después de enfriar a 0 °C/+2 °C, se añadió anhídrido acético (4,5 ml) a la solución. Se mantuvo después la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta completar la conversión (5 horas).

- 15 Después de adición de hielo, se mantuvo la mezcla de reacción con agitación durante 30 minutos y después se vertió sobre agua helada (405 ml) y ácido sulfúrico al 50 % (45 ml). Se mantuvo la mezcla con agitación durante aproximadamente 1,5 horas, después se filtró el sólido y se lavó con agua purificada hasta neutralidad obteniéndose la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona cruda con un contenido en epímero R igual a 85,3 %.

- 20 Se disolvió este crudo en diclorometano (90 ml) y se añadió ácido sulfúrico al 50 % hasta pH 3-4. Después de separación de las capas, se separó el agua y la fase orgánica se cargó sobre una solución de NaCl al 10 % manteniendo con agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separaron de nuevo las fases y se añadió metanol a la fase orgánica aislando después por filtración un sólido cristalino (8,2 g) con un contenido en epímero R = 95,8 %.

- 25 Se cargó el producto cristalino resultante sobre metanol (135 ml), manteniendo la suspensión con agitación suave durante aproximadamente 30 minutos. Después de enfriar a 15 °C, se filtró el sólido, se lavó con metanol helado (18 ml) y se secó en una estufa de vacío a 70 °C obteniéndose la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (7 g; rendimiento 77,7 % - relación R/S = 99/1).

- 30 Se concentraron las aguas madres metanólicas que contienen la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona con una relación de epímeros R/S = 1/1 hasta un volumen de aproximadamente 50 ml y se mantuvieron después con agitación a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 minutos empezó la cristalización. Se mantuvo la suspensión con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos. Se filtró el sólido, se lavó con metanol helado (7 ml) y se secó en una estufa de vacío a 70 °C obteniéndose la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (0,77 g) con una relación de epímeros R/S = 83/17.

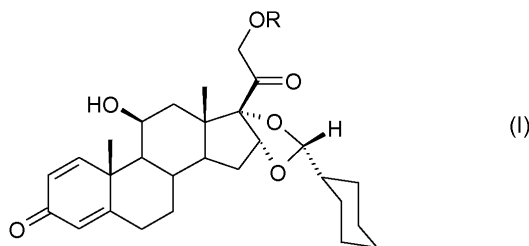
Ejemplo 8

Aislamiento del hemimetanolato de la 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

- 40 Se cargaron en un matraz, cloruro de metileno (227,5 ml), metanol (45,5 ml) y 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (45,5 g; relación R/S = 96,8/3,2). Se calentó la suspensión a reflujo suave hasta obtener una solución que se concentró después a presión atmosférica hasta un volumen de 90-100 ml. Después de dilución con metanol (227,5 ml), se concentró de nuevo la mezcla a presión atmosférica hasta una temperatura de vapor de 64-65 °C y un volumen interno final de aproximadamente 125-135 ml. Se enfrió el producto cristalino a 20 °C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Después de filtración y lavado con metanol helado (90 ml), se secó el sólido en una estufa de vacío a 70 °C durante la noche obteniéndose el hemimetanolato de 16 α ,17-ciclohexilmetilendioxi-11 β -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (44,1 g; rendimiento 96,9 %; relación R/S = 99,3/0,7).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento estereoselectivo para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)



en donde R es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

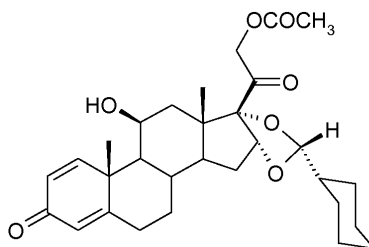
5 que comprende la cetalización de la 16 α -hidroxiprednisolona o de su éster de acetilo o isobutirilo en C21 mediante reacción con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde los compuestos de la fórmula (I) se obtienen con una relación de epímeros 22R/22S mayor o igual a 95/5.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ciclesonida en forma 22R sustancialmente pura, que comprende:

(i) la cetalización de la 16 α -hidroxiprednisolona por reacción con ciclohexanocarboxialdehído en presencia de ácidos bromhídrico o yodhídrico acuosos como catalizadores y disolventes de la reacción, seguida por la esterificación del cetal resultante con un derivado reactivo de ácido acético; y,

15 (ii) el tratamiento de la mezcla epimérica R/S del compuesto de la fórmula I-A



con metanol, seguido por el aislamiento del compuesto de la fórmula I-A en forma epimérica R sustancialmente pura

(iii) la conversión del compuesto de la fórmula I-A en ciclesonida por hidrólisis y subsiguiente esterificación con un derivado reactivo de ácido isobutírico.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el ácido bromhídrico o yodhídrico acuoso se usa a concentraciones desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 70 % en peso.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la cantidad de ácido bromhídrico o yodhídrico acuoso usada en el procedimiento es de 1 a 20 partes en volumen por una parte del compuesto 16,17-dihidroxi de partida.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la cantidad de ciclohexanocarboxialdehído es de 0,2 a 1 moles por mol del compuesto 16,17-dihidroxi de partida.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ciclesonida.

8. Un procedimiento según la reivindicación 3, en donde el tratamiento con metanol consiste en suspender el compuesto de la fórmula I-A en metanol con agitación a una temperatura entre 15 °C y 35 °C.

30 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde la suspensión se prepara tratando directamente el compuesto sólido de la fórmula I-A con metanol.

10. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde la suspensión se prepara a partir de una solución concentrada del compuesto de la fórmula I-A en un disolvente orgánico en el que es soluble el compuesto de la fórmula I-A.

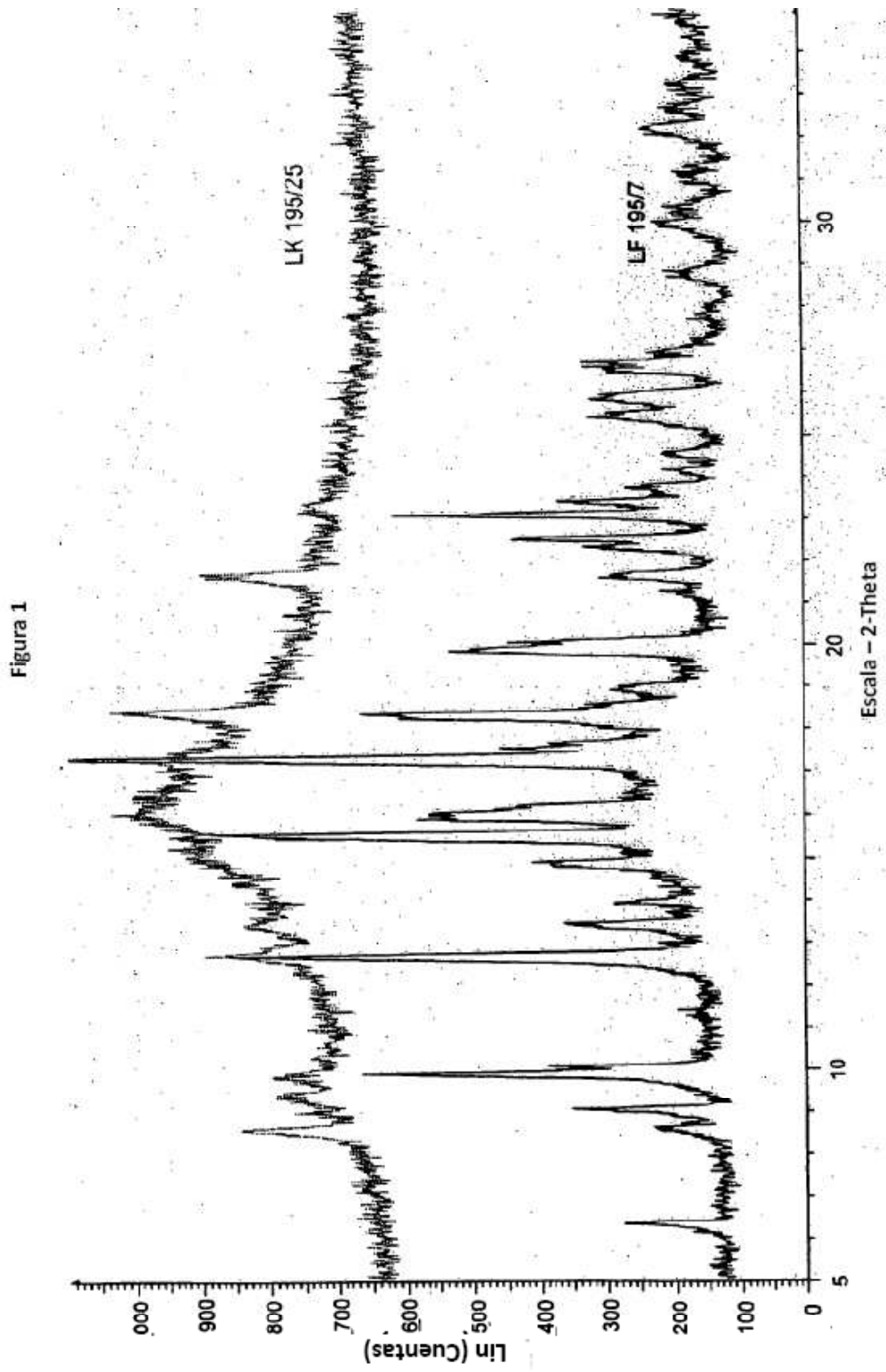


Figura 2a

DSC-TGA

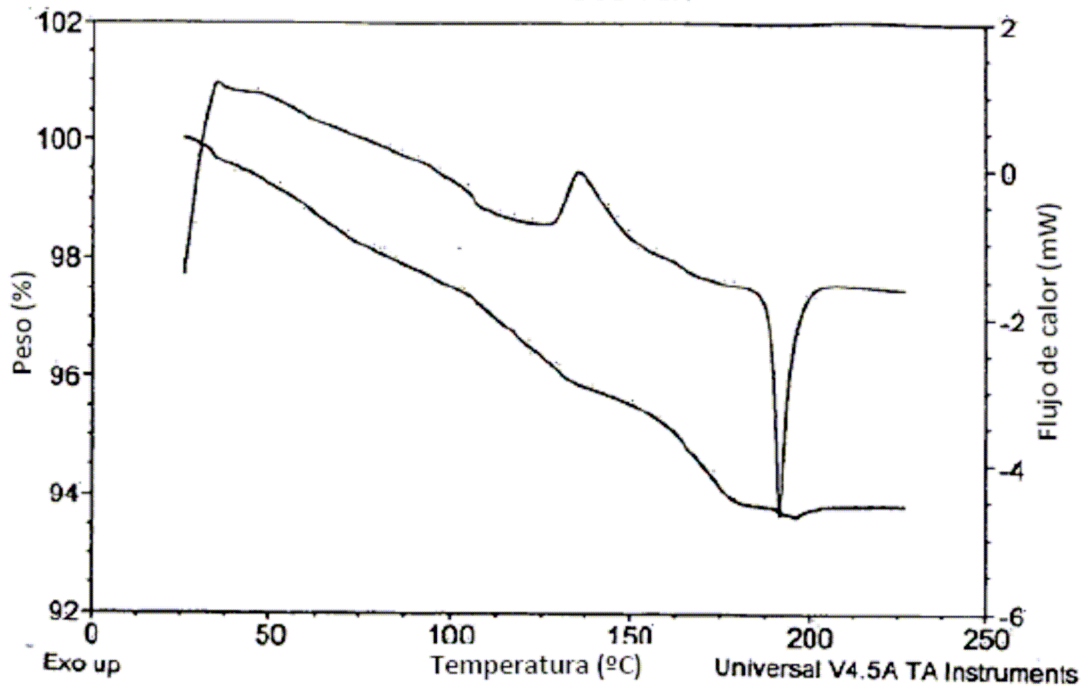


Figura 2b

DSC-TGA

