



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101997900593291
Data Deposito	30/04/1997
Data Pubblicazione	30/10/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	J		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI 16, 17 ACETALI DI DERIVATI PREGNANICI CON CONTROLLO DELLA DISTRIBUZIONE EPIMERICA AL C-22.

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Processo per la preparazione di 16,17 acetali di derivati pregnanici con controllo della distribuzione epimerica al C-22"

a nome: FARMABIOS s.r.l.

residente in: GROPELLO CAIROLI (PAVIA)

MI 97A 1011

inventori designati: LA LOGGIA Filippo, PETACCHI Paolo

Depositata il _____ con il N. _____

* * * * *

30 APR 1997

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per la preparazione di 16,17 acetali di derivati pregnanici, in particolare di budesonide [16,17-butilidenebis(ossi)-11,21-diidrossi-pregna-1,4-diene-3,20-dione], un glucocorticoide dotato di attività anti-infiammatoria.

La budesonide ed altri glucorticoidi ad essa strutturalmente correlati sono stati per la prima volta descritti nella domanda di brevetto GB 1.429.922 e nei della stessa famiglia a nome Bofors. Grazie alla presenza dell'atomo di carbonio acetalico C-22, la budesonide ed i suoi analoghi strutturali esistono in forma di epimeri al C-22. L'epimero C-22 R, indicato talvolta anche come epimero B, è per la budesonide e più in generale per i suoi analoghi strutturali quello più attivo dal punto di vista farmacologico.

La presente invenzione riguarda in particolare un processo per la preparazione di budesonide ed di 16,17 acetali di derivati

pregnanici ad essa strutturalmente correlati, comprendente il trattamento con aldeidi di 16,17-dioli o di 16,17-chetali od acetali ciclici, in presenza di acido bromidrico od iodidrico acquosi, utilizzati come catalizzatori e solventi di reazione.

Sorprendentemente, operando in HBr o HI acquosi è possibile controllare a piacere il rapporto epimerico al C-22, ottenendo in alte rese sia miscele arricchite in epimero R, che miscele contenenti gli epimeri R ed S in quantità circa uguali.

Problema tecnico

Dal punto di vista dell'attività farmacologica è di indubbia importanza disporre di processi di preparazione di budesonide e dei glucocorticoidi ad attività antiinfiammatoria ad essa strutturalmente correlati che portino prevalentemente all'ottenimento dell'epimero R, farmacologicamente più attivo.

Tuttavia, da un punto di vista pratico è utile disporre di processi di sintesi che consentano di controllare a piacere il rapporto epimerico, in modo da poter sintetizzare con elevate rese e con metodi industriali anche miscele con rapporti epimerici R/S compresi fra 60/40 e 50/50. Nel caso della budesonide infatti, queste ultime miscele rivestono notevole interesse dal punto di vista commerciale, in quanto sono quelle per cui in vari paesi è stata ottenuta ed è ancora in vigore la registrazione sanitaria.

Tecnica anteriore

GB 1.429.922 descrive la sintesi della budesonide e suoi analoghi

strutturali per trattamento dei corrispondenti 16 α ,17 α dioli di 11 β ,21-diidrossi-pregna-1,4-diene-3,20-dioni con aldeidi, in diossano, in presenza di acido perclorico. Tale metodo fornisce miscele di epimeri al C-22, la cui separazione è difficile e può essere ottenuta mediante tecniche poco pratiche dal punto di vista industriale, quale la cromatografia ad esclusione molecolare, descritta in USP 3.928.326.

La chetalizzazione in diossano ed acido perclorico non permette di controllare il rapporto fra gli epimeri R ed S, che varia di poco anche cambiando la temperatura di reazione, ed è inoltre funzione del substrato utilizzato. Infatti, come evidenziato dai dati comparativi della Richiedente riportati più avanti nel presente testo, per ottenere miscele di epimeri 22-R e 22-S in quantità circa uguali è necessaria la presenza sul nucleo pregnanico di un gruppo idrossilico libero sia nella posizione 11 β che nella posizione 21. In assenza di uno solo di tali gruppi idrossilici liberi si ottengono miscele di acetali epimeri in cui prevale il diastereoisomero S, meno attivo farmacologicamente.

WO 91/04984 descrive la preparazione di budesonide come miscela di epimeri 22-R : 22-S in rapporto circa 1:1, per trattamento di 16- α -idrossi-prednisolone con butirraldeide, in acetonitrile, in presenza di acido p-toluensolfonico.

EP-A-164636 descrive la preparazione di budesonide e di 16,17 acetali pregnanici strutturalmente correlati in forma di miscela

in cui prevale l'epimero R, per transchetalizzazione con butanale in HF acquoso dei corrispondenti 16- α ,17 α acetoni (o 16,17-dioli) del 16- α -idrossiprednisolone.

L'uso dell'HF, che è notevolmente corrosivo, presenta l'inconveniente di richiedere apparecchiature speciali, con aggravio dei costi industriali di produzione, ed inoltre non si presta all'ottenimento di miscele di epimeri 22-R e 22-S in quantità circa uguali, in quanto non consente di ottenere al tempo stesso conversione completa negli acetali desiderati, fermandosi al rapporto epimerico R/S desiderato. Infatti, come mostrato dagli Esempi 1 e 3 di EP-A-164.636, operando in HF acquoso si ottengono gli epimeri 22-R e 22-S in quantità circa uguali solo a temperature estremamente basse (circa -78°C), praticamente impossibili da ottenere in impianti industriali, alle quali anche dopo tempi di reazione prolungati si riscontrano elevate quantità (circa 40%) di prodotto di partenza non reagito. La conversione del 16,17-acetonide non reagito nell'acetale desiderato richiede l'uso di temperature più elevate (circa $-10^{\circ}/0^{\circ}\text{C}$), alle quali però si isolano miscele fortemente arricchite nell'epimero R (circa 90%), senza poter ottenere miscele 22R/22S in rapporti da 60/40 a 50/50. Inconvenienti analoghi si riscontrano operando in HCl acquoso, in cui inoltre la reazione si ottiene il prodotto in forma meno pura.

EP-A-262.108 descrive un metodo per controllare la distribuzione epimerica di 11 β -OH 16,17-acetali di derivati pregnanici, per

reazione dei corrispondenti 16,17-dioli o 16,17-acetonidi con composti carbonilici in presenza di catalizzatori acidi, preferibilmente acido perclorico, in solvente idrocarburico o idrocarburico alogenato, quale cloroformio o cloruro di metilene, (solventi piuttosto tossici di cui è preferibile evitare o limitare l'uso), eventualmente in presenza di dimetilformamide o dimetilsolfossido come regolatori della distribuzione epimerica, (solventi quest'ultimi difficili da allontanare dal prodotto finito per l'elevato punto di ebollizione).

EP-A-261.208 descrive inoltre un metodo per ottenere prevalentemente l'epimero 22-R, per trattamento di 16,17-dioli od acetonidi con aldeidi in un solvente idrocarburico, in presenza di acido perclorico e di elevate quantità (circa 20 volte in peso rispetto al substrato organico) di materiale granulare (es. sabbia o ceramica) in forma finemente suddivisa.

In ogni caso, la formazione di acetali secondo EP-A-261.208 è sempre condotta in solvente organico.

I metodi per la preparazione di budesonide e dei suoi analoghi strutturali sopra ricordati sono basati sulla acetalizzazione di 16,17-dioli o transchetalizzazione di 16,17-acetonidi dotati di un gruppo idrossilico libero in posizione 11 β .

EP-A-508.900 descrive la preparazione di budesonide per transchetalizzazione con butanale in solvente alogenato, in presenza di acido perclorico, del 16,17-acetonide dell'11 β -formilossi o 9-alo-11 β -formilossi derivato del 21-acetossi-16-

alpha,17- α -diidrossi-pregna-1,4-diene-3,20-dione, seguito da solvolisi alcalina del gruppo formile. Si ottiene prevalentemente l'epimero R.

GB 1.469.575 descrive la preparazione di acetali o chetali di derivati 16,17 diidrossi pregnanici, per trattamento con aldeidi o chetoni dei corrispondenti 9 β ,11 β -eossidi in acidi alogenidrici acquosi, in particolare HF o HCl acquosi, a dare i corrispondenti 9-alo,11-idrossi 16,17 acetali. Tale documento non dà alcun insegnamento relativo al controllo epimerico in C-22 della budesonide o di acetali ad essa strutturalmente correlati.

E' pertanto sentita l'esigenza di trovare nuovi processi che consentano di controllare il rapporto fra gli epimeri 22 R e 22S della budesonide ed analoghi strutturali, superando gli inconvenienti dei metodi noti.

Sommario

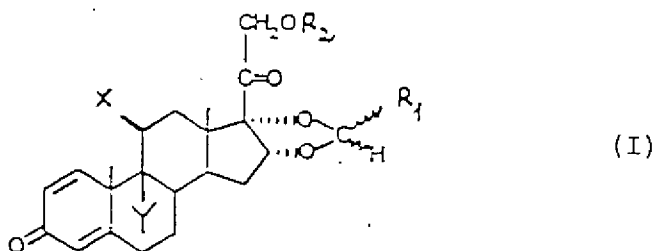
Ora la Richiedente ha sorprendentemente trovato che è possibile controllare a piacere il rapporto fra gli epimeri 22-R e 22-S della budesonide e di suoi analoghi strutturali conducendo la reazione di acetalizzazione in un acido alogenidrico acquoso scelto fra HBr ed HI, utilizzato come catalizzatore e solvente di reazione allo stesso tempo, ottenendo in alte rese e con elevata purezza chimica gli acetali di formula (I) più avanti riportata, nel rapporto epimerico 22R/22S desiderato.

Del tutto inaspettatamente, il presente procedimento permette di controllare detta distribuzione epimerica indipendentemente dal

tipo di substrato sottoposto ad acetalizzazione, ed in particolare dalla presenza di gruppi -OH liberi o protetti in posizione 11 β - e/o 21. che, come prima visto, rivestono notevole importanza al fine del controllo della distribuzione epimerica.

In particolare, la acetalizzazione o transacetalizzazione secondo il passaggio a) del presente processo permette del tutto sorprendentemente di controllare il rapporto fra gli epimeri R ed S al C-22 su una vasta gamma di substrati, indipendentemente dalla loro struttura, anche su derivati pregnanici aventi un doppio legame oppure una funzione epossidica fra le posizioni C-9 e C-11, che a conoscenza della Richiedente non sono mai stati utilizzati come substrati di acetalizzazione nella preparazione di budesonide e suoi analoghi, e che sono utilizzati vantaggiosamente per la loro stabilità chimica e disponibilità commerciale a costi contenuti.

La presente invenzione riguarda in particolare un processo per la preparazione con controllo della distribuzione epimerica al C-22 di acetali di formula (I)



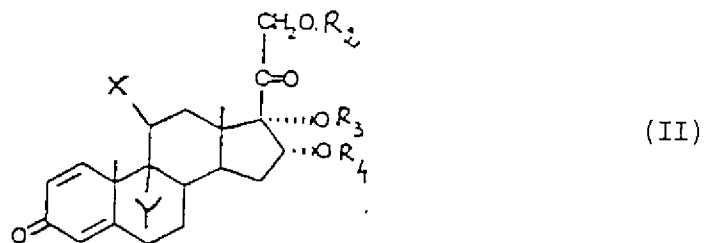
in cui R_1 è un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio;

R_2 è H, oppure un gruppo acilico -CO- Z_1 , in cui Z_1 è H o un

alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio.

X è β -OH e Y è H, comprendente i seguenti passaggi:

a) acetalizzazione con controllo della distribuzione epimerica al C-22, a partire da un composto di formula (II)



in cui R_2 ha il significato sopra visto,

R_3 ed R_4 possono essere entrambi H, oppure R_3 ed R_4 , presi insieme, possono essere :

$-C(R_5)(R_6)-$, dove R_5 ed R_6 , uguali o diversi fra loro, sono gruppi alchilici lineari o ramificati aventi da 1 a 12 atomi di carbonio; oppure R_3 ed R_4 , presi insieme, possono essere:

$-CH(R_1)-$, dove R_1 è un gruppo alchilico come sopra definito,

X ed Y possono avere uno dei significati A), B), C) o D) di seguito specificato:

A) X ed Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11;

B) X è β -OH ed Y è scelto fra H ed α -alogeno;

C) X è β -OR₇ ed Y è scelto fra H ed α -alogeno, dove R_7 è un acile $-CO-Z_2$ in cui Z_2 è H oppure alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio; oppure,

D) X ed Y, presi insieme, sono un gruppo $-O-$;

in cui si tratta detto composto di formula (II) con una aldeide

di formula R_1CHO , dove R_1 ha il significato sopra visto, in presenza di un acido alogenidrico acquoso scelto fra HBr ed HI, e:

- quando si utilizza il composto di formula (II) in cui X ed Y hanno il significato A), B) o C), si ottengono i corrispondenti acetali di formula (I) in cui X ed Y sono A), B) o C);

- oppure, quando si utilizza il composto di formula (II) in cui X ed Y hanno il significato D), si ottengono i corrispondenti acetali di formula (I) in cui X è $\beta-OH$ ed Y è α -alogeno, dove l'alogeno è Br oppure I a seconda che si utilizzi HBr o HI come acido alogenidrico;

b) quando nel passaggio a) si utilizza il composto (II) in cui X ed Y hanno il significato A), si trattano i corrispondenti acetali di formula (I) così ottenuti (in cui X ed Y, presi insieme, rappresentano un legame addizionale fra C-9 e C-11) con un agente alogenante, in ambiente acido, in presenza di un agente idrossilante, ottenendo i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è α -alogeno ed X è $\beta-OH$, oppure con un agente alogenante in presenza di un agente acilossilante, a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è α -alogeno ed X è $\beta-OR_7$, definito come sopra;

c) quando dal passaggio a) o b) prima illustrati si ottengono gli acetali di formula (I) in cui X è $\beta-OH$ o $\beta-OR_7$ ed Y è alogeno come sopra definiti, si trattano gli acetali di formula (I) in cui X è $\beta-OH$ o $\beta-OR_7$ ed Y è alogeno con un agente dealogenante, a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è H;

d) quando dai passaggi a), b) o c) si ottengono gli acetali di formula (I) o (II) in cui R_2 , R_7 o entrambi sono gruppi acilici come sopra definiti, e gli altri sostituenti sono come sopra definiti, e si vogliono ottenere i corrispondenti composti di formula (I) o (II) in cui R_2 e R_7 sono H, si effettua la rimozione del gruppo acilico, preferibilmente mediante solvolisi alcalina.

Costituiscono inoltre oggetto della presente invenzione gli acetali di formula (I) in cui R_1 è un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio; R_2 è H, oppure un gruppo acilico $-CO-Z_1$, in cui Z_1 è H o un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio, ed X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11 ed il processo per la loro preparazione, secondo il passaggio a) prima visto.

Descrizione dettagliata

Nella formula (I) le linee ondulate fra C-22 ed i gruppi H e R_1 ad esso legati indicano che tali gruppi possono essere sopra o sotto il piano del foglio, e rappresentano quindi l'esistenza di possibili epimeri al C-22.

Secondo una forma particolare di realizzazione della presente invenzione, il presente procedimento consente di ottenere i composti di formula (I) come miscele in rapporti 22R/22S compresi fra 60/40 e 50/50. Secondo un'altra forma di realizzazione, esso consente anche di ottenere miscele in cui prevale ulteriormente l'isomero R (cioè con rapporti 22R/22S maggiori di 60/40).

La Richiedente ha trovato che nelle condizioni di acetalizzazione o transchetalizzazione in HBr o HI secondo la presente invenzione a tempi brevi si formano in genere miscele di epimeri 22R e 22S, in cui prevale l'epimero S, che poi isomerizza ad epimero R con velocità controllata. Questo consente di monitorare la miscela di reazione e di fermarla quando è raggiunto il rapporto epimerico desiderato, ottenendo al tempo stesso conversione completa del substrato ed elevate rese del 16,17-acetale desiderato, in condizioni di temperatura adatte a processi industriali. L'andamento della reazione in HBr ed HI acquosi è sorprendentemente diverso rispetto alla transchetalizzazione in HF acquoso, in cui alle temperature che consentono la conversione completa del substrato in 16,17 acetale, si ottiene prevalentemente l'epimero 22-R (rapporti 22R/22S \geq 80/20), non potendosi di fatto isolare data l'elevata epimerizzazione da S ad R miscele con rapporti 22R/22S uguali o inferiori a 60/40.

Un ulteriore vantaggio dell'uso dell'HBr acquoso, che lo differenzia ad esempio dall'HCl acquoso, risiede nel suo elevato potere solvente, che consente di condurre la acetalizzazione in fase omogenea, controllando quindi in modo più affidabile su scala industriale il procedere della epimerizzazione al C-22.

La Richiedente ha inoltre inaspettatamente trovato che il rapporto fra epimeri al C-22 conseguito in fase di acetalizzazione in HBr o HI è sostanzialmente mantenuto nei successivi passaggi b), c) o d), risultando in genere

incrementato di circa 2-5 punti in favore dell'epimero R (presumibilmente anche in seguito ad isolamento degli intermedi di reazione per precipitazione, ad esempio in ambiente acquoso).

Il processo secondo la presente invenzione si presta in particolare all'ottenimento della budesonide [acetale di formula (I) in cui R_1 è $-(CH_2)_2CH_3$, X è $\beta-OH$, Y è H e R_2 è H].

I gruppi alchilici R_1 , R_5 , R_6 e Z_2 hanno preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio, e più preferibilmente sono CH_3 .

Quando Z_1 e Z_2 sono gruppi alchilici, hanno preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio.

Quando R_2 e R_7 sono gruppi acilici, possono essere in particolare formile, acetile, propionile o butirrilico. Più preferibilmente, R_2 è un gruppo $-COCH_3$ ($Z_1 = CH_3$), ed R_7 è un gruppo acetile ($Z_2=CH_3$) oppure formile ($Z_2=H$).

Quando Y è alogeno, è preferibilmente Cl, Br o I, più preferibilmente Br.

Secondo forme tipiche di realizzazione del presente processo, il passaggio a) è una acetalizzazione condotta sui 16 α ,17 α dioli [composti di formula (II), in cui $R_3=R_4=H$], o una transchetalizzazione (detta anche transacetalizzazione) condotta sui 16,17-acetonidi [composti di formula (II) in cui R_3 e R_4 , presi insieme, sono $-C(CH_3)_2-$].

Nelle condizioni di acetalizzazione secondo il presente processo, è possibile anche convertire gli epimeri 22-S dell'acetale di formula (I) nei corrispondenti epimeri 22-R. Ad esempio,

sottoponendo una miscela di epimeri della budesonide in cui prevale l'epimero S alle condizioni di acetalizzazione indicate nel passaggio a) è possibile preparare le miscele 22-R/22-S con rapporti uguali o maggiori a 50/50, fermando la sua conversione al rapporto 22R/22S desiderato.

Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, il passaggio a) è effettuato sui composti di formula (II) aventi un doppio legame in posizione 9,11 [composti di formula (II) in cui X ed Y presi insieme rappresentano un legame addizionale fra C-9 e C-11, R_2 , R_3 ed R_4 essendo definiti come sopra], ottenendo i corrispondenti acetali di formula (I), in cui X ed Y presi insieme rappresentano un legame addizionale fra C-9 e C-11, R_1 ed R_2 essendo definiti come sopra.

Successivamente, si introducono mediante il passaggio b) l'alogeno in posizione 9a, preferibilmente Cl o Br, più preferibilmente Br, e si introduce tipicamente in posizione 11 β l'idrossile, o alternativamente un acilossile (ad esempio il gruppo formilossi), a dare rispettivamente l'acetale-aloidrina di formula (I) in cui Y è α -alogeno e X è rispettivamente β -OH o β -OR₇, dove X è tipicamente β -OH, e quando X è β -OR₇, R₇ è preferibilmente formilossi (-OCO-H).

Secondo un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, si utilizzano come substrati per il passaggio a) i composti di formula (II) in cui X è β -OH o β -OR₇ ed Y è α -alogeno, dove l'alogeno è preferibilmente Br, R_2 , R_3 ed R_4

essendo definiti come sopra, a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui X è β -OH o β -OR₇, dove R₇ è definito come sopra, ed Y è α -alogeno, preferibilmente Br, R₁ ed R₂ essendo definiti come sopra.

Si possono inoltre utilizzare i 9 β ,11 β -epossidi [composti di formula (II) in cui X ed Y presi insieme sono -O-, R₂, R₃ ed R₄ hanno il significato sopra visto], che nelle presenti condizioni di acetalizzazione o transchetalizzazione portano danno le 9,11 aloidrine corrispondenti [acetali di formula (I) in cui X è β -OH ed Y è α -alogeno, dove R₁ ed R₂ hanno il significato sopra visto e l'alogeno è Br o I a seconda che il passaggio a) sia effettuato rispettivamente in HBr o in HI].

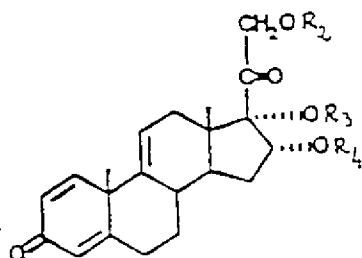
Gli acetali di formula (I) alogenati in posizione 9- α ottenuti dalle aloidrine (II) o dagli epossidi (II) sopra citati, tramite il passaggio a) o passaggio b) come sopra illustrato, vengono quindi sottoposti al passaggio c) di dealogenazione, per dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è H (in cui R₁, R₂, R₇ sono definiti come sopra e X è β -OH o β -OR₇).

Secondo un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, il passaggio a) è effettuato sui composti di formula (II) in cui X è β -OH oppure β -OR₇ ed Y è H, gli altri sostituenti essendo definiti come sopra, ottenendo direttamente gli acetali di formula (I) in cui X è β -OH o β -OR₇ ed Y è H, R₁ ed R₂ essendo definiti come sopra.

Qualora siano presenti funzioni esteree e si vogliano ottenere

gli acetali di formula (I) in cui R_2 e R_7 sono H, si effettua un passaggio d) di solvolisi alcalina, che può essere effettuata in una qualunque fase del processo, ma è preferibilmente effettuata come ultimo passaggio sugli acetali di formula (I) in cui R_2 , R_7 o entrambi sono acile come sopra definito ed Y è H, provenienti dal passaggio c) di dealogenazione.

Secondo una forma di realizzazione ulteriormente preferita della presente invenzione, il presente processo è realizzato a partire dai composti di formula (II) in cui X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11, rappresentati dalla formula (II)-A



(II)-A

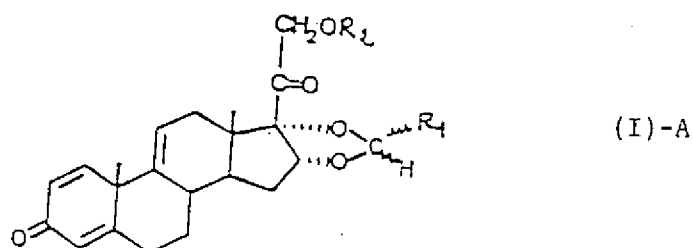
in cui R_2 è definito come sopra, preferibilmente in forma di 16,17-dioli [$R_3=R_4=H$] o di 16,17-acetonidi [R_3 ed R_4 presi insieme sono un gruppo $-C(CH_3)_2-$].

I composti di formula (II)-A in cui R_3 ed R_4 sono H sono noti dai brevetti US 299843 e US 3047468 o possono essere preparati con i metodi ivi descritti. I corrispondenti acetonidi possono essere preparati dai 16,17-dioli con tecniche convenzionali, ad esempio per trattamento con acetone in ambiente acido. Alcuni composti di formula (II)-A, fra cui quelli cui R_2 è H o acetile, come pure i corrispondenti 16,17-acetonidi, sono commercialmente disponibili,

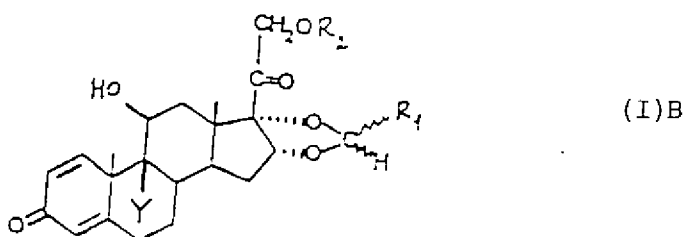
venduti dalla UPJOHN.

I composti di formula (II-A) sono quindi convertiti negli acetali di formula (I) in cui X è β -OH ed Y è H, preferibilmente effettuando i passaggi a), b), c) e d) in sequenza.

Dalla acetalizzazione dei composti (II-A) si ottengono i corrispondenti acetali di formula (I)-A



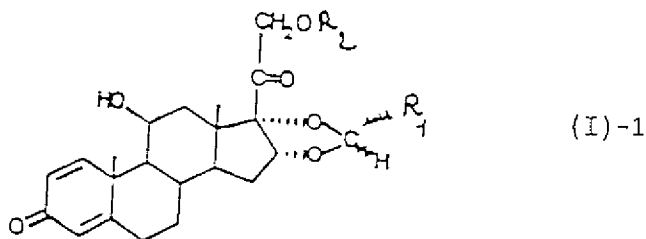
in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, che sono quindi sottoposti al passaggio b), che è preferibilmente una alodrossilazione, preferibilmente condotta per trattamento con un agente clorurante o bromurante, più preferibilmente un agente bromurante, in presenza di un agente idrossilante, quale l'acqua, a dare le aloidrine (I)-B



in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, e Y è α -alogeno, preferibilmente Cl o Br, più preferibilmente Br.

Gli acetali-aloidrine di formula (I)-B sono quindi sottoposti a dealogenazione, secondo il metodo indicato nel passaggio c),

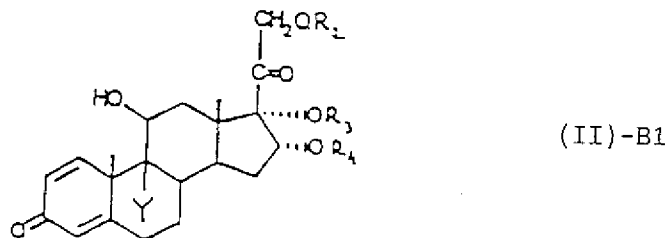
fornendo gli acetali di formula (I)-1



in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto.

Quando R_2 è un gruppo acile, e si vogliono ottenere gli acetali di formula (I)-1 in cui R_2 è H, si effettua tipicamente una solvolisi alcalina, che è preferibilmente effettuata come passaggio finale di sintesi, sull'acetale (I)-1 in cui R_2 è acile proveniente dal passaggio c).

Secondo una altra forma di realizzazione tipica della presente invenzione, si utilizzano come substrati di acetalizzazione i composti di formula (II) in cui X è β OH ed Y è α -alogeno, rappresentate dalla formula (II)-B1



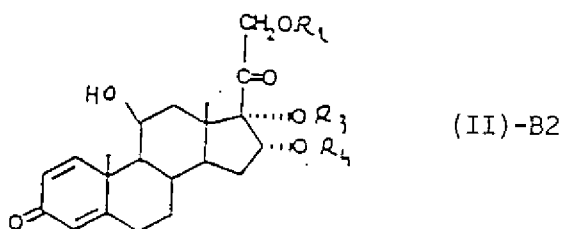
in cui R_2 è definito come sopra, e Y è alogeno, ad esempio Cl o Br, preferibilmente Br, preferibilmente utilizzati come 16,17-dioli [$R_3=R_4=H$] o come 16,17-acetonidi [R_3 ed R_4 presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$].

Vari composti di formula (II)-B1 sono composti noti, o possono essere comunque preparati con metodi convenzionali. In

particolare le aloidrine di formula (II)-B1 in cui Y è αBr sono commercialmente disponibili.

Sottoposte al passaggio a), le aloidrine (II)-B1 danno i corrispondenti acetali di formula (I)-B sopra riportati, in cui R₁ ed R₂ hanno il significato sopra visto, e Y è Cl o Br, preferibilmente Br, che sono quindi sottoposti al passaggio c) di dealogenazione, fornendo gli acetali di formula (I)-1 sopra definiti, che se richiesto sono sottoposti al passaggio d) di solvolisi alcalina per convertire gli acetali di formula (I)-1 in cui R₂ è acile come sopra definito nei corrispondenti acetali (I)-1 in cui R₂ è H.

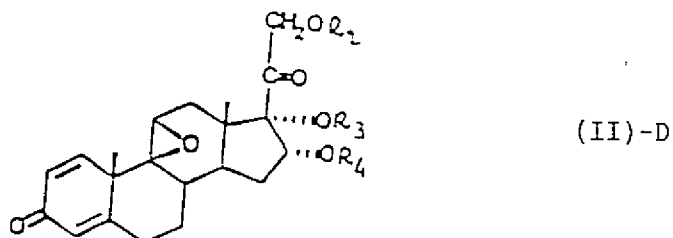
Secondo una ulteriore forma di realizzazione della presente invenzione, si effettua il passaggio a) di acetalizzazione sul composto di formula (II) in cui X è β-OH ed Y è H, indicato di seguito con la formula (II)-B2:



in cui R₂ è H o acile -COZ₁, dove Z₁ è definito come sopra, preferibilmente in forma di 16,17-dioli [R₃=R₄=H] o di 16,17-acetonidi [R₃ ed R₄ presi insieme sono un gruppo -C(CH₃)₂-].

Anche in questo caso, la sintesi può essere completata dalla solvolisi alcalina quando R₂ è acile, preferibilmente effettuata come passaggio finale sugli acetali di formula (I) in cui Y è H.

Secondo un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, si sottopongono ad acetalizzazione secondo il passaggio a) i $9\beta,11\beta$ -epossidi di formula (II) in cui X ed Y presi insieme sono -O-, rappresentati dalla formula (II)-D



in cui R_1 e R_2 sono definiti come sopra, preferibilmente in forma di 16,17-dioli [$R_3=R_4=H$] o di 16,17-acetonidi [R_3 ed R_4 presi insieme sono un gruppo $-C(CH_3)_2-$].

Vari 9,11 epossidi di formula (I) sono composti noti, o comunque sono ottenuti secondo tecniche convenzionali. In particolare, gli epossidi di formula (II)-D in cui R_2 è H o acetile, $R_3=R_4=H$ oppure R_3 ed R_4 insieme sono $-C-(CH_3)_2-$ sono prodotti commerciali.

Dopo acetalizzazione secondo il passaggio a) dei composti (II)-D si ottengono le corrispondenti aloidrine di formula (I)-B sopra viste, in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, e Y è Br o I a seconda dell'acido alogenidrico utilizzato nel passaggio a), che sono quindi sottoposte a dealogenazione secondo il passaggio c), fornendo i corrispondenti acetali di formula (I)-1 sopra visti. Se richiesto si effettua quindi un passaggio di solvolisi alcalina, preferibilmente come passaggio finale di sintesi per convertire gli acetali di formula (I)-1 in cui R_2 è

acile provenienti dal passaggio c) nei corrispondenti acetali (I)-1 in cui R_2 è H.

Secondo una forma di realizzazione tipica della presente invenzione, il passaggio a) è effettuato facendo reagire i substrati di formula (II) (es. 16 α , 17 α dioli od acetonidi) con l'aldeide di formula $R_1\text{CHO}$, preferibilmente in rapporti molari compresi fra 1:1 e 1:5, più preferibilmente compresi fra 1:3 e 1:4, espressi come moli di aldeide rispetto alle moli di substrato di formula (II).

L'acido alogenidrico acquoso ha una concentrazione compresa fra il 20% circa ed il 70% circa peso/peso di acido in acqua. Si utilizza preferibilmente HBr acquoso con concentrazione del 48-62% circa, tipicamente del 48% circa, o HI acquoso con concentrazione del 56-67% circa, tipicamente del 55-57% circa, corrispondenti ai prodotti commercialmente disponibili (% in peso/peso di acido in acqua).

Preferibilmente, il passaggio a) è effettuato a temperature comprese fra circa -10°C e $+30^\circ\text{C}$, più preferibilmente fra -2°C e $+2^\circ\text{C}$ circa.

Preferibilmente, il passaggio a) è effettuato utilizzando da 1 a 20 parti in volume, più preferibilmente circa 10 parti in volume di HBr o di HI acquosi per parte in peso di composto di formula (II); inoltre, la quantità di acqua presente nell'ambiente di acetalizzazione varia tipicamente da 1 a 10 parti in volume per parti in peso di substrato, preferibilmente da 5 a 8.

Nel presente testo le parti in volume per parti in peso sono espresse come millilitri per grammi, o corrispondenti multipli.

In condizioni tipiche di realizzazione della presente invenzione, si conduce il passaggio a) in solo acido alogenidrico acquoso come solvente di reazione. Eventualmente, si può aggiungere un co-solvente miscibile con acqua (ad esempio tetraidrofurano), in genere nella quantità minima richiesta per solubilizzare il substrato ed ottenere una miscela di reazione in fase omogenea. A tale scopo, il co-solvente è aggiunto in quantità minoritaria rispetto all'acido alogenidrico acquoso, ad esempio inferiore o uguale al 20% in volume rispetto all'acido acquoso.

In genere, dal passaggio a) si ottengono ottenere gli acetali di formula (I) con un rapporto fra epimeri 22-R/22-S compreso circa fra 60/40 e 50/50, operando con tempi di reazione di circa 0,5-6 ore, ad esempio da 2 a 6 ore, e miscele di epimeri con rapporti 22-R/22S superiori a 60/40, tipicamente compresi fra 60/40 e 90/10, operando con tempi di reazione generalmente >10 ore.

A conversione completa del substrato di formula (II) nell'acetale, è possibile rallentare fortemente il procedere della formazione dell'epimero R diluendo la miscela di reazione con acqua, ad esempio con circa da 1 a 6 parti in volume di acqua per parte in peso di substrato.

Gli acetali di formula (I) sono tipicamente isolati dalla miscela di reazione per precipitazione, diluendo la miscela di reazione circa 1:10 volume/volume con acqua, a freddo (circa 0-/+5°C).

Il passaggio b) è ad esempio effettuato fra -10°C e $+20^{\circ}\text{C}$.

L'agente alogenante del presente passaggio b) è preferibilmente un'agente clorurante o bromurante, più preferibilmente bromurante, ad esempio una N-cloro o N-bromo amide, ftalimide o succinimide, o una N,N-dicloro- o N,N-dibromo dimetilidantoina, tipicamente una dibromodimetilidantoina.

Il passaggio b) è preferibilmente effettuato in ambiente acido, tipicamente in presenza di un acido forte, quale acido perclorico, acido fluoborico.

Il passaggio b) dell'invenzione è convenientemente effettuato in presenza di un co-solvente, quale diossano o dimetilsolfossido.

Preferibilmente, il passaggio b) è una alo-idrossilazione, effettuata con un agente alogenante, in presenza di un agente idrossilante, tipicamente acqua, fornendo le aloidrine-acetali di formula (I) in cui X è $\beta\text{-OH}$ ed Y è $\alpha\text{-alogeno}$.

Ad esempio, la alo-idrossilazione secondo il passaggio b) dell'invenzione può essere effettuata con un agente alogenante ed idrossilante quale HClO o HBrO , oppure con precursori, ad esempio Br_2 o Cl_2 in presenza di acqua, più tipicamente con dibromodimetilidantoina ed acqua, in presenza di un acido forte.

In condizioni tipiche la alo-idrossilazione b) della presente invenzione è effettuata con dibromodimetilidantoina, in presenza di acido perclorico, in diossano/acqua, ad una temperatura tipicamente compresa fra -10°C e $+20^{\circ}\text{C}$.

Alternativamente, si può effettuare una alo-acilossilazione

trattando l'acetale di formula (I) in cui X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11 con un agente alogenante, in presenza di un agente di acilossilazione, in particolare di formilossilazione, in ambiente anidro ed acido, ottenendo i composti di formula (I) in cui X è β -OR₇ dove R₇ è acile definito come sopra. In particolare, si può introdurre in posizione 11 la funzione formilossi [X= β -OR₇, dove R₇ è -H] effettuando il passaggio b) con un agente alogenante, ad esempio N-alogeno ammidi, succinimmidi o dimetilidantoini, in ambiente anidro in presenza di un agente di formilossilazione quale dimetilformammide, o acido formico. Ad esempio, si può utilizzare dibromodimetilidantoina in dimetilformammide, in presenza di acido perclorico, a temperature fra -10°C e +20°C. Gli intermedi ottenuti dal passaggio b) sono tipicamente isolati per aggiunta di acqua alla miscela di reazione.

Il passaggio c) è tipicamente effettuato a circa 50°C-70°C.

L'agente dealogenante è tipicamente un idruro di organostagno, quale l'idruro di tributilstagno, utilizzato tipicamente in presenza di un iniziatore di reazione radicalica, quale l'azobisisobutirronitrile o il perossido di benzoile, operando in genere in un solvente eterico (quale etere isopropilico, etere etilico, tetraidrofurano), o in acetato di etile, acetonitrile, o in solvente aromatico (quale il toluene), o polare aprotico, quale dimetilformammide.

Secondo una forma di realizzazione tipica della presente

invenzione, si utilizza idruro di tributilstagno, in presenza di azobisisobutirronitrile, operando ad esempio in etere isopropilico, preferibilmente fra 48°C e 69°C.

La dealogenazione può essere effettuata anche ad esempio con stagno (0), o piombo (0), o sale di stagno (II) o di piombo (II), in presenza di un donatore di idrogeno (quale un tiolo, ad esempio etantiolo, propan-1,3-tiolo, butan tiolo, acido mercaptoacetico, acido 3-mercaptopropionico, acido idrofosforoso), e di uno dei suddetti iniziatori radicalici, in presenza dei solventi sopra citati. Si possono inoltre utilizzare derivati del cromo (II), quali carbossilati (acetati o stearati, in presenza di uno dei suddetti donatori di idrogeno e in solventi polari quali dimetilformammide, dimetilsolfossido, o dimetilacetamide, oppure tris(trimetilsili)silano in presenza di uno dei suddetti iniziatori di reazioni radicaliche.

La solvolisi alcalina è preferibilmente una alcoolisi effettuata per trattamento con un idrossido alcalino, quale idrossido di sodio o di potassio, in quantità catalitica, in un solvente alcoolico, quale metanolo o etanolo, eventualmente in presenza di un co-solvente organico, quale cloruro di metilene, cloroformio, diossano, tetraidrofurano, acetato di etile, preferibilmente cloruro di metilene, a temperature tipicamente comprese fra -10°C e +10°C. In alternativa, la solvolisi alcalina può anche essere una idrolisi alcalina, effettuata per trattamento con idrossidi alcalini o alcalino-terrosi, in quantità almeno stechiometrica,

in ambiente acquoso, in presenza di co-solventi quali quelli sopra menzionati per la alcoolisi, a temperature ad esempio comprese fra -10°C e $+10^{\circ}\text{C}$.

Vengono di seguito riportati alcuni esempi, allo scopo di voler illustrare senza peraltro voler limitare la presente invenzione.

PROVA COMPARATIVA 1 : Acetalizzazione con butirraldeide in diossano/ HClO_4 del composto di formula (II) in cui $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$, X ed Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11 (substrato 1) :.

20 grammi di substrato 1 sono addizionati, sotto agitazione, ad una miscela costituita da 200 ml di diossano e da 10 ml di butirraldeide. A temperatura ambiente (circa $+20$ $++25^{\circ}\text{C}$) e sotto azoto si aggiungono 2 ml di acido perclorico al 70% in acido acetico anidro. Dopo aver lasciato reagire 3 ore alla temperatura sopra indicata, si versa la massa di reazione in 2000 ml di acqua, precedentemente raffreddata a circa 5°C . Si ottiene una sospensione che viene filtrata sotto vuoto; il solido isolato viene lavato con acqua fino a neutralità. Si essicca sotto vuoto a temperatura ambiente fino a peso costante. Si ottengono 20 grammi di derivato di formula I in cui X e Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11; $\text{R}_1 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ e R_2 è H], avente un rapporto 22R/22S = 40/60.

PROVA COMPARATIVA 2 - Acetalizzazione con butirraldeide in diossano/ HClO_4 del composto di formula (II) in cui X è $\beta\text{-OH}$, Y è $\alpha\text{-Br}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ e R_2 è $-\text{COCH}_3$ (substrato 2).

Si trattano 20 grammi di substrato 2 come descritto nella Prova Comparativa 1, ottenendo 20 grammi di prodotto di formula II in cui X è β -OH, Y è α -Br, $R_1 = -(CH_2)_2CH_3$ e R_2 è $-COCH_3$, con un rapporto 22 R/ 22S = 34/66.

PROVA COMPARATIVA 3 - Acetalizzazione con butirraldeide in diossano/ $HClO_4$.

Si trattano come descritto nella Prova Comparativa 1 i seguenti 16, α -17 α -dioli di formula (II) in cui $R_3=R_4=H$, e in cui:

- X e Y, presi insieme, sono -O-. R_2 è H (substrato 3);
- X è β -OH; Y è α -Br; R_2 è H (substrato 4);
- X è β -OH; Y è H, R_2 è H (substrato 5).

In Tabella 1 sono riportati i rapporti 22-R/22-S degli acetali di formula (I) ottenuti dalle Prove Comparative 1-3:

TABELLA 1

Substrato	Posizione 9,11	Posizione 21	Acetale 22R : 22S
1	delta 9,11	$R_2 = H$	40 : 60
2	11 β -OH; 9 α -Br	$R_2 = COCH_3$	34 : 66
3	9,11 epossido	$R_2 = H$	16,5 : 73,5
4	11 β -OH; 9 α Br	$R_2 = H$	56,5 : 43,5
5	11 β -OH; Y=H	$R_2 = H$	50 : 50

ESEMPIO 1 - Preparazione di budesonide dal composto di formula (II) in cui R_2 è H, $R_3=R_4=H$, X ed Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11 (substrato 1).

a) Acetalizzazione - Si aggiungono 20 grammi di substrato 1 ad

una miscela costituita da 200 ml di acido bromidrico acquoso al 48% e da 20 ml di butirraldeide (20 ml), preraffreddata a 0°C e tenuta sotto agitazione. Immediatamente a fine aggiunta del substrato 1, si preleva un campione della massa di reazione e si determina (mediante HPLC) il rapporto fra gli epimeri al C-22, che risulta essere R/S = 30/70. Si lascia reagire a circa 2°C per 45 minuti, si scarica la massa di reazione in 2000 ml di acqua preraffreddata a 5°C, si filtra sotto vuoto la sospensione ottenuta, e si lava il solido così isolato con acqua fino a neutralità. Si essicca sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 20 grammi di composto 6 [derivato di formula (I) in cui X e Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11; $R_1 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ e R_2 è H], avente un rapporto R/S = 51/49.

b) Idrossi-bromurazione - Si tratta l'intermedio 6 ottenuto dal passaggio precedente con dibromodimetilidantoina, in diossano/acqua, in presenza di acido perclorico al 70%, a 15°C. Dopo 30', la miscela di reazione è tamponata con sodio solfito e versata in 1000 ml di H₂O. Si isolano circa 23 grammi di intermedio 7 [derivato di formula (I) in cui $R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, R_2 è H, X è β-OH ed Y è α-Br].

c) Debromurazione- Si tratta l'intermedio 7 ottenuto dal passaggio precedente con tri-butilstagno idruro, in etere isopropilico, in presenza di azobisisobutirronitrile (AIBN), a 60°C. Dopo 5 ore, la miscela di reazione è concentrata sotto vuoto a piccolo volume. Si ottiene budesonide come miscela di

epimeri 22 R/S = 53/47.

ESEMPIO 2 - Preparazione di budesonide a partire dal composto di formula (II) in cui X e Y, presi insieme, sono -O-, $R_3=R_4=H$ e R_2 è H (substrato 3).

a) Acetalizzazione - Si effettua la acetalizzazione come descritto nell'Esempio 1 a) a partire da 20 grammi di substrato 3. Si fa un prelievo e si riscontra che il rapporto HPLC fra gli epimeri al C-22 è 37/68. Si prosegue la reazione a 0°C per circa 60 minuti. Si lavora come descritto nell'Esempio 1 a), ottenendo dopo essiccamento a peso costante 24 grammi di bromidrina 7 [derivato di formula (I) in cui $R_1=(CH_2)_2CH_3$, R_2 è H, X è $\beta-OH$ ed Y è $\alpha-Br$], con un rapporto 22 R/ 22S = 50,5/49,5.

c) Debromurazione- Si tratta l'intermedio 7 come descritto nella fase c) dell'Esempio 1, ottenendo budesonide come miscela di epimeri R/S=52,5/47,5.

ESEMPIO 3 - Preparazione di budesonide dal composto di formula (II) in cui X è $\beta-OH$; Y è $\alpha-Br$; R_2 è $-COCH_3$ e $R_3=R_4=H$ e (substrato 2).

a) La acetalizzazione è effettuata come descritto nell'Esempio 1 a) a partire da 20 grammi di substrato 2, aggiungendo all'HBr acquoso e alla butirraldeide 40 ml di tetraidrofurano. A fine aggiunta del substrato 2, il rapporto HPLC fra gli epimeri R/S al C-22 è pari a R/S= 50/50 (dopo circa 120 minuti a 2°C circa). Si lavora come descritto nell'Esempio 1, e dopo essiccamento a peso costante del prodotto così ottenuto si ottengono 20,5 grammi di

intermedio 8 [prodotto di formula (I) in cui X è β -OH, Y è α -Br, $R_1 = -(CH_2)_2CH_3$ e R_2 è $-COCH_3$], con un rapporto R/S = 49,5/50,5.

c) Debromurazione- Si effettua la debromurazione dell'intermedio 8 come descritto nella fase c) dell'Esempio 1, ottenendo l'intermedio 9 [prodotto di formula II in cui X è β -OH, Y è H, $R_1 = -(CH_2)_2CH_3$ e R_2 è $-COCH_3$].

d) Solvolisi alcalina- Si tratta l'intermedio 9 con sodio idrato acquoso al 30%, in metanolo/cloruro di metilene, a circa 5°C, isolando dopo 2 ore budesonide come miscela fra epimeri 22 R/S=55/45.

ESEMPIO 4 - Preparazione di budesonide dal derivato di formula (II) in cui X è β -OH; Y è α -Br; R_2 è $COCH_3$ e R_3 ed R_4 presi insieme sono $-C(CH_3)_2-$ (substrato 10).

a) La acetalizzazione è effettuata come descritto nell'Esempio 1 a), a partire da 20 grammi di substrato 10, sostituendo l'HBr con pari volume di HI acquoso al 55-57%. Dopo 150 minuti circa a +2°C circa, a transchetalizzazione completa (materiale di partenza inferiore a 0,25%) si lavora la miscela di reazione come descritto nell'Esempio 1 a), aggiungendo ai 2000 ml di acqua 5 grammi di sodio metabisolfito; si filtra la sospensione così ottenuta, si lava il solido ottenuto con acqua fino a neutralità, si essicca sotto vuoto a peso costante. Si ottengono 20 grammi di intermedio 7, con un rapporto 22R / 22S = 51/49.

c) La debromurazione dell'intermedio 7 è realizzata come

descritto nella fase c) dell'Esempio 1, quindi si effettua una solvolisi alcalina, come descritto nell'esempio successivo, ottenendo budesonide come miscela di epimeri R/S=53,5/46,5.

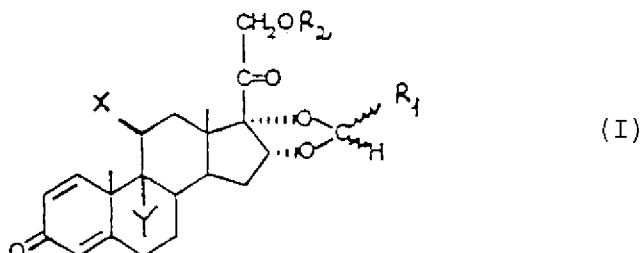
ESEMPIO 5 - Preparazione di budesonide da Desonide-21-acetato [derivato di formula (I) in cui X è β -OH, Y è H, R₂ è -COCH₃, R₃ ed R₄ presi insieme sono -C(CH₃)₂- (substrato 11)].

a) La acetalizzazione è effettuata come descritto nell'Esempio 4 a) a partire da 20 grammi di substrato 11. Dopo 180 minuti circa a 2°C circa (substrato 11 inferiore a 0,25%) si scarica la massa di reazione in 2000 ml di acqua preraffreddata a 5°C, contenente 5 grammi di sodio metabisolfito; si filtra la sospensione così ottenuta, si lava il solido ottenuto con acqua fino a neutralità. Il solido umido viene utilizzato nella fase successiva.

d) Solvolisi alcalina- Si tratta l'intermedio 12 ottenuto dal passaggio precedente con sodio idrato in metanolo/cloruro di metilene, come descritto nell'Esempio 3 d). Si ottiene budesonide come miscela di epimeri R/S=53,6/46,4.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione con controllo della distribuzione epimerica al C-22 di un acetale di formula (I)

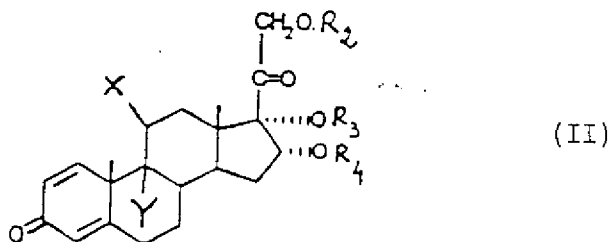


in cui R_1 è un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio;

R_2 è H, oppure un gruppo acilico $-CO-Z_1$, in cui Z_1 è H o un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio,

X è β -OH e Y è H, comprendente i seguenti passaggi:

a) acetalizzazione con controllo della distribuzione epimerica al C-22, a partire da un composto di formula (II)



in cui R_2 ha il significato sopra visto.

R_3 ed R_4 possono essere entrambi H, oppure R_3 ed R_4 , presi insieme, possono essere :

$-C(R_5)(R_6)-$, dove R_5 ed R_6 , uguali o diversi fra loro, sono gruppi alchilici lineari o ramificati aventi da 1 a 12 atomi di carbonio; oppure R_3 ed R_4 , presi insieme, possono essere:

$-CH(R_1)-$, dove R_1 è un gruppo alchilico come sopra definito,

X ed Y possono avere uno dei significati A), B), C) o D) di seguito specificato:

A) X ed Y, presi insieme, sono un legame addizionale fra C-9 e C-11;

B) X è β -OH ed Y è scelto fra H ed α -alogeno;

C) X è β -OR₇ ed Y è scelto fra H ed α -alogeno, dove R₇ è un acile -CO-Z₂ in cui Z₂ è H oppure alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio; oppure,

D) X ed Y, presi insieme, sono un gruppo -O-;

in cui detto composto di formula (II) è trattato con una aldeide di formula R₁CHO, dove R₁ ha il significato sopra visto, in presenza di un acido alogenidrico acquoso scelto fra HBr ed HI, ottenendo :

- quando si utilizza il composto di formula (II) in cui X ed Y hanno il significato A), B) o C), i corrispondenti acetali di formula (I) in cui X ed Y hanno il significato A), B) o C);

- oppure, quando si utilizza il composto di formula (II) in cui X ed Y hanno il significato D), i corrispondenti acetali di formula (I) in cui X è β -OH ed Y è α -alogeno, dove l'alogeno è Br oppure I a seconda che si utilizzzi HBr o HI come acido alogenidrico;

b) quando nel passaggio a) si utilizza il composto (II) in cui X ed Y hanno il significato A), si trattano gli acetali di formula (I) in cui X ed Y, presi insieme, rappresentano un legame addizionale fra C-9 e C-11 così ottenuti con un agente

alogenante, in ambiente acido, in presenza di un agente idrossilante a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è α -alogeno ed X è β -OH, o in presenza di un agente acilossilante, a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è α -alogeno ed X è β -OR₇, definito come sopra;

c) quando dal passaggio a) o b) prima illustrati si ottengono gli acetali di formula (I) in cui X è β -OH o β -OR₇ ed Y è alogeno come sopra definiti, si trattano gli acetali di formula (I) in cui X è β -OH o β -OR₇ ed Y è alogeno con un agente dealogenante, a dare i corrispondenti acetali di formula (I) in cui Y è H;

d) quando dai passaggi a), b) o c) si ottengono gli acetali di formula (I) o (II) in cui R₂, R₇ o entrambi sono gruppi acilici come sopra definiti, e gli altri sostituenti sono come sopra definiti, e si vogliono ottenere i corrispondenti composti di formula (I) o (II) in cui R₂ e R₇ sono H, si sottopongono a rimozione del gruppo estereo composti di formula (II) o gli acetali di formula (I) ottenuti da uno dei precedenti passaggi a), b) o c) in cui R₂, R₇ o entrambi sono gruppi acilici come sopra definiti.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, da cui si ottengono gli acetali di formula (I) come miscele 22R/22S in rapporti compresi fra 60/40 e 50/50.

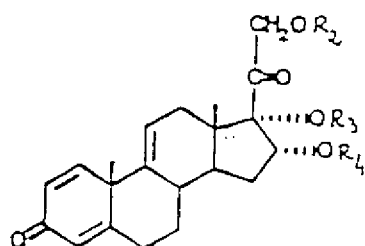
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di budesonide [acetale di formula (I) in cui R₁ è $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, X è β -OH, Y è H e R₂ è H].

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui i gruppi alchilici R_1 , R_5 , R_6 o Z_2 hanno da da 1 a 6 atomi di carbonio; quando Z_1 e Z_2 sono gruppi alchilici, hanno da 1 a 6 atomi di carbonio; quando R_2 e R_7 sono gruppi acilici, sono scelti fra formile, acetile, propionile, e butirile; quando Y è alogeno, è scelto fra Cl, Br e I.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, in cui i gruppi R_1 , R_5 , R_6 o Z_2 sono gruppi CH_3 ; quando R_2 ed R_7 sono gruppi acile, R_2 è un gruppo $-COCH_3$ ($Z_1 = CH_3$), ed R_7 è un gruppo acetile ($Z_2=CH_3$) oppure formile ($Z_2=H$); quando Y è alogeno, è Br.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui :

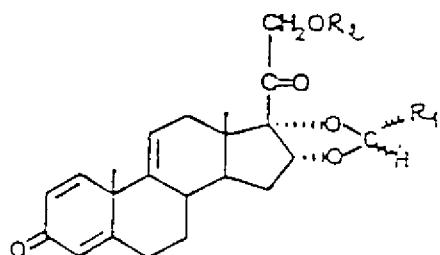
- il passaggio a) è effettuato sui composti di formula (II) in cui X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11, rappresentati dalla formula (II)-A



(II)-A

in cui R_2 è definito come sopra,

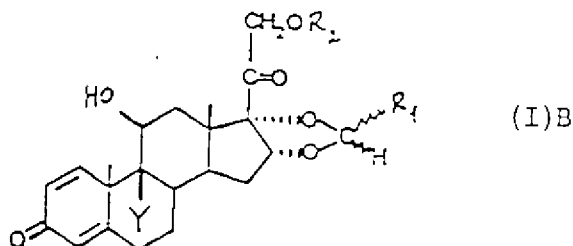
che sono convertiti nei corrispondenti acetali di formula (I)-A



(I)-A

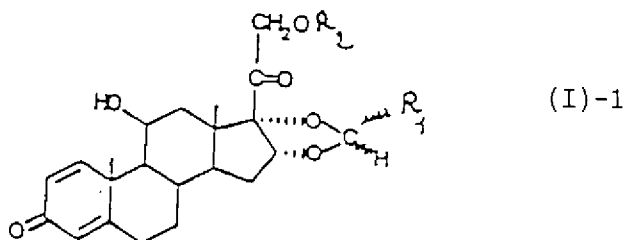
in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto;

- si effettua quindi il passaggio b), in cui si sottopongono ad alo-idrossilazione gli acetali (I)-A a dare le aloidrine (I)-B



in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, e Y è α -alogeno;

- si effettua il passaggio c), in cui gli acetali-aloidrine di formula (I)-B sono sottoposti a dealogenazione, fornendo gli acetali di formula (I)-1



in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto;

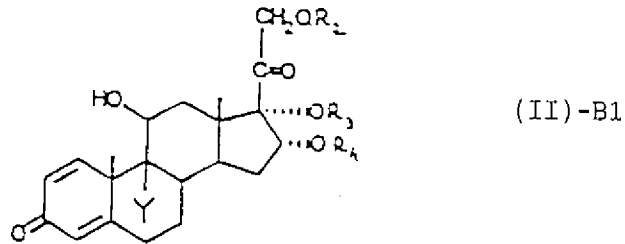
d) quando R_2 è un gruppo acile, esso è rimosso mediante solvolisi alcalina quando si vogliono ottenere gli acetali di formula (I)1 in cui R_2 è H.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui Y è Cl o Br, ed X è β -OH.

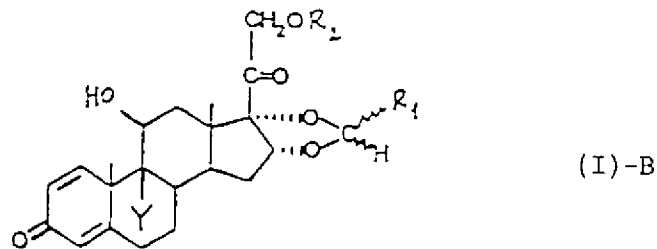
8. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui Y è Br ed X è β -OH.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui

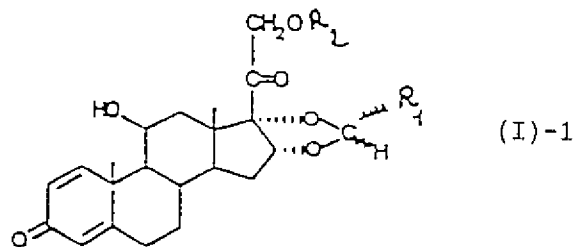
- il passaggio a) è effettuato sui composti di formula (II) in cui X è β OH ed Y è α -alogeno, rappresentati dalla formula (II)-B1



in cui R_2 è definito come sopra, e Y è Br, ed R_3 ed R_4 sono definiti come sopra, ottenendo i corrispondenti acetali di formula (I)-B



in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, e Y è Cl o Br;
 - si effettua il passaggio di dealogenazione c), ottenendo il corrispondente acetale di formula (I)-1

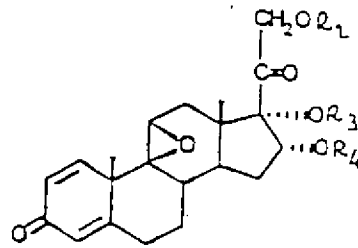


- eventualmente, si effettua il passaggio d) di solvolisi alcalina, per convertire gli acetali di formula (I)-1 in cui R_2 è acile come sopra definito nei corrispondenti acetali (I)-1 in cui R_2 è H.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui Y è Br.

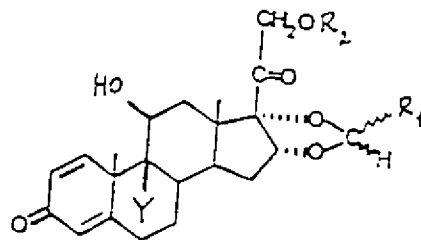
11. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui

- il passaggio a) è effettuato su un $9\beta,11\beta$ -epossidi di formula (II) in cui X ed Y presi insieme sono -O-, rappresentati dalla formula (II)-D



(II)-D

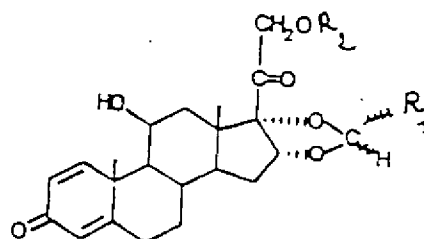
in cui R_1 e R_2 sono definiti come sopra, ed R_3 ed R_4 sono come sopra definiti, ottenendo le corrispondenti aloidrine di formula (I)-B



(I)-B

in cui R_1 ed R_2 hanno il significato sopra visto, e Y è Br o I a seconda dell'acido alogenidrico utilizzato nel passaggio a);

- si effettua la dealogenazione secondo il passaggio c), fornendo i corrispondenti acetali di formula (I)-1



(I)-1

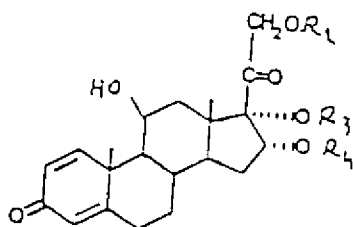
in cui R_1 ed R_2 sono definiti come sopra;

- eventualmente, si effettua un passaggio di solvolisi alcalina

d), come passaggio finale di sintesi per convertire gli acetali di formula (I)-1 in cui R_2 è acile proveniente dal passaggio c) nei corrispondenti acetali (I)-1 in cui R_2 è H.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui

- il passaggio a) è effettuato su un composto di formula (II) in cui X è β -OH ed Y è H, rappresentato da formula (II)-B2:



(II)-B2

in cui R_2 è H o acile $-\text{COZ}_1$, dove Z_1 è definito come sopra, in cui R_3 ed R_4 sono definiti come sopra;

- se richiesto, quando R_2 è acile, si effettua la solvolisi alcalina secondo il passaggio d) come passaggio finale sugli acetali di formula (I) in cui Y è H.

13. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui il passaggio a) è effettuato sul composto di formula (II) in cui $R_3 = R_4 = \text{H}$, oppure R_3 ed R_4 presi insieme sono $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

14. Procedimento di epimerizzazione mediante conversione dell'epimero 22-S di un acetale di formula (I) come definito nella rivendicazione 1 nel corrispondente epimero 22-R, sottoponendolo alle condizioni indicate nel passaggio a) come definito nella rivendicazione 1.

15. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 14,

in cui i rapporti molari fra aldeide di formula R_1CHO e substrato di formula (II) compresi fra 1:1 e 1:5.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 15, in cui i rapporti molari fra aldeide di formula R_1CHO e substrato di formula (II) sono compresi fra 1:3 e 1:4.

17. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui nel passaggio a) si utilizza un acido alogenidrico acquoso avente una concentrazione compresa fra 20% e 70 % peso/peso di acido in acqua.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 17, in cui si utilizza HBr acquoso con concentrazione del 48% circa, o HI acquoso con concentrazione del 55-57% circa.

19. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui il passaggio a) è effettuato con utilizzando da 1 a 20 parti in volume di HBr o di HI acquosi per parte in peso di composto di formula (II).

20. Procedimento secondo la rivendicazione 19, in cui si utilizzano 10 parti in volume di HBr o HI acquosi per parte in peso di composto di formula (II).

21. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui il passaggio a) è effettuato a temperature comprese fra -10°C e +30°C.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 21, in cui il passaggio a) è effettuato a temperature comprese fra -2°C e +2°C circa.

23. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 22, in cui il passaggio a) è effettuato con tempi di reazione compresi fra 0,5 e 6 ore, ottenendo un rapporto fra epimeri 22-R/22-S compreso fra 60/40 e 50/50.
24. Procedimento secondo ognuna delle rivendicazioni da 1 a 22, in cui il passaggio a) è effettuato con tempi di reazione maggiori di 10 ore, ottenendo rapporti 22-R/22S compresi fra 60/40 e 90/10.
25. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il passaggio a) è effettuato in presenza di un co-solvente miscibile in acqua, in quantità minoritaria rispetto all'acido alogenidrico acquoso.
26. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 7, in cui il passaggio b) è effettuato fra -10°C e +20°C.
27. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 7, in cui il passaggio b) è una alo-idrossilazione condotta per trattamento con un agente clorurante o bromurante, in presenza di un agente idrossilante.
28. Procedimento secondo la rivendicazione 27, in cui si utilizza un agente bromurante.
29. Procedimento secondo la rivendicazione 27, in cui l'agente alogenante è scelto fra N-cloro o N-bromo amide, ftalimide o succinimide, N,N-dicloro- o N,N-dibromo dimetilidantoina, HClO, HBrO, e Br₂ o Cl₂ in presenza di acqua.
30. Procedimento secondo la rivendicazione 27, in cui il passaggio b) è effettuato con dibromodimetilidantoina, in

presenza di un acido forte e di acqua.

31. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 7, in cui il passaggio b) è condotto con un agente alogenante scelto fra N-alogeno ammidi, succinimidi o dimetilidantoine, in ambiente anidro, in presenza di un agente di formilossazione scelto fra dimetilformamide e acido formico.

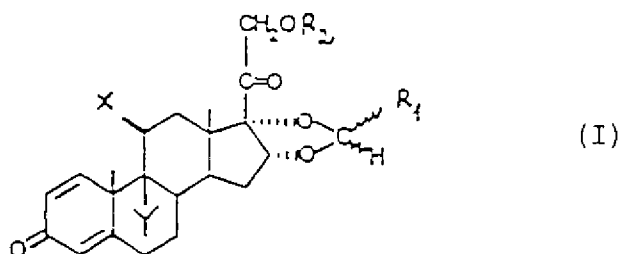
32. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 7, 10 o 12, in cui il passaggio c) di dealogenazione è condotto a 50°C-70°C.

33. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 7, 10 o 12, in cui il passaggio c) è effettuato con un idruro di organostagno, in presenza di un iniziatore di reazione radicalica.

34. Procedimento secondo la rivendicazione 33, in cui si utilizza idruro di tributilstagno, in presenza di azobisisobutirronitrile.

35. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il passaggio d) è una alcoolisi effettuata per trattamento con un idrossido alcalino, in quantità catalitica, in un solvente alcoolico, eventualmente in presenza di un co-solvente organico, a temperature comprese fra -10°C e +10°C.

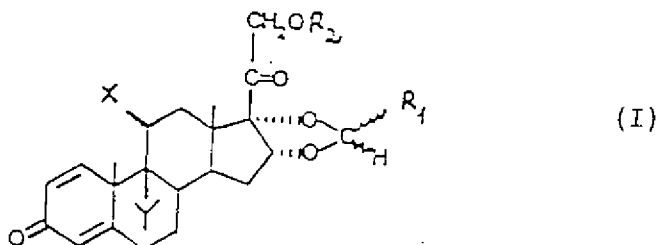
36. Acetale di formula (I)



in cui R_1 è un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio; R_2 è H. oppure un gruppo acilico $-CO-Z_1$, in

cui Z_1 è H o un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio, ed X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11.

37. Procedimento per la preparazione di un acetale di formula (I)



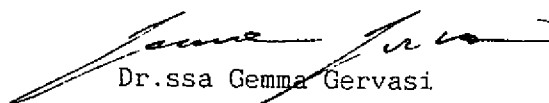
in cui R_1 è un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio; R_2 è H, oppure un gruppo acilico $-CO-Z_1$, in cui Z_1 è H o un alchile lineare o ramificato avente da 1 a 12 atomi di carbonio, ed X ed Y presi insieme sono un legame addizionale fra C-9 e C-11, mediante acetalizzazione secondo il passaggio a) come descritto nella rivendicazione 1.

(SLV/lm)

Milano, li 30.04.1997

p. FARMABIOS s.r.l.

il Mandatario


Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

