

ZBIGNIEW MAJKA\*, PIOTR KOWALSKI\*\*

## WYDAJNA METODA SYNTEZY CYKLEZONIDU

### AN EFFICIENT METHOD SYNTHESIS OF CICLESONIDE

#### Streszczenie

W artykule przedstawiono wydajną metodę syntezy cyklezonidu z wykorzystaniem dezonidu jako substancji wyjściowej. Proces acylowania dezonidu za pomocą bezwodnika izomasłowego, do izobutyrylodezonidu zachodzi w temperaturze pokojowej w środowisku pirydyny. Powstały produkt z procesie transketalizacji z użyciem cykloheksanokarbonylowego tworzy mieszaninę izomerów R/S-cyklezonidu, który bez wydzielenia, pod wpływem kwasu nadchlorowego ulega przemianie do cyklezonidu o czystości powyżej 99,85%.

*Słowa kluczowe: cyklezonid, glukokortykosteroidy, leki przeciwzapalne i przeciwalergiczne*

#### Abstract

An efficient method of ciclesonide synthesis using dezonide as the starting material is presented in the paper. Acylation of dezonide to isobutyryldezonide with isobutyric anhydride occurs at room temperature in pyridine. The product subjected to transketalization reaction with cyclohexanecarbaldehyde yields a mixture of R/S-ciclesonide isomers, which without separation, in the presence of perchloric acid, undergo transformation to ciclesonide of over 99,85% purity.

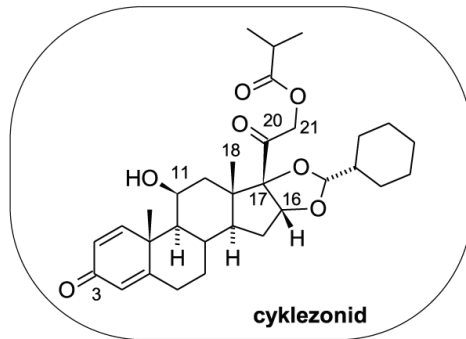
*Keywords: ciclesonide, glucocorticosteroids, anti-inflammatory and analgesics drugs*

\* Dr inż. Zbigniew Majka, Firma Farmaceutyczna Adamed sp. z o.o.

\*\* Dr hab. inż. Piotr Kowalski, prof. PK, Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

## 1. Wstęp

Cyklezonid, nazwa systematyczna: (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-16,17-[[[(R)-cycloheksylometyleno]-bis(oksy)]]-11-hydroksy-21-(2-metylo-1-oksopropoksy)-pregna-1,4-dieno-3,20-dion, jest syntetycznym glukokortykosteroidem wziewnym nowej generacji o silnym działaniu przeciwzapalnym i przeciwalergicznym (rys. 1)[1–4].



Rys. 1. Struktura cyklezonidu

Fig. 1. Structure of ciclesonide

W odróżnieniu do innych wziewnych sterydów przeciwzapalnych cyklezonid jest prolekiem. W drzewie oskrzelowym pod wpływem esteraz ulega hydrolizie wiązanie estrowe. Powstaje biologicznie aktywny dezizobutyrylocyklezonid o 100-krotnie większej aktywności. Cyklezonid stosowany jest w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [1]. Podawany jest w jednorazowej dawce dobowej 80–160  $\mu$ g. W porównaniu z innymi glukokortykosteroidami wykazuje niewielkie objawy niepożądane [2]. Cyklezonid znalazł również zastosowanie w leczeniu astmy [3] i alergicznego nieżytu nosa [4].

Jest wiele znanych z literatury metod syntezy cyklezonidu. Opisane procesy zachodzą z umiarkowaną wydajnością [5–8]. Kolejnym problemem technologicznym związanym z wytwarzaniem tej substancji jest proces oczyszczania. W patencie produktowym opisano oczyszczanie za pomocą preparatywnej chromatografii HPLC [9]. Ze względu na skalę przemysłową wytwarzania cyklezonidu metoda ta jest bardzo kosztowna. Opracowano również metody polegające na frakcjonowanej krystalizacji z układu rozpuszczalników. Część opisanych metod krystalizacji prowadzi tylko do wzbogacenia cyklezonidu w odpowiedni epimer [10]. Czystość cyklezonidu uzyskiwanego na drodze krystalizacji często nie jest akceptowalna według wymagań dla aktywnych substancji farmaceutycznych.

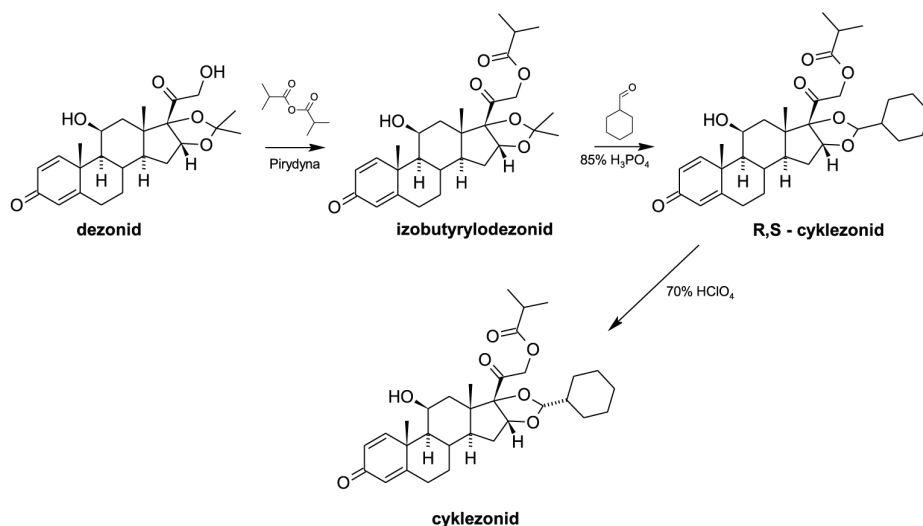
Substancją wyjściową w syntezy cyklezonidu jest zwykle hydroksyprednizolon lub dezonid.

## 2. Opis wykonanych badań

W laboratoriach firmy Adamed opracowano wydajną metodę syntezy cyklezonidu. Proces składa się z trzech etapów syntezy oraz z etapu oczyszczania finalnego cyklezonidu. Materiałem wyjściowym w tej syntezie jest dezonid (rys. 2).

W pierwszym etapie syntezy dezonid poddaje się acylowaniu za pomocą bezwodnika izomasłowego w pirydynie. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w czasie około 3 godzin. Acylowanie zachodzi selektywnie na grupie hydroksylowej przy węglu C-21. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną zobojętnia się stężonym kwasem solnym a wydzielony produkt ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się oleistą pozostałość. Powstały olej rozpuszcza się w eterze metylowo *tert*-butylowym i dodaje się heptan do wydzielenia izobutyrylodezonidu. Wydajność procesu 92%.

Kolejny etap polega na transketalizacji izobutyrylodezonidu cykloheksanokarbalddehydem w środowisku 85% kwasu ortofosforowego. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poroakcyjną wylewa się na pokruszony lód. Osad przemywa się wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą. Surowy R/S cyklezonid jest mieszaniną epimerów. W celu wzbogacenia produktu we właściwy izomer surowy R/S cyklezonid poddaje się epimeryzacji. Proces ten prowadzi się w chlorku metylenu wobec 70% kwasu nadchlorowego w zakresie temperatur 16–25°C. Po zakończeniu reakcji dodaje się wodę przy intensywnym mieszaniu. Po rozdzielaniu faz warstwę organiczną oddziela się i przemywa wodą. Chlorek metylenu odpędza się a pozostałość oczyszcza przez krystalizację z układu eter *tert*-butylowometylowy/heptan. Surowy produkt, otrzymany z wydajnością 98%, zawiera jeszcze niewielkie ilości epimeru (*S*)-cyklezonidu, dlatego też dodatkowo oczyszcza się go przez krystalizację z acetonitrylu. Po ostatecznej krystalizacji cyklezonid zawiera poniżej 0,15% epimeru (*S*) i ma postać białego krystalicznego proszku. Wydajność krystalizacji 68%.



Rys. 2. Schemat syntezy cyklezonidu

Fig. 2. Synthesis scheme of ciclesonide

### 3. Wnioski

Proces syntezy cyklezonidu według podanego powyżej opisu sporządzono na podstawie wyników wielu prób, które były dodatkowo weryfikowane w laboratorium chemicznym Politechniki Krakowskiej. Zaletą metody jest wysoka wydajność i czystość uzyskiwanego leku. Proces przebiega w łagodnych warunkach przy użyciu komercyjnie dostępnych reagentów. Struktury związków ustalono w oparciu o wyniki analiz fizykochemicznych oraz przez porównanie właściwości otrzymanych związków z właściwościami połączeń opisanych w literaturze.

Opisane w literaturze fizykochemiczne metody identyfikacji cyklezonidu związane są głównie z analizą polimorficznych struktur cyklezonidu, które różnicują biodostępność oraz formę farmaceutyczną preparatów [11, 12]. Prezentowana w literaturze analiza widma  $^1\text{H}$  NMR cyklezonidu odniesiona jest jedynie do rejestracji sygnału wodorów grupy  $18\text{-CH}_3$ , dla których wartość  $\delta$  oznaczono na 0,94 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) [5]. W naszym przypadku dla cyklezonidu o czystości >99,85% wartość  $\delta$   $18\text{-CH}_3$  wynosiła także 0,94 ppm ( $^1\text{H}$  NMR, 500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS).

### 4. Część eksperymentalna

Temperaturę topnienia oznaczono na kalorymetrze DSC 1 Star System Metler Toledo. Strukturę otrzymanych związków ustalono na podstawie analizy widm  $^{13}\text{C}$  NMR i  $^1\text{H}$  NMR, wykonanych przy użyciu spektrometru Bruker 500. Widma IR wykonano na aparacie FT IR Perkin Elmer. Widma masowe wykonano na ultrasprawnym chromatografie cieczowym z detektorem fotodiodowym i detektorem mas. Skręcalność optyczną mierzono za pomocą aparatu Polarymetr Perkin Elmer Julabo 341/343 MB. Analizę elementarną wykonano na aparacie Perkin Elmer 2400.

Czystość uzyskanych próbek określano przy użyciu chromatografu cieczowego Waters Acquity UPLC z detektorem PDA, kolumna Zorbax C18 100 mm, 2,1 mm; 1,8  $\mu\text{m}$ , temperatura kolumny: 30°C; przepływ: 0,35 ml/min długość fali: 240 nm; objętość nastrzyku: 2  $\mu\text{l}$ , temperatura automatycznego podajnika próbek: 20°C; czas analizy: 7,5 min + 0,5 min opóźnienia.

**Izobutyrylodezonid:** 16 $\alpha$ ,17-propylidenodioksy-11 $\beta$ -hydroksy-21-(2-metylo-1-oksopropoxy)-pregna-1,4-dieno-3,20-dion.

T. top. (DSC): 141,3°C.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  17,30, 19,32, 19,39, 21,68, 26,00, 26,77, 31,17, 32,53, 34,61, 34,95, 40,84, 44,99, 46,75, 50,73, 56,22, 68,12, 70,25, 82,64, 98,71, 112,16, 122,74, 128,17, 157,38, 171,47, 177,13, 186,81, 205,01, 205,30 ppm.

IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3377 (O-H), 2980; 2937; 2976 (C-O), 1752 (C=O w pierścieniu), 1728; 1655 (C=O), 1615 (C=C), 1087 (C-O-C), 1054 (C-O).

ESI-MS+: 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Analiza elementarna: *obl.* dla  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_7$  (486,60) C, 69,11; H, 7,87; *znal.* C 69,27; H 7,80.

**Cyklezonid:** (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-16,17-[[*(R)*-cycloheksylometyleno]-bis(oksy)]-11-hydroksy-21-(2-metylo-1-oksopropoksy)-pregna-1,4-dieno-3,20-dion.

T. top. (DSC): 208,9°C; Lit. [9] t.top. R/S epimer 99,5/0,5 206,5–207°C.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, pirydyna-D<sub>5</sub>, TMS):  $\delta$  17,58, 19,44, 19,52, 21,76, 26,90, 27,62, 28,36, 28,43, 31,86, 33,18, 34,52, 35,02, 35,75, 41,46, 42,26, 46,09, 47,46, 48,30, 51,50, 57,38, 68,60, 70,63, 83,16, 98,98, 108,66, 122,82, 128,12, 159,84, 174,35, 178,26, 189,00, 204,86 ppm.

IR (KBr) v cm<sup>-1</sup>: 3370 (O-H), 2925; 2852 (C-O), 1742 (C=O w pierścieniu), 1730; 1655 (C=O), 1615 (C=C), 1151 (C-O-C), 1059 (C-O). Oznaczone v cm<sup>-1</sup> pozostają w zgodności z wartościami v cm<sup>-1</sup> związku referencyjnego [13].

ESI-MS+: 541,2 [M+H]<sup>+</sup>, 1081,5 [2M+H]<sup>+</sup>.

Skრęcerność optyczna [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 95,7° (c = 5 mg/ml, metanol)

Czystość (UPLC): >99,85%.

Analiza elementarna: *obl.* dla C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (540,69) C, 71,08; H, 8,20; *znal.* C 71,14, H 8,25.

## Literatura

- [1] Kupryś-Lipińska I., Kuna P., *Miejsce cyklezonidu w terapii astmy oskrzelowej*, *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2008, 76, 37-43.
- [2] Boulet L.-P., Drollmann A., et al., *Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma*, *Respiratory Medicine*, 2006, 100, 785-794.
- [3] Taylor D.A., Jensen M.W., et al., *A Dose-dependent Effect of the Novel Inhaled Corticosteroid Ciclesonide on Airway Responsiveness to Adenosine-5'-Monophosphate in Asthmatic Patients*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 2 160, 37-243.
- [4] Schmidt B.M., Timmer W., et al., *The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis*, *J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 39, 1062-1069.
- [5] Calatayud J., Conde J.R., Luna M., *Acetals and esters of 16 $\alpha$ -hydroxy-prednisolone and fluocinolone*, Patent GB 2247680, 1992.
- [6] Gutterer B., Amschler H., et al., *New prednisolone derivatives*, Patent EP 701565, 1996.
- [7] Smidt B., *Process for the production of 16,17- [(cyclohexylmetylen)bis(oksy)]-11,21-dihydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion or its 21-isobutyryl by transketalisation*, Patent EP 1335929, 2003.
- [8] Jadav K.J., Chitturi T.R., Thennati R., *Acetalization process for preparation of steroid compounds*, Patent WO 2005044759, 2005.
- [9] Ramdharane S., Singh M.K., et al., *Process for preparing ciclesonide*, Patent WO 2008015696, 2008.
- [10] Amschler H., Flockerzi D., Gutterer B., *Process for R-epimer enrichment of 16,17-acetal derivatives of 21-acyloxy pregan-1,4-dien-11.beta.,16.alpha.,17.alpha.-triol-3,20-dione derivatives*, Patent EP 929566, 1999.
- [11] Feth M., Hummel R.-P., et al., *Amorphous ciclesonide*, Patent US 2010120737, 2010.

- [12] Phull M.S., Rao D.R., Kankan R.N., *Processes for the preparation of ciclesonide and its crystal modification*, Patent US 2010222572, 2010.
- [13] Feth M.P., Volz J., et al., *Physicochemical, Crystallographic, Thermal, and Spectroscopic Behavior of Crystalline and X-ray Amorphous Ciclesonide*, *J. Pharm. Sci.*, 97, 2008, 3765-3780.