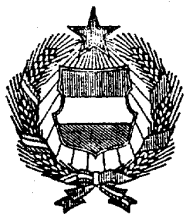


(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 191 467

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

A bejelentés napja: (22) 82. 07. 19.

(21) (2331/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP

(32)

81. 07. 28.
81. 08. 26.

(31)

118341/81,
118344/81,
(133843/81),

A közzététel napja: (41) (42) 83. 11. 28.

Megjelent: (45) 88. 06. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 J 7/00



Feltaláló(k): (72)

Nitta Issei, vegyész, Tokió, Fujimori Shinichiro, vegyész,
Haruyama Toshio, vegyész, Inoue Shinya, vegyész, Kanagawa, JP

Szabadalmas: (73)

Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokió, JP

(54)

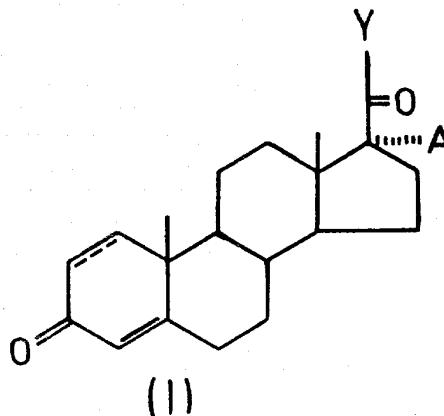
ELJÁRÁS ÚJ 21-HALOGÉN-17 α -ALKANOIL-SZTEROIDSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 21-halogén-17 α -alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállítására, amelyek kedvező feltételek között alkalmazhatók közttermékként kortikoszteroid hormonok, pl. hidrokortizon vagy prednizolon előállításánál.

A képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent, A jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-oxicsoport és Y jelentése jód-metilcsoport vagy bróm-metilcsoport.

A monojód-alkanoil-szteroidszármazékot egyébként egyező szerkezetű, de a 21-helyzetben dijód-szubsztituált kiindulási anyagból állítjuk elő, azt hidrogéntartalmú szerves oldószerrel kontaktálva vagy egy ditionitvegyület alkalmazásával redukálva. A monobróm-alkanoil-szteroidszármazékot egyébként egyező szerkezetű, de a 21-helyzetben dibróm-szubsztituált kiindulási anyagból állítjuk elő, azt egy foszfit-vegyülettel reagáltatva.



A találmány tárgya eljárás új 21-halogén-17 α -alkanoil-oxi-szteroidszármazékok előállítására, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent, A jelentése 1-4 szénatomos alkanooil-oxicsoport és Y jelentése jód-metilcsoport vagy bróm-metilcsoport. Az (I) általános képletű új vegyületek közti-termékként alkalmazhatók kortikoszteroid hormonok, pl. hidrokortizon, prednizolon, stb. előállításánál.

A közelmúltban ismertté vált egy eljárás, amely lehetővé teszi androszt-4-én-3,17-dion- és androszt-1,4-dién-3,17-dion-származékok kis költséggel és nagy mennyiségben való előállítását úgy, hogy valamely szterint, pl. koleszterint, szitoszterint, stb. a Mycobacterium nemzetséghöz tartozó mikroorganizmussal reagáltatnak. Az így kapott vegyület különböző szteroid-alapú gyógyszerek hatóanyagának előállításánál használható, közti-termékként alkalmazzák pl. ösztron, tesztoszteron, spironolakton előállítására.

A szteroid-alapú gyógyszerek nagyobb részénél hatóanyagként alkalmazott kortikoszteroidok előállításánál viszont még mindig soklépéses a szintézis; olyan pregnánszármazék-közti-termékeket alkalmaznak, amelyek csak jóval kedvezőtlenebb feltételek között állíthatók elő pl. a sztigmaszterinből vagy a dioszgeninből; vagy a hatóanyagot soklépéses eljárásban valamely epe-savból szintetizálják.

Kerestük annak lehetőségét, hogy a kortikoszteroidokat is a fent említett olcsó kiindulási anyagok alkalmazásával, gazdaságosabban állítsuk elő és azt találtuk, hogy az említett, 17-helyzetű oxocsoporttal rendelkező androsztánszármazékokból olyan új közti-termékek nyerhetők, amelyek kedvező feltételek között alkalmazhatók a kortikoszteroidok szintézisében. Részben bejelentésünk elsőbbsége előtt, részben utána javasolták már a kortikoid oldallánc 17-oxocsoportból való leszámaztatását [pl. J. C. S. Chem. Comm., 1981, 774; Tetrahedron Lett., 1971, 22. sz. 2005]. Ezekben az eljárásokban azonban a 3-oxocsoportot védeni kell és így nem alkalmazhatók pl. androszt-1,4-dién-3,17-dion konvertálására, mert a 3-oxocsoport szelektív megvédése itt problematikus.

A találmány olyan kortikoszteroid-szintézist tesz lehetővé, amelyben nem szükséges megvédeni a kiindulási anyag 3-oxocsoportját, így egyebek között az androszt-1,4-dién-3,17-dion-származék is alkalmazható a találmány szerinti eljárásban. A találmány jelentőségét növeli, hogy a szintetizálendő végtermékek, a gyógyászatiilag hatásos kortikoszteroidok egy része is Δ^{14} -szerkezetű. A találmány alkalmazása folytán a Δ^4 -szerkezetű kortikoszteroidok szintézisében előnyösen a találmány szerint előállítható Δ^4 -szerkezetű új közti-termékeket alkalmazhatjuk, a Δ^{14} -szerkezetű kortikoszteroidok, pl. a prednizolon szintézisében pedig a találmány szerint előállítható Δ^{14} -szerkezetű közti-termékeket; így az olcsón beszerezhető vagy előállítható androsztán-származékból, mint kiindulási anyagokból minimális számú lépésben és jó kitermeléssel kaphatjuk a fontos gyógyászati hatóanyagokat. A továbbiakban tárgyalandó Folyamatábra pedig azt szemlélteti, hogy felismerésünk alapján a 3,17-dion-androsztánszármazékok ezen túlmenő változatosságban is alkalmazhatók a kortikoszteroidok szintézisében.

A 17-oxo-androsztánszármazékok úgy alkalmazhatók kedvező feltételek között a kortikoszteroidok szintézisében, hogy azokat előbb egy megfelelő 21-dihalogén-

-17 α -alkanoiloxi-szteroidszármazékká konvertáljuk, majd a jelen találmány szerinti eljárásban a megfelelő monohalogén-alkanoiloxi-szteroidszármazékká. A megfelelő dihalogén-alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállítását részletesebben a 1743/85 ügyiratszámú magyar szabadalmi bejelentésben (189 460 ljsz.) ismertetjük, az ennek során kapott dihalogén-alkanoiloxi-szteroidszármazékokat alkalmazzuk a jelen találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagokként. A kortikoszteroidok előállításánál tehát egyfelől a 1743/85 ügyiratszámú magyar szabadalmi bejelentés tárgyát képező, másfelől a jelen találmány szerinti eljárás egy olyan szintézis egymást követő lépéseiben alkalmazható, amely szintézis végeredményeként a bevezetőben említett 17-oxo-androsztánszármazékok többlépéses konverziójával kapjuk a kívánt kortikoszteroid-végterméket. A dihalogén-alkanoiloxi-szteroidszármazékokból kiinduló lépéssorozatokat a Folyamatábra szemlélteti, amelyből kitűnik, hogy 17-oxo-csoporttal rendelkező androsztánszármazékokból változtatásosan szintetizálhatók a kortikoszteroid-végtermékek.

Jobb áttekinthetőség kedvéért a dihalogén-alkanoiloxi-szteroidszármazékokat, amelyek nem a jelen találmány szerinti, hanem az ezt megelőző lépés termékei (Ia), illetve (Ic) általános képletű vegyületekként jelöljük, míg a jelen találmány szerint ezek konvertálásával kapott (I) általános képletű céltermékeket az (I) általános képlet körébe tartozó (Ib), illetve (Id) általános képletű vegyületekként jelöljük.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 21-monohalogén-17 α -alkanoil-oxi-szteroidszármazékok előállítására – a szaggatott vonal, A és Y jelentése a már megadott –, amelyek közé tartozik egyebek között a 21-jód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, a 21-bróm-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, stb., amelyek közti-termékként kedvező feltételek között alkalmazhatók kortikoszteroidok, pl. hidrokortizon vagy prednizolon előállításához.

A találmány szerinti eljárás különbözőképpen fogantozítható aszerint, hogy az előállítani kívánt céltermék 40 képletében Y jelentése jódatom vagy brómatom.

a) eljárás

Ezzel az eljárással állíthatjuk elő az (I) általános képlet körébe tartozó (Ib) általános képletű monojód-alkanoiloxi-szteroidszármazékokat, amelyek közé tartozik pl. a 21-jód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, 21-jód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-propionát, 21-jód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, stb.

Az (Ib) általános képletű monojód-alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállításához elegendő a megfelelő (Ia) általános képletű dijód-alkanoiloxi-szteroidszármazékot egy hidrogénatomot tartalmazó szerves oldószerrel kontaktálni.

Már említettük, hogy az (Ia) általános képletű kiindulási anyagok ugyancsak új vegyületek, amelyek előállítását részletesen a 1743/85 ügyiratszámú magyar szabadalmi bejelentésben ismertetjük, ilyen egyebek között a 21,21-dijód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, 21,21-dijód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-propionát; 21,21-dijód-17 α -hidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, stb.

Az eljárásban alkalmazható hidrogéntartalmú szerves

oldószer olyan szer, amelyből hidrogénion (proton), illetve hidrogéngyök szabadítható fel. Ezek körébe közel valamennyi iparilag szokásosan alkalmazott oldószer beletartozik, pl. az ecetsav, trietil-amin, dimetil-formamid (DMF), acetonitril, etil-acetát, acetone, tetrahydrofurán (THF), metanol, kloroform, benzol stb. Előnyösen alkalmazhatók erre a célra az aminok, pl. trietil-amin, dietil-amin stb., továbbá a metil-ke-tonok, pl. acetone, metil-etil-ke-ton, stb., amelyek közül különösen a metil-ke-tonok alkalmazása célszerű. Az ilyen oldószereket az általában szokásos mennyiségben alkalmazzuk.

Ha valamely metil-ke-ton alkalmazzuk az (Ib) általános képletű monojó-d-ke-tonok találmány szerinti előállításánál, a reakcióképesség és így a kitermelés kiemelkedő módon javul, ha a reakcióelegyben legalább egy lúgos vegyület is jelen van, amely lehet valamely alkáli-fém-hidroxid, pl. nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, stb.; valamely alifás amin, pl. trietil-amin, dietil-amin, stb.; valamely aromás amin, pl. dimetil-amino-anilin, piridin; vagy a lúgos vegyületek karbonátja vagy karboxilátja, pl. kálium-karbonát, kálium-acetát, trietil-amin-acetát, stb.

A lúgos vegyületeket, illetve azok karbonátjait vagy karboxilátjait általában az (Ia) általános képletű köz-titermékével ekvimoláris vagy annál nagyobb mennyiségben alkalmazzuk. A reakcióhőmérséklet szokásosan -10 és 100 °C közötti.

Az (Ib) általános képletű monojó-d-alkanoiloxi-szte-roidszarmazékokat úgy is előállíthatjuk, hogy az (Ia) általános képletű köz-titermékét valamely ditionit-vegyü-lettel reagáltatjuk. Így pl. alkalmazható a találmány szerinti eljárásban a nátrium-ditionit (vulg. hidroszulfít), kálium-ditionit, kalcium-ditionit, cink-ditionit, lítium-ditionit, magnézium-ditionit, stb., amelyek közül legelő-nyösebb a nátrium-ditionit. A ditionit-vegyületből általá-
ban az α,α -dijód-ke-tonnal egyenértékű mennyiség $1,0$ – $1,3$ -szorosát, előnyösen $1,0$ – $1,2$ -szeresét alkalmazzuk. Ha ennél többet alkalmazunk, a monojó-d-ke-ton további redukciója léphet fel ke-tonná, miáltal a kitermelés csökken.

A redukcióhoz valamely az ipari gyakorlatban szoká-
sos oldószert alkalmazhatunk, pl. benzolt, THF-t, ace-
tont, ecetsavat, stb. A reakcióhőmérséklet 0 és 50 °C,
előnyösen 5 és 30 °C közötti.

Ebben az eljárásban a monojó-d-alkanoiloxi-szte-roid-
szarmazékot úgy is kaphatjuk, hogy a ditionit-vegyüle-
te(ke)t közvetlenül hozzáadjuk a megfelelő díjó-d-alk-
anoiloxi-szte-roidszarmazék előállításánál keletkezett
reakcióközeghez anélkül, hogy a köz-titermék díjó-d-alk-
anoiloxi-szte-roidszarmazékot a reakcióközegből előbb
elkülönítenénk. Ebben az esetben a teljes lépéssorozat
abból állhat, hogy valamely (II) általános képletű –
e képletben a szaggatott vonalak és A jelentése a már
megadott – etinilezett szte-roid-szarmazékot pozitív
jó-dionokkal reagáltatunk, így kapunk egy oldatot, amely
megfelelő (Ia) általános képletű díjó-d-alkanoiloxi-szte-
roidszarmazékot tartalmazza, ehhez az oldathoz közvet-
lenül hozzáadjuk a megfelelő ditionit-vegyületet és így
kapjuk a megfelelő (Ib) képletű monojó-d-alkanoiloxi-
szte-roidszarmazékot.

b) eljárás

Ezzel az eljárással állíthatjuk elő az (I) általános kép-
let körébe tartozó (Id) általános képletű új monobró-m-

-alkanoiloxi-szte-roidszarmazékokat, amely képletben a
szaggatott vonal és A jelentése a már megadott.

A találmány szerint ehhez a megfelelő (Ic) általános
képletű díbróm-alkanoiloxi-szte-roidszarmazékokból
indulunk ki, amely képletben a szaggatott vonal és A je-
lentése a már megadott, s ezt a kiindulási anyagot vala-
mely foszfittal, pl. trialkil-foszfittal vagy triaril-foszfittal
reagáltatjuk. Kiemelkedő kitermelés érhető el, ha az (Ic)
általános képletű vegyületet pl. trimetil-foszfittal, trietil-
foszfittal, illetve trifenil-foszfittal reagáltatjuk.

A foszfitegyület a díbróm-alkanoiloxi-szte-roidszár-
mazék mennyiségével legyen legalább ekvimoláris, elő-
nyösen az ekvimoláris mennyiség $1,2$ – 10 -szere-se.

Általában oldószerben reagáltatjuk a kiindulási anya-
gokat, amely lehet az iparban hasonló célra alkalmazott
szerek bármelyike. Előnyösen az oldószer nitrovegyület,
pl. nitro-metán, nitro-benzol, stb.; valamely rövidszén-
láncú alkhol, pl. metanol, etanol, stb.; valamely rövid-
szénláncú karbonsav, pl. ecetsav, propionsav, stb. Külö-
nösen előnyös a vízben oldódó rövidszénláncú alkoholok
vagy karbonsavak oldószerkénti alkalmazása, mert ilyen-
kor a reakciótermék kicsapásához elég víz hozzáadása
és így a monobró-m-szte-roidszarmazék-céltermék egy-
szerű művelettel, pl. szűréssel elkülöníthető. A reakció-
hő nérséklet 0 és 50 °C, előnyösen 5 és 30 °C közötti.

A találmány szerinti eljárással (Id) általános képletű
céltermékként előállítható pl. a 21-bróm-17 α -hidrox-
i-pregn-4-én-3, 20-dion-17-acetát, 21-bróm-17 α -hidrox-
i-pregn-4-én-3, 20-dion-17-propionát, 21-bróm-17 α -hidr-
oxi-pregna-1,4-dién-3, 20-dion-17-acetát, stb.

A Folyamatára mutatja, hogy a találmány szerint
előállított (Ib), illetve (Id) általános képletű alkanoi-
-oxi-szte-roidszarmazékok hogyan konvertálhatók hidro-
kortizonná, illetve prednizolonná.

A továbbiakban ismertetjük azokat az eljárásokat,
amelyekben a találmány szerint előállított új (I) általá-
nos képletű alkanoi-oxi-szte-roidszarmazékok használ-
harók kiindulási anyagokként különböző szte-roidszár-
mazékok előállítására: 1. Eljárás (IV) általános képletű
szte-roidszarmazékok – e képletben a szaggatott vonal
kívánt esetben jelenlevő kettős kötetst jelent, míg A,
illetve A' jelentése alkanoi-oxi-csoport – előállítására
(It) vagy (Id) általános képletű alkanoi-oxi-szte-roid-
szarmazékokból mint kiindulási anyagokból:

a) Az (Ib) vagy (Id) általános képletű alkanoi-oxi-
szte-roidszarmazékot valamely rövidszénláncú alkifás
sav kvaterner ammóniumsójával reagáltatjuk.

Erra a célra legfeljebb 10 szénatomos alifás savak
kvaterner ammóniumsói alkalmazhatók, pl. tetrametil-
-ammónium-acetát, tetrametil-ammónium-propionát,
tetraetil-ammónium-acetát, trimetil-benzil-ammónium-
-acetát, stb. Az (Ib), illetve (Id) általános képletű szte-
roidszarmazék mennyiségéhez képest a kvaterner ammó-
niumsót legalább ekvimoláris mennyiségben alkalmaz-
zuk, előnyösen annak mennyisége az ekvimoláris meny-
nyiség $1,05$ – $1,6$ -szorosa. Általában oldószerben reagál-
tatjuk az (Ib), illetve (Id) általános képletű alkanoi-oxi-
szte-roidot a kvaterner ammóniumsóval. Előnyösen
aprotikus oldószert használunk, ilyen pl. a DMF, N-me-
til-pirrolidon, dimetil-acetamid, stb.

A reakcióhőmérséklet -10 és 80 °C, előnyösen 0 és
 40 °C közötti. Ennél nagyobb hőmérséklet kedvezőtlen,
mert nagyobb mennyiségben keletkezik olyan olefines
melléktermék, amelynél már nincs 17-helyzetű acil-oxi-
csoport.

b) Az (Ib) vagy (Id) általános képletű alkanoil-oxi-szteroidszármazékot valamely alifás sav alkálifémsójjal reagáltatjuk poláros, aprotikus sav(ak) és/vagy polietilén-glikol(ok) jelenlétében.

Ebben az eljárásban az egyik oldószer valamely poláros, aprotikus oldószer, pl. dimetilszulfoxid (DMSO), DMF, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon, stb. Ha ilyen oldószert alkalmazunk, a halogénatom helyébe acil-oxi-csoport szubsztituálódik. A reakcióhőmérséklet legfeljebb 100 °C, előnyösen 40 és 80 °C közötti. Ennél nagyobb hőmérséklet kedvezőtlen, mert melléktermékként olyan szteroidszármazék keletkezik, amelynek a 16-helyzetben is van kettős kötése, viszont nincs a 17-helyzetben acil-oxi-szubsztituense, pl. 21-acetoxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion, 21-acetoxi-pregna-1,4,16-trién-3,20-dion, stb. Túl hosszú reakcióidő sem kedvező, mert ez is ahhoz vezethet, hogy az előállítani kívánt (IV) általános képletű 17-aciloxi-szteroidszármazékok a már említett melléktermékké alakulnak. Általában megállítjuk a reakciót, ha a kiindulási anyag átalakulása 80 és 97 %, előnyösen 85 és 95 % közötti mértéket már elért. Különösen kedvezőnek bizonyult az N-metil-pirrolidon vagy dimetil-acetamid oldószerekénti alkalmazása, mert kiemelkedő a kitermelés és csökken a melléktermék képződésének mértéke.

Ugyancsak alkalmazható az eljárásban oldószerként valamely polietilén-glikol-származék, amelynek molsúlya 200 és 1500, előnyösen 300 és 600 közötti, pl. polietilén-glikol, polietilén-glikol-monometiléter, polietilén-glikol-dimetiléter, stb. Ha szilárd halmazállapotú ilyen polietilén-glikolt alkalmazunk, azt alkalmas oldószerral keverjük össze, amely lehet pl. N-metil-pirrolidon, dimetil-acetamid, DMF, stb. Ezekben a polietilén-glikolokban a szteroidszármazékok ugyan nem oldódnak, mégis alkalmazhatjuk ezeket, ha összekeverjük a szteroidszármazékok szempontjából alkalmas oldószerral. A reakcióhőmérséklet általában 10 és 80 °C, előnyösen 20 és 50 °C közötti.

Alifás sav alkálifémsójaként az eljárásban a legfeljebb 10 szénatomos savak alkálifémsóit alkalmazhatjuk, ilyen pl. a nátrium-formiát, kálium-formiát, nátrium-acetát, kálium-acetát, kálium-propionát, stb., amelyek közül legelőnyösebb a kálium-acetát alkalmazása.

c) Az (Ib) vagy (Id) általános képletű alkanoil-oxi-szteroidszármazékot valamely koronaéter jelenlétében reagáltatjuk valamely rövidszénlancú alifás sav alkálifémsójjal, ahol az alkálifémsók a b) alatt megadottak lehetnek.

A koronaéterek lehetnek makrogűrűs vegyületek, pl. 18-korona-6, dibenzo-18-korona-6, diciklohexil-18-korona-6, ciklohexil-12-korona-4, dibenzo-14-korona-4, tetrabenzo-24-korona-8, stb. A megfelelő koronaétert attól függően választjuk meg, milyen alkálifémsót alkalmazunk: 18-korona-6-vegyületek pl. előnyösek, ha háliumsókat alkalmazunk, pl. kálium-acetát, kálium-propionát, stb. esetében; ciklohexil-15-korona-5- vagy dibenzo-18-korona-6-vegyületek pedig nátriumsók, pl. nátrium-acetát, nátrium-propionát, stb. alkalmazása esetén előnyösek. A legkedvezőbb kombináció kálium-acetát és 18-korona-6 alkalmazása. A koronaéterek mennyisége legyen az alkalmazott szteroidszármazék mennyiségével legalább ekvimoláris, de célszerűen annál több, előnyösen annak 1,2–2,0-szerese.

Általában oldószert alkalmazunk a reakcióhoz. Különböző aprotikus oldószereket alkalmazhatunk, elő-

nyösen erősen poláros, aprotikus oldószereket, pl. DMF, N-metil-pirrolidon, dimetil-acetamid, stb.

A reakcióhőmérséklet általában 0 és 80 °C, előnyösen 10 és 40 °C közötti. Ha a hőmérséklet ennél nagyobb, 5 olyan olefines melléktermékek képződnek, amelyeknek nincs a 17-helyzetben acil-oxi-szubsztituensük.

2. Eljárás a gyógyszerként széleskörűen alkalmazott gesztagén hormon, a 17 α -hidroxiprogesteron előállítására valamely (Ia), illetve (Ib) általános képletű alkanoil-oxi-szteroidszármazékból mint kiindulási anyagból.

Ha valamely (Ia) vagy (Ib) általános képletű jódkorona-alkanoil-szteroidszármazékot kontaktálunk valamely metilketonnal, akkor (V) általános képletű – e képletben a szaggatott vonalak és A jelentése a már megadott – 15 progesterontípusú vegyületet kaphatunk.

Az ilyen célra használható metilketonok közé sorolható az acetone, metil-etil-ke-ton, aceto-fenon, stb.; közülük legelőnyösebb az acetone alkalmazása. Az ilyen metilketonokat az oldószerekénti alkalmazáshoz szokásosan 20 elegendő mennyiségben alkalmazzuk és előnyösen oldószerként is alkalmazzuk.

Ennek az eljárásnak a fogantatásához az (Ia) vagy (Ib) általános képletű jódkorona-alkanoil-szteroidszármazékot pl. feloldjuk az alkalmasan választott metilketonban, 25 pl. acetoneban, majd meghatározott ideig rázzuk. Ha a kiindulási anyag (Ia) általános képletű jódkorona-alkanoil-szteroidszármazék, pl. 21,21-dijód-17 α -hidroxipregna-4-én-3,20-dion-17-acetát, először abból a megfelelő jódkorona-alkanoil-szteroidszármazék, pl. 21-jód-17 α -hidroxipregna-4-én-3,20-dion-17-acetát képződik, majd további 30 rázás közben képződik abból a 17 α -hidroxipregna-4-én-3,20-dion-17-acetát.

Ebben a folyamatban savas vegyületek egyidejű jelenléte gyorsíthatja a reakciót, egyidejűleg növelve a progesteronszármazék kitermelését is. 35

Ilyen savas vegyületekként alkalmazhatók a szervetlen savak, pl. hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, perklórsav, stb.; a szerves savak, pl. metánszulfonsav, p-toluol-szulfonsav, trifluor-ecetsav, trifluor-metánszulfonsav, stb. 40 Ezeket a savas vegyületeket gyengén bázikus vegyületekkel, pl. piridinnel alkotott sóik alakjában is alkalmazhatjuk. A savas vegyületet, illetve annak sóját a jódkorona-származékkal mint kiindulási anyaggal ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk. Általában a reakcióhőmérséklet 45 0 és 100 °C, előnyösen 10 és 40 °C közötti.

A találmányt részletesebben példák leírásával ismertetjük. Az 1–13. példák bemutatják az (Ia), illetve (Ic) általános képletű kiindulási anyagok, majd azokból a találmány szerinti (I) általános képletű céltermékek előállítását, a 14–19. példák pedig a céltermék további konvertálását a gyógyászatiilag hatásos megfelelő kortikoszteroid szintetizálása céljából. 50

1. példa

162 ml ecetsav és 18 ml víz elegyéhez adunk 4,08 g elemi jódot és 5,71 g 17 β -etil-17 α -hidroxil-androszta-1,4-dién-3-on-17-acetátot, s az elegyet szobahőmérsékleten 50 leten rázzuk. Ezután rázás közben hozzácepegtetünk egy elegyet, amely 2,6 ml 40 %-os perecetsavas oldatot, 45 ml ecetsavat és 5 ml vizet tartalmaz, majd a rázást további 2,5 órán át folytatjuk. 1500 ml víz hozzáadásakor kristályos csapadékot kapunk, a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 9,61 g (I) képletű 65

21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1, 4-dién-3, 20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm:
0,89 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 5,52 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,31 (q, 1H); 7,10 (d, 1H).

2. példa

1,04 g 21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 25 ml acetont adunk, 4,1 ml trietil-amint és 2,6 ml ecetsavat, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten (25 °C) 2 órán át rázzuk.

A reakcióterméket metilén-kloriddal extraháljuk és a szerves fázist kielégítő mértékben mossuk vízzel. A metilén-kloridot ledesztilláljuk, így 0,818 g amorf kristályos anyagot kapunk.

Folyadékkromatográfiás elemzéssel megállapítjuk, hogy a kristályos termék 95,3 %-os tisztasággal 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát (kitermelés: 94 %).

Az amorf kristályokat acetone-heptán-elegyből átkristályosítva tiszta 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum: (CDCl₃) δ ppm:
0,79 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,93 (d, 2H); 6,12 (s, 1H); 6,25 (q, 1H); 7,09 (d, 1H).

3. példa

0,1 g 21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 1,5 ml acetont adunk, majd az elegyet 28 °C hőmérsékleten 4 órán át rázzuk. A kapott reakcióterméket metilén-kloriddal extraháljuk és folyadékkromatográfiásan elemezzük. Megállapítható, hogy 83,5 %-os kitermeléssel kapjuk a 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot, s 11,4 %-nyi a 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, a melléktermék.

4. példa

A 3. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy oldószerként acetont helyett 4,0 ml trietil-amint használunk; a kapott céltermék 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, a kitermelés 40,7 %.

5. példa

A 3. példa szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy acetont helyett 4,0 ml THF-t használunk oldószerként. A kapott céltermék 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, a kitermelés 35,5 %.

6. példa

1,00 g 21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 15 ml acetont és 70 mg nátrium-hidroxidot adunk, majd az elegyet 28 °C hőmérsékleten 10 percen át rázzuk. A 2. példa szerinti további kezelés

után a 2. példa szerint elvégzett elemzés azt mutatja, hogy 87,8 %-os kitermeléssel kapjuk a célterméket, a 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot és 12,2 %-nyi a melléktermék, a 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát.

7. példa

A 6. példa szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy nátrium-hidroxid helyett 4,2 ml trietil-amint használunk és 30 percen át rázzuk az elegyet; 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk 98,5 %-os kitermeléssel.

8. példa

2,016 g 17 β -etnil-17 α -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on-17-acetát, 1,49 g elemi jód, 27 ml ecetsav, 3 ml víz és 5 ml benzol elegyéhez 0,93 ml 40 %-os perecetsavas oldatot, 19,5 ml ecetsavat és 2,2 ml vizet tartalmazó elegyet adunk, s a kapott elegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át rázzuk.

A kapott 21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát egy része kristályként kicsapódik. Ezután rázás közben hozzácsepegtetünk 6,1 ml vizes oldatot, amely 4,25 %-ban nátriumhidroszulfidot tartalmaz. A csepegtetés befejezése után még 3 órán át folytatjuk a rázást.

A reakcióelegyet vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázist először hígított nátrium-bikarbonátos vizes oldattal, majd vízzel mossuk, ezután szárítjuk.

A diklór-metános oldatot folyadékkromatográfiásan elemezzük és megállapítjuk, hogy 91,5 mól%-nyi 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot és 2,2 mól%-nyi 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

A kloroformos oldatot bepároljuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így olajos közeget kapunk, amely fokozatosan megszilárdul. Aceton és heptán elegyből átkristályosítva 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum: (CDCl₃) δ ppm:
0,79 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,93 (d, 2H); 6,12 (s, 1H); 6,25 (q, 1H); 7,09 (d, 1H).

9. példa

7,86 g 17 β -etnil-17 α -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on-17-acetát, 130 ml ecetsav, 13 ml víz és 7,35 g nátrium-acetát elegyét 0 °C-ra hűtjük. Kisebb adagokban 6,43 g N-bróm-acetamidot adunk hozzá és ennek befejezése után 1 órán át rázzuk a rendszert. A reakcióterméket 3 liter jeges vízbe öntjük, a kapott kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 11,58 g 21,21-dibrom-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm:
0,98 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 6,01 (s, 1H); 6,04 (s, 1H); 6,20 (q, 1H); 7,02 (d, 1H).
Tömegspektrum m/e: 528

10. példa

100 ml ecetsav, 10 ml víz és 2 g nátrium-acetát elegyét 0 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 2,0 g 17 β -etnil-17 α -hidroxi-androszt-4-én-3-on-17-acetátot.

1,7 g N-bróm-acetamidot adunk hozzá és további 2 órán át rázzuk az elegyet. A reakcióelegyet ezután 500 ml jeges vízbe öntjük és a kapott kristályokat kiszűrjük, majd szárítjuk, így 2,9 g 21,21-dibróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk, amelynek NMR-spektruma (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 5,68 (s, 1H).

0,22 g 21,21-dibróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 5,0 ml ecetsavat, 0,5 ml vizet, 0,1 g nátrium-acetátot és 0,1 g cinkport adunk, majd az elegyet 80 °C hőmérsékleten rázzuk 15 percen át. A cinkport leszűrjük és a szűretet vízbe öntjük, így 0,114 g kristályos anyagot kapunk. Etanolból átkristályosítva 0,063 g fehér kristályt kapunk, amelynek IR- és NMR-spektruma megegyezett az ellenőrzésképpen egybevett 17 α -hidroxi-progeszteron-17-acetátéval.

11. példa

1,34 g 21,21-dibróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz adunk 25 ml nitro-metánt és 2,0 ml trimetil-foszfítot, majd az elegyet szobahőmérsékleten 50 percen át rázzuk. A reakcióoldatot éterrel hígítjuk, majd vízzel mossuk, amíg a vizes fázis semleges lesz.

Az éteres fázist szárítjuk és csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószert, így 1,117 g kristályos anyagot kapunk. Oktán és THF elegyéből átkristályosítva 0,827 g 21-bróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 3,87 (s, 1H); 3,89 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,05 (d, 1H).
Tömegspektrum m/e: 448,45

Elemzési eredmény:	C	H	O	Br
számított (Z):	61,47	6,50	14,25	17,78
talált (%):	61,59	6,61	14,03	17,78

12. példa

2,03 g 21,21-dibróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 20 ml metanol és 2,2 ml trimetil-foszfítot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 80 percen át rázzuk.

A reakcióoldathoz 200 ml vizet adunk és a kapott kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 1,69 g 21-bróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

13. példa

2,07 g 21,21-dibróm-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 20 ml ecetsavat és 2,2 ml trimetil-foszfítot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 70 percen át rázzuk.

A reakcióoldathoz 200 ml vizet adunk, a kapott kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 1,63 g 21-bróm-17 α -

-hidroxi-pregna-4-én-3,20-dion-acetátot kapunk, amelynek NMR-spektruma (CDCl₃) δ ppm: 0,78 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 3,98 (d, 2H); 5,69 (s, 1H).

14. példa

2,006 g 17 α -hidroxi-21-jód-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát és 0,801 g tetrametil-ammónium-acetát elegyéhez 6,0 ml N-metil-pirrolidont adunk és az elegyet 21 °C hőmérsékleten rázzuk 8 órán át. Ezután rázás közben lassan hozzácsepegtetünk 60 ml vizet. A kapott kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 1,64 g kristályt kapunk, amelyet 16 ml etanolról átkristályosítva 1,21 g 17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-diacetátot kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm: 0,80 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 4,82 (q, 2H); 6,12 (s, 1H); 6,08 (d, 1H); 7,13 (d, 1H).

15. példa

1,93 g 17 α -hidroxi-21-bróm-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, 2,51 g kálium-acetát és 20 ml DMF elegyét 60 °C hőmérsékleten 14 órán át rázzuk. Ezután 200 ml vizet adunk hozzá, mire kristályok csapódnak ki. Szűrés és szárítás után 1,519 g kristályt kapunk. Oktán és THF elegyéből kétszer átkristályosítva 0,835 g 17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-diacetátot kapunk.

16. példa

4,08 g 17 α -hidroxi-21-jód-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, 4,55 g kálium-acetát, 28 ml polietilén-glikol-monometiléter (mólsúly: 400) és 12 ml N-metil-pirrolidon elegyét 40 °C hőmérsékleten 13 órán át rázzuk. A reakcióoldatot 400 ml vízbe csepegtetjük. A kapott kristályokat szűrjük és szárítjuk, így 3,29 g nyers 17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-diacetátot kapunk. Folyadékkromatográfias elemzéssel megállapítjuk, hogy a termék tisztasága 70,13 %-os.

17. példa

1,86 g 17 α -hidroxi-21-jód-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát, 2,00 g kálium-acetát, 1,952 g 18-korona-6 és 20 ml N-metil-pirrolidon elegyét 20 °C hőmérsékleten 4 órán át rázzuk. A reakcióoldatot 200 ml vízbe öntjük és a kapott kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 1,33 g nyers 17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-diacetátot kapunk. Folyadékkromatográfias elemzés azt mutatja, hogy a termék tisztasága 90 %-os (kitermelés: 74,5 mól%).

Etanolból átkristályosítva tiszta 17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-diacetátot kapunk.

18. példa

1,0 g 21,21-dijód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 15 ml acetont adunk, és az elegyet 28 °C hőmérsékleten 4 órán át rázzuk. A reakcióterméket metilén-kloriddal extraháljuk és a metilén kloridos fázist vízzel mossuk, majd szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és szárazra párolás után amorf kristályokat kapunk.

Folyadékkromatográfiai elemzés azt mutatja, hogy a 10 kristályokat alkotó keverékből 83,5 % 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát és 11,4 % 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát.

Ha a reakciót 21 órán át folytatjuk, a kapott elegyből 46,0 % a 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát és 48,3 % a 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetát. 50 órán át tartó reakció esetén 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk 80 %-os kitermeléssel.

19. példa

1,0 g 21-jód-17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetáthoz 20 ml acetont és 0,80 g piridin-p-toluol-25-szulfonátot adunk, majd az elegyet 2,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk rázás közben. 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk 90 %-os kitermeléssel. Az utókezelést a 18. példa szerint végezzük, fehér kristályokat kapunk. Heptán és 30 aceton elegyből átkristályosítva 17 α -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-acetátot kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm: 0,71 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 6,03 (s, 1H); 6,32 (q, 1H); 7,01 (d, 2H).

Miután így teljes részletességgel ismertettük a találmányt, a szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány realizálása a találmányi gondolattal összhangban a fent megadott példáktól eltérő módon is lehetséges.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 21-halogén-17 α -alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent, Y jelentése jód-metilcsoport vagy bróm-metilcsoport és A jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-oxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan céltermék előállítására, amelynek (I) általános képletében a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése jód-metilcsoport, egy

(Ia) általános képletű dijód-szteroidszármazékot – a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott – egy hidrogéntartalmú szerves oldószerral kontaktálunk vagy valamely ditionit-vegyület alkalmazásával redukálunk; vagy

b) olyan céltermék előállítására, amelynek (I) általános képletében a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése bróm-metilcsoport, egy (Ic) általános képletű dibrómszteroidszármazékot – a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott – valamely foszfit-vegyülettel reagáltatunk. (Elsőbbség: 1982. 07. 19.)

2. Eljárás (I) általános képletű új 21-halogén-17 α -alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent, Y jelentése jód-metilcsoport és A jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-oxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy egy (Ia) általános képletű dijód-szteroidszármazékot – a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott – hidrogéntartalmú szerves oldószerral kontaktálunk. (Elsőbbség: 1981. 08. 26.)

3. Eljárás (I) általános képletű új 21-halogén-17 α -alkanoiloxi-szteroidszármazékok előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent, Y jelentése jód-metilcsoport vagy bróm-metilcsoport és A jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-oxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy

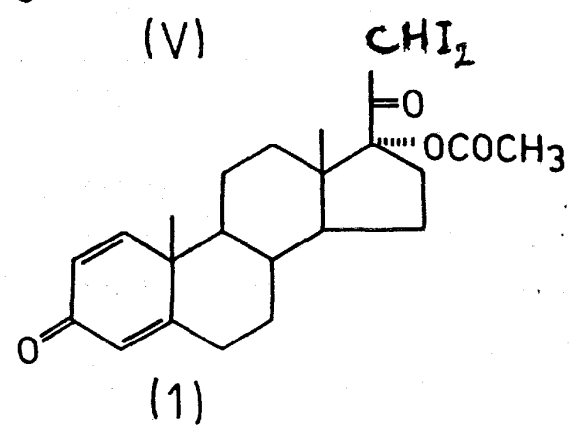
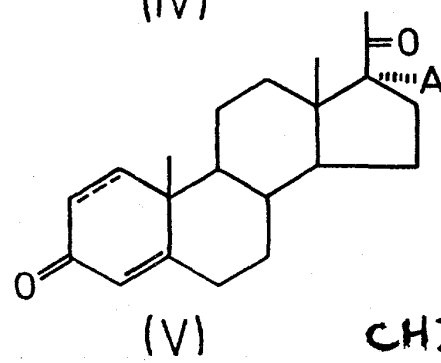
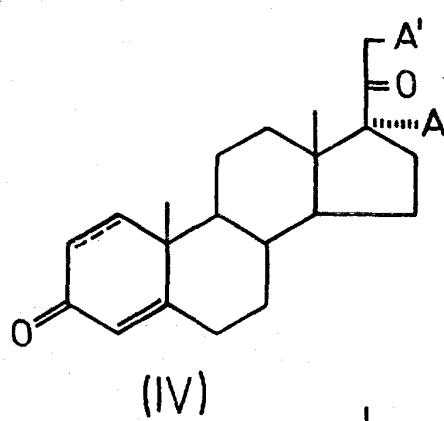
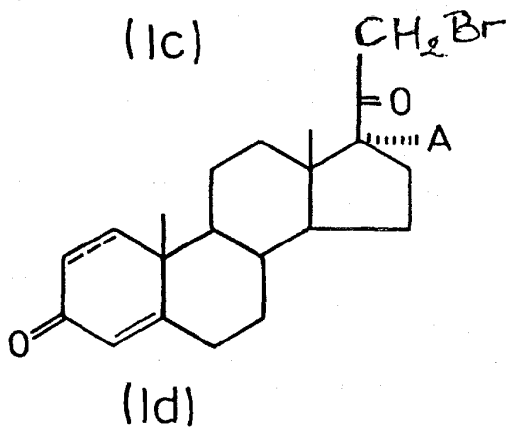
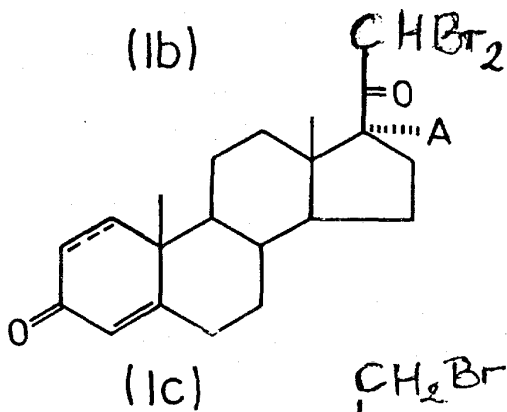
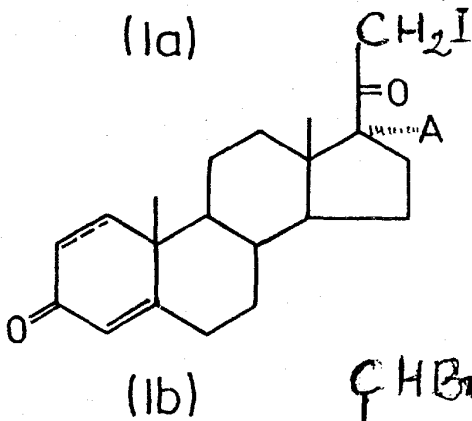
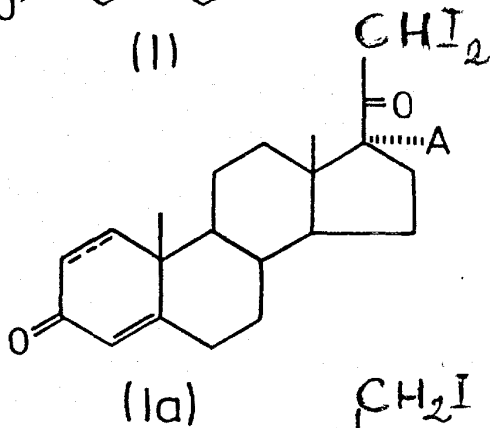
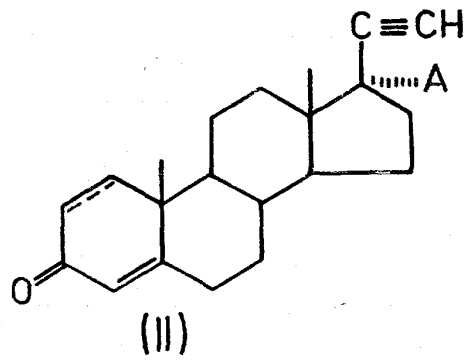
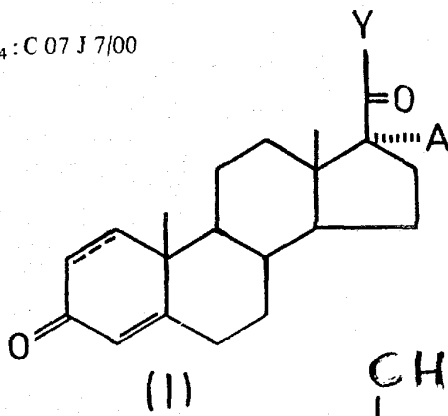
a) olyan céltermék előállítására, amelynek (I) általános képletében a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése jód-metilcsoport, egy (Ia) általános képletű dijód-szteroidszármazékot – a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott – valamely ditionit-vegyület alkalmazásával redukálunk; vagy

b) olyan céltermék előállítására, amelynek (I) általános képletében a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése bróm-metilcsoport, egy (Ic) általános képletű dibrómszteroidszármazékot – a szaggatott vonal és A jelentése a tárgyi körben megadott – valamely trialkil- vagy triaril-foszfit-vegyülettel reagáltatunk. (Elsőbbség: 1981. 07. 28.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrogéntartalmú szerves oldószerként metilketont alkalmazunk és előnyösen olyan közegben reagáltatjuk a kiindulási anyagokat, amelyben legalább egy lúgos vegyület – vagy annak karbonátja, illetve karboxilátja – is jelen van. (Elsőbbség: 1981. 08. 26.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrogéntartalmú szerves oldószerként egy amint alkalmazunk. (Elsőbbség: 1981. 08. 26.)

2 db ábra



Folyamatábra

