



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 616** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 J 5/00, 17/00//A 61 K 31/58**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99123183/04, 03.11.1999
(24) Дата начала действия патента: 03.11.1999
(30) Приоритет: 02.08.1999 РТ 102,343
(43) Дата публикации заявки: 20.10.2001
(46) Дата публикации: 20.07.2003
(56) Ссылки: WO 98/00437, 08.01.1998. US 4472393, 18.09.1984.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 0112

(71) Заявитель:
ХОВИОНЕ ИНТЕР ЛТД (СН)
(72) Изобретатель: ЭЖЖИЕ Вильям (РТ),
БАНДАРРА Жуан (РТ)
(73) Патентообладатель:
ХОВИОНЕ ИНТЕР ЛТД (СН)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФУРОАТА МОМЕТАЗОНА

(57)
Изобретение относится к улучшенному способу получения известного противовоспалительного вещества - фууроата мометазона (I). (I) получают путем прямой сложной этерификации 17-гидроксильной группы мометазона с использованием 2-фууроилхлорида в присутствии третичного

аминa и инертного растворителя, предпочтительно дихлорметана без предварительной защиты свободной 11-гидроксигруппы. Для удаления образующихся енолфууроатом проводят дополнительную обработку хлористоводородной кислотой. 7 з.п.ф-лы.

RU 2 208 616 C 2

RU 2 208 616 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 616** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 J 5/00, 17/00//A 61 K**
31/58

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99123183/04, 03.11.1999
(24) Effective date for property rights: 03.11.1999
(30) Priority: 02.08.1999 PT 102,343
(43) Application published: 20.10.2001
(46) Date of publication: 20.07.2003
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.№ 0112

(71) Applicant:
KhOVIONE INTER LTD (CH)
(72) Inventor: EhZhZhIE Vil'jam (PT),
BANDARRA Zhuan (PT)
(73) Proprietor:
KhOVIONE INTER LTD (CH)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD FOR PREPARING MOMETASONE FUROATE**

(57) Abstract:
FIELD: chemical technology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to the improved
method for preparing the known
anti-inflammatory substance mometasone
furoate (I). (I) is prepared by direct
esterification of 17-hydroxyl group of
mometasone using 2-furoyl chloride in the

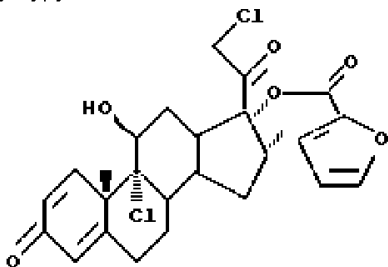
presence of tertiary amine and inert
solvent, preferably, dichloromethane without
preliminary protection of free 11-hydroxyl
group. For removal of formed enolfuroate
additional treatment with hydrochloric acid
is carried out. EFFECT: improved preparing
method. 8 cl

RU 2 208 616 C 2

RU 2 208 616 C 2

Изобретение относится к способу получения фууроата мометазона.

Фууроат мометазона хорошо известен (Shapiro and Grove, USA 4/472/393 и Kwok, Tsi, Tan and Fu, WO 098/00437) как сильный противовоспалительный стероид, имеющий структуру



Патент США А-4.472.393 описывает два способа получения фууроата мометазона. В примере 12, способ I в качестве исходного вещества используют 9 β , 11 β -эпокси-17 α , 21-дигидрокси-16 α

-метил-1,4-прегнадиен-3,20-дион, тогда как в способе II используют 21-хлор-17 α -гидрокси-16 α

-метил-1,4,9(11)-прегнатиен-3,20-дион.

Заявка WO 98/00437 описывает усовершенствованный способ, исходящий из 9 β ,11 β -эпокси-17 α ,

21-дигидрокси-16 α -метил-1,4-прегнадиен-3,20-диона.

В настоящее время изобретатели разработали новый способ получения фууроата мометазона, включающий сложную этерификацию 17-гидроксигруппы без предварительной защиты 11-гидроксигруппы.

Большое число клинически полезных стероидов, в которых 17-гидроксигруппа сложно этерифицирована и 11-гидроксигруппа существует в свободной форме, хорошо известны в качестве клинически полезных кортикостероидов. Обычно сложно-эфирная группа вводится в 17-положение, пока никакая другая гидроксильная группа не присутствует в молекуле, причем другие свободные гидроксильные группы образуются или демаскируются позднее в ходе синтеза. Когда присутствует другая гидроксильная группа, такая как 11-гидроксигруппа, используют косвенные способы. Можно ввести 17-сложноэфирную группу путем гидролиза сложных 17,21-ортоэфиров или с помощью осуществления сложной этерификации после защиты других гидроксильных групп в молекуле. Например, чтобы достичь этого, использовали защиту 11-гидроксигруппы в виде тригалогенуксусного сложного эфира, в виде триалкилсилилового эфира или замаскированной в виде 9,11-эпоксида.

В настоящем способе было неожиданно установлено, что 17-гидроксигруппу можно сложно этерифицировать, не прибегая к защите 11-гидроксигруппы или к замаскированной 11-гидроксигруппе. В предшествующей практике введение 17-фууроатной группы всегда осуществлялось с 9,11-эпоксидной группой, присутствующей в молекуле, которую позднее превращали в желаемое 9 α -хлор-11 β -гидрокси производное. Сам мометазон может быть получен различными способами.

Неожиданно было найдено, что когда мометазон подвергается реакции с

2-фууроилхлоридом в присутствии третичного амина в инертном растворителе, получается с хорошим выходом мометазон 17-(2-фууроат). 2-Фууроилхлорид должен предпочтительно использоваться в избытке, причем предпочитается количество между 2,5 и 4 мольными эквивалентами, но количества за пределами этого интервала также приемлемы. Нет никаких особых ограничений в отношении природы третичного амина, чьей функцией является активация 2-фууроилхлорида и нейтрализация хлористоводородной кислоты,

высвобождающейся во время реакции, хотя предпочтительным является триэтиламин. Третичное основание предпочтительно используют в избытке от 3 до 6 мольных эквивалентов, но можно использовать большие или меньшие, чем эти количества. Растворитель предпочтительно является неполярным, не смешиваемым с водой растворителем и должен быть таким, чтобы все компоненты реакционной смеси, в особенности любая активированная форма ацилирующего агента, были в растворе во время реакции. Было найдено, что подходящим растворителем является дихлорметан, хотя могут быть использованы и другие растворители, удовлетворяющие выше сформулированным критериям. Реакция осуществляется при температурах от низких до умеренных, обычно от 0 до 25 $^{\circ}$ C на протяжении периода несколько часов, хотя могут использоваться более высокие или более низкие температуры, которые соответственно могут или сократить или увеличить время реакции. При проведении реакции в дихлорметане при 10 $^{\circ}$ C и использовании триэтиламина она обычно проходит полностью в течение периода в пределах 10-15 ч.

В ходе реакции могут образоваться побочные продукты, такие как фууроаты енола по положениям 3 и 20. Это никоим образом не сказывается вредно ни на выходе, ни на чистоте конечного продукта, поскольку эти соединения легко превращаются в фууроат мометазона путем непродолжительной обработки разбавленной водной хлористоводородной кислотой. Обычно после завершения сложной этерификации реакционный раствор после удаления избыточного основания с помощью короткой кислотной промывки, в течение нескольких часов обрабатывают водной хлористоводородной кислотой для превращения побочных продуктов в целевой фууроат мометазона. Данная обработка может осуществляться в двухфазной системе при температуре от 10 до 25 $^{\circ}$ C, хотя могут быть использованы другие температуры. Для того чтобы уменьшить время реакции, предпочтительны тщательное смешение и использование большого объема водной хлористоводородной кислоты, чтобы быть уверенным, что в контакте находятся большие площади поверхности двух фаз.

Альтернативно можно добавлять органический растворитель, смешиваемый и с водой и с растворителем реакции, для увеличения концентрации хлористоводородной кислоты в органической фазе. Например, для этой цели может использоваться или этанол или уксусная кислота в пропорции от 0,5 до 2 объемов, и в

этом случае время реакции при 25 °С обычно составляет от 3 до 5 ч.

Фуруат мометазона может быть выделен с помощью стандартных приемов. Водные промывки служат для удаления водорастворимых материалов, после чего дихлорметан заменяют спиртом низкого молекулярного веса, таким как метанол или этанол, из которого продукт кристаллизуется в чистом виде и с высоким выходом. Могут осуществляться дополнительные приемы перекристаллизации из ряда других растворителей, подходящих для очистки фармацевтических продуктов, таких как ацетон, метанол и этанол.

Нижеследующий пример поясняет, но никоим образом не ограничивает настоящее изобретение.

ПРИМЕР

Получение 17-(2-фуurato)мометазона

Мометазон (30 г) суспендируют в метилхлориде (300 мл) и полученную суспензию охлаждают до 0-5 °С. При этой температуре добавляют триэтиламин (57 мл). Затем медленно добавляют 2-фууроилхлорид (24 мл) при температуре 510 °С. Смесь затем перешивают при 8 -12 °С до тех пор, пока уровень присутствующего мометазона не станет ниже, чем 0,2% по данным ВЭЖХ (HPLC). Затем реакционный раствор охлаждают до температуры между -5 и 5 °С, и при перемешивании добавляют воду (120 мл). После перемешивания в течение 1 ч при температуре от 10 до 15 °С смесь охлаждают до температуры между 0 и 5 °С и добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, чтобы установить рН водного слоя между 1 и 2.

Фазы разделяют и водный слой экстрагируют метилхлоридом (60 мл). К объединенным органическим слоям добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (90 мл) и уксусную кислоту (30 мл) при температуре между 15 и 25 °С. Затем двухфазную реакционную смесь перемешивают при 20-25 °С до тех пор, пока не останется меньше, чем 0,1% побочных продуктов по показаниям ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждают до температуры от 0 до 5 °С и добавляют воду (120 мл). Нижний органический слой отделяют и добавляют воду (120 мл) и 8 н. водный раствор гидроокиси натрия (около 30 мл) для доведения рН до между 5 и 6. После перемешивания в течение 2 ч органический слой отделяют и промывают водой (120 мл).

Органический раствор (содержащий 17-(2-фууроат)-мометазона) концентрируют с помощью перегонки до объема 120 мл. Добавляют дополнительно метанол (120 мл) и смесь концентрируют до 120 мл. Эту процедуру повторяют еще два раза. Реакционную смесь медленно охлаждают до температуры между 20 и 25 °С, затем охлаждают до температуры между 0 и 5 °С и

перемешивают в течение 2 ч. Затем отфильтровывают сырой 17-(2-фууроат)мометазона и промывают холодным метанолом (0 - 5 °С, 2•24 мл).

5 Очистка 17-(2-фууроата)мометазона
Влажную лепешку растворяют в ацетоне (395 мл) и добавляют древесный уголь (3 г). После перемешивания при 15 - 25 °С, по меньшей мере, в течение 24 ч древесный уголь отфильтровывают и промывают ацетоном (90 мл). К раствору добавляют древесный уголь (3 г), и раствор перемешивают при температуре между 15 и 25 °С, по меньшей мере, в течение 24 ч. Затем древесный уголь отфильтровывают и промывают ацетоном (75 мл).

15 Раствор концентрируют с помощью перегонки до объема 120 мл. Во время этого концентрирования начинает выкристаллизоваться 17-(2-фууроат)мометазона. Добавляют метанол (120 мл), и раствор снова концентрируют до 120 мл. Эту процедуру повторяют дважды.

20 Суспензию медленно охлаждают до температуры между 20 и 25 °С, затем охлаждают до температуры между 0 и 5 °С и перемешивают в течение примерно 2 ч при данной температуре. Затем отфильтровывают чистый 17-(2-фууроат)-мометазона и промывают холодным метанолом (0 - 5 °С, 2•24 мл). Продукт сушат при 60 -70 °С. 30 Получают выход 29,92 г.

Формула изобретения:

1. Способ получения фууроата мометазона, который включает реакцию мометазона с 2-фууроилхлоридом в присутствии третичного амина в инертном растворителе.
2. Способ по п.1, в котором третичным амином является триэтиламин.
3. Способ по п.1, в котором растворителем является неполярный не смешиваемый с водой растворитель, такой, что любая активированная форма 2-фууроилхлорида находится в растворе во время реакции.
4. Способ по п.1 или 3, в котором инертным растворителем является дихлорметан.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором используют от 2,5 до 4 мольных эквивалентов 2-фууроилхлорида на мольный эквивалент мометазона.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором используют от 3 до 6 мольных эквивалентов триэтиламина на мольный эквивалент мометазона.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором реакцию проводят при температуре от 0 до 25 °С.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий обработку продуктов реакции водной хлористоводородной кислотой для удаления енолфууроатов, образующихся в положениях 3 и 20 мометазонфууроата.

60