

HÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

02590  
61030  
56.102/BE

K I V O N A T

Eljárás kortikoszteroid-intermedierek előállítására

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. november 26.

Elsőbbsége: 1989. november 27. (441,500)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US90/06754

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/08218

A találmány tárgya eljárás kortikoszteroid  
intermedierek előállítására.

A találmány szerint az (V) általános képletű  
oxazolin-kortikoszteroid intermediereket állítják elő,  
amelyek képletében

R<sup>1</sup> hidrogénatom, alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-  
csoport,

R<sup>4</sup> hidrogénatom vagy alkilcsoport, és

R<sup>9</sup> hidrogénatom, fluor-, klór- vagy rövidszénláncu  
alkilcsoport.

A találmány szerint előállított intermedierek  
értékes kortikoszteroid gyógyszerek előállításához  
használhatók.



17 TO/92



A

S.B.G. & K.  
Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1063 Budapest, Dalszínház u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

56.102/BE

NSZTJ:007343/00

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

61030

Eljárás kortikoszteroid-intermedierek előállítására

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: CARRUTHERS Nicholas, NORTH PLAINFIELD,

NEW JERSEY,

GARSHASB Sohaila, MURRYSVILLE, Pennsylvania,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. november 26.

Elsőbbsége: 1989. november 27. (441,500)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US90/06754

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/08218

A találmány tárgya eljárás kortikoszteroid-  
-intermedierek előállítására.

A  $9\alpha$ -OH-szteroidok kortikoszteroidok előállít-  
tásához használható intermedierek.

Ezek a kortikoszteroidok a psoriasis (pikkelysömör), dermatológiai betegségek és gyulladások kezelésére alkalmazhatók. A 4 127 596 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti egy eljárást a  $9\alpha$ -hidroxi-androszténdion típusu vegyületek dehidratálására klór-szulfonsavval, ami  $\Delta 9,11$ -szteroidokat eredményez. A 4 102 907 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 87201933.6 számú európai szabadalmi bejelentés szteroid-intermedierek dehidratálását írja le. A 2086907A számú brit (egyesült királyságbeli) szabadalmi bejelentés (Barton és munkatársai) oxazolin-szteroid-intermedierek előállítását ismerteti, persavat használva. A 4 585 590 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy oxazolin  $C_3$ -védett formájának előállítását ismerteti specifikus szteroid-intermedierekből. Ezeknek a referenciáknak egyike sem ismerteti azonban az egyidejű dehidratálást és oxazolinképzést  $9\alpha$ -hidroxi-szteroidokból, körülbelül 5 vagy ennél alacsonyabb pKa-értékű savval vagy Vilsmeier reagenssel. A Barton és munkatársai eljárásában az oxazolincsoport hasznos prekurzornak mutatkozik a pregnánokhoz és a kortikoszteroidokhoz. Kivánatos lenne eljárás kidolgozása  $\Delta 9,11$ -szteroidok előállítására, amelyek a szükséges oxazolincsoporttal rendelkeznek, a  $9\alpha$ -hidroxi-szteroid kiindulási anyagokból. A  $\Delta 9,11$  kettős kötést tartalmazó

szteroidok hasznos köztitermékek a gyógyszerészetileg hatásos kortikoszteroidok előállításához [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corporation, New York (1959)]. Igy kívánatos lenne kidolgozni egy olyan eljárást a  $\Delta 9,11$ -szteroidok előállítására, amelyek a szükséges oxazolincsoporttal rendelkeznek, és amely eljárás az előállításhoz szükséges műveleteket csökkenti.

A találmány tárgya eljárás az (V) általános képletű oxazolin-kortikoszteroid intermedierek előállítására,

a képletben

$R^1$  hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, fenil- vagy fenil-alkilcsoport,

$R^4$  hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkil-, előnyösen metilcsoport,  $\alpha$  vagy  $\beta$  sztereokémiai formában, és

$R^9$  hidrogénatom, fluor-, klór- vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

A találmány szerint ugy végezzük az eljárást, hogy egy (III) általános képletű  $9\alpha$ -hidroxi-szteroidot, ennek tautomerjét vagy ezek keverékeit -

a képletben Z hidrogénatom, alkoxi-alkilcsoport, egy  $-SiR^{1a}R^2R^3$  általános képletű triszubsztituált szililcsoport, amelyben  $R^{1a}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  egymástól függetlenül

rövidszénláncu alkil-, fenil- vagy fenil-alkilcsoport; az (a) jelzésű rész egy b) vagy c) általános képletű enoléter - a képletekben  $R^5$  rövidszénláncu alkilcsoport,  $R^9$  a fenti jelentésű és  $R^{1a}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  az alábbiak -, egy (d) általános képletű ketál - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  egymástól függetlenül rövidszénláncu alkilcsoport vagy egy  $-(CR^{20}R^{21})_v-$ , illetve egy  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  általános képletű csoport, amelyekben  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{30}$  és  $R^{31}$  egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkil- vagy arilcsoport,  $v$  és  $w$  egymástól függetlenül 0-6 egész szám és  $v + w$  jelentése 2-12 egész szám, előnyösen 2 és  $-(CR^{20}R^{21})_v-$  vagy  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  gyűrűt képeznek, vagy oxigén- vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódnak, és  $R^9$  a fenti jelentésű -, egy (e) általános képletű enamín - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  a fenti jelentésűek - vagy egy (f) általános képletű keton - a képletben  $R^9$  a fenti jelentésű -

A) Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk, majd savasan hidrolizáljuk, s így egy (V) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

B) egy körülbelül 5 vagy ennél alacsonyabb  $pK_a$ -értékű savval reagáltatjuk, s így egy (V) általános képletű vegyületet állítunk elő; a sav lehet klór-szulfonsav, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, perklórsav vagy trifluor-ecetsav vagy ezek keverékei, a legelőnyöseb-

ben klór-szulfonsav.

Egy másik kiviteli alakja szerint a találmány tárgya eljárás a (IV) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

$R^1$  és  $R^4$  a fenti jelentésűek, és az (a') jelzésű rész egy (b') vagy (c') általános képletű enoléter - a képletben  $R^5$  rövidszénláncu alkilcsoport,  $R^9$  a fenti jelentésű és  $R^{1a}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  az alábbiak -, egy (d') általános képletű ketál - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  egymástól függetlenül rövidszénláncu alkilcsoport vagy egy  $-(CR^{20}R^{21})_v-$ , illetve  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  általános képletű csoport, amelyekben  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{30}$  és  $R^{31}$  egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkil- vagy arilcsoport,  $v$  és  $w$  egymástól függetlenül 0-6 egész szám és  $v + w$  értéke 2-12, előnyösen 2 és  $-(CR^{20}R^{21})_v-$  és  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  együtt gyűrűt képeznek vagy oxigén- vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódnak, és  $R^9$  a fenti jelentésű -, egy (e') általános képletű enamin - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  a fenti jelentésűek - vagy egy (f') általános képletű keton, amelyben  $R^9$  a fenti jelentésű. Az eljárást úgy végezzük, hogy egy (III) általános képletű vegyületet Vilsmeier reagenssel reagáltatunk, egy (IV) általános képletű vegyület előállítását biztosító körülmények között.

A találmány szerinti eljárás egy kiviteli módja szerint az előnyös (IV') általános képletű vegyületeket

állítjuk elő, amelyekben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent és a számozási rendszer az előnyös vegyületekre vonatkozik.

A találmány szerinti eljárásnak az a nem várt és meglepő előnye van, hogy a  $9\alpha$ -OH-szteroid régióspecifikusan dehidratálható, a szükséges oxazolincsoportot tartalmazó  $\Delta 9,11$ -szteroid egyidejű képzése mellett, ezeket a szteroidokat egyetlen műveletben vagy reaktorban előállítva. Ez a kombináció használható kortikoszteroidok előállítására, a  $9\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dion szteroid-származékból. A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy olyan egy-műveletes eljárást ad, amely lehetővé teszi, hogy az (V) általános képletű termékben az oxazolincsoporttal szomszédos C-21 helyzetbe egyszerűen kapcsoljunk fontos funkcionális csoportokat.

A leírásban és az igénypontokban alkalmazott kifejezések - hacsak másképpen nem jelezzük - definíciója a következő.

Az "alkil" vagy "rövidszénláncu alkil" kifejezés 1-6 szénatomos, egyenes láncu, telített szénhidrogén-csoportokra vagy 3-6 szénatomos, elágazó láncu, telített szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, ilyen például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexilcsoport és hasonló.

Az "alkoxi" kifejezés egy szomszédos szerkezeti

elemhez oxigénatomon keresztül kovalens kötéssel kapcsolódó alkilcsoportra vonatkozik, ilyen például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, hexoxicsoport és hasonló.

Az "alkoxi-alkil" kifejezés 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz kovalensen kapcsolódó 1-6 szénatomos alkoxicsoportra vonatkozik.

A "fenil-alkil" kifejezés 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz kovalensen kapcsolódó fenilcsoportot jelent, ilyen például a fenil-metil-, 2-fenil-etilcsoport és hasonló.

A "klór-szulfonsav" (klór-kénsav) képlete  $\text{ClSO}_2\text{OH}$ . A klór-szulfonsav ismert vegyület, akkor képződik, ha kén-trioxidot vagy füstölgő kénsavat sósavval kezelünk.

A "Z" szimbólum jelenthet bármely csoportot, amely elég labilis ahhoz, hogy a szükséges oxazolin képződését lehetővé tegye. Ilyen csoportok például - anélkül, hogy ezekre korlátoznánk - a hidrogénatom, alkoxi-alkilcsoport, egy  $-\text{SiR}^{1a}\text{R}^2\text{R}^3$  általános képletű triszubsztituált szililcsoport, amelyben  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  egymástól függetlenül rövidszénláncu alkil-, fenil- vagy fenil-alkilcsoport, előnyösen  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

A szakember tudni fogja, hogy a (III) általános képletű kiindulási vegyületek a (III) és (III')



tautomer formákban létezhetnek.

A találmány magába foglalja bármely tautomernek és ezek keverékeinek az alkalmazását is.

A találmány szerinti eljárást vázlatosan az [A] reakcióvázlat szemlélteti. Az (A) eljárás az (A1) és (A2) műveletekből áll. Az (A1) műveletben Vilsmeier reagens vagy ennek változatai használhatók arra, hogy a (III) általános képletű vegyületet a szükséges (V) általános képletű oxazolin-kortikoszteroidá alakítsuk. A Vilsmeier reagenst úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű formamidot - a képletben  $R^{40}$  és  $R^{41}$  egymástól függetlenül alkil- vagy fenilcsoport - szulfinil-kloriddal vagy foszforil-kloriddal, előnyösen szulfinil-kloriddal keverünk. Előnyös (VI) általános képletű formamid, amelyben  $R^{40}$  és  $R^{41}$  is metilcsoport, a dimetil-formamid. A Vilsmeier reagens ismert eljárásokkal előállítható, ezeket a szakirodalom már leírta [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. New York (1967); J. March (ed.) Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, John Wiley and Sons, New York (1985) pp. 487-488; R.S. Kittila "DMF Chemical Uses" (1967) and R.S. Kittila "Supplement to DMF Chemical Uses" E.I. DuPont De Nemours and Co. Inc. (1973)]. Ezeknek az irodalmi utalásoknak a preparatív tapasztalatait a leírásba utalásokkal beépítjük. A Vilsmeier

reagens előállításához a (VI) általános képletű formamidnak feleslegben vett vagy körülbelül ekvimoláris mennyiségeit reagáltathatjuk egy mól szulfinil-kloriddal vagy foszforil-kloriddal, s így kapjuk a Vilsmeier reagenst. Az előnyös körülbelül 3-1,2 mól (VI) általános képletű dimetil-formamidot használni. A Vilsmeier reagens elkészíthető önmagában, de előnyösen oldószer, így dimetil-formamid vagy metilén-diklorid jelenlétében állítjuk elő, körülbelül  $-25$  és  $25^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen kb.  $0^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten. Ha a dimetil-formamidot moláris feleslegben használjuk, akkor ez reagensként és oldószerként is szolgálhat.

A  $9\alpha$ -hidroxí-szteroidot (III) és a Vilsmeier reagenst a reakció során képződő sav semlegesítése céljából bázis jelenlétében reagáltatjuk. A bázis lehet piridin, kollidin, lutidin és ezek keverékei, előnyös a kollidin. A bázist hatásos mennyiségben alkalmazzuk ahhoz, hogy a (IV) vagy (V) általános képletű vegyületek előállítása során keletkező, valamint magából a Vilsmeier reagensből képződő savat semlegesítsük. A bázist alkalmazhatjuk feleslegben vagy körülbelül ekvimoláris mennyiségben 1 mól szulfinil-kloridra vagy foszforil-kloridra, előnyös a körülbelül 10-2 mól bázis, még előnyösebben a körülbelül 2 mól bázis.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott Vilsmeier reagenst elegendő mennyiségben használjuk

ahhoz, hogy a (III) általános képletű vegyület szteroidgyűrűjén a  $\Delta^{9,11}$  kettős kötés létrejöjjön és egyidejűleg a szükséges oxazolinfajta képződjék. A Vilsmeier reagens ilyen mennyiségei a feleslegben vett reagens vagy körülbelül ekvimoláris mennyiség 1 mól (III) általános képletű vegyületre, előnyös a körülbelül 5-2 mól Vilsmeier reagens.

Az (A1) műveletben a komponensek összekeverésének sorrendje nem kritikus, de előnyösen előbb a bázist - ha alkalmazzuk - keverjük a (III) általános képletű vegyülettel, mielőtt a Vilsmeier reagenst hozzáadnánk. Az (A1) eljárást légköri nyomáson és körülbelül  $-50^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen körülbelül  $-20-0^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten végezzük. A reakcióelegyet elegendő ideig keverjük ahhoz, hogy a reakció tökéletesen végbemenjen, ez általában körülbelül 30 perc - 2 óra vagy több. Az ily módon előállított (IV) általános képletű oxazolin-kortikoszteroid céltermékeket kitermelhetjük úgy, hogy a reakciókeverékhez vizet adunk, és a vizes keveréket szerves oldószerrel, így metilén-dikloriddal vagy etil-acetáttal higitjuk. A higitott vizes/szerves keveréket higitott vizes alkáliával, így nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal, így telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és szárítószerrel, például vízmentes magnézium-szulfáttal vagy nátrium-szulfáttal szárítjuk, s így kapjuk az előállítani kívánt (IV) általános képletű oxazolint.

Az (A2) műveletben a (IV) általános képletű vegyületet egy szerves vagy ásványi savval reagáltatjuk olyan mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy a (IV) általános képletű vegyületet az előállítani kívánt (V) általános képletű oxazolinná hidrolizálja. Az alkalmazható ásványi savak a sósav, kénsav, foszforsav és hasonlóak, előnyös a sósav. A használható szerves savak az 1-10 szénatomos alkánsavak, így a hangyasav, ecetsav, propionsav és hasonlóak. A savat alkalmazhatjuk feleslegben vagy körülbelül 0,1 ekvivalens, előnyösen körülbelül 2-0,1 ekvivalens mennyiségben. A reakciót végezhetjük  $-20^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen körülbelül  $0^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten. Az így előállított (V) általános képletű oxazolin célterméket a szokásos eljárásokkal termelhetjük ki, így a jelenlévő oldószer lepárlásával, szüréssel, kristályosítással, kromatográfiával, desztillációval és hasonló módszerekkel.

A B) eljárásban a (III) általános képletű vegyületet 5 vagy ennél alacsonyabb  $\text{pK}_a$ -értékű, előnyösen 1 alatti  $\text{pK}_a$ -értékű savval reagáltatjuk, amint ezt a fentiekben már említettük. Ha klór-szulfonsavat használunk, akkor az eljárást oldószer nélkül is végezhetjük, de előnyös az oldószer jelenléte. Megfelelő oldószerek a klórozott szénhidrogének, így a kloroform, metilén-diklorid és széntetraklorid, továbbá az alkilezett szénhidrogének, így a hexán vagy heptán. Az alkalmazott

oldószer mennyiségének elégnek kell lenni ahhoz, hogy feloldja a reagenseket. Az oldószer lehet feleslegben vagy körülbelül 10 térfogat% a reakciókeverékben.

A savat a (III) általános képletű vegyülettel olyan mennyiségben reagáltatjuk, hogy körülbelül 10-2 mólekvalens, előnyösen körülbelül 5-2 mólekvalens savat veszünk 1 ekvivalens (III) általános képletű  $9\alpha$ -hidroxi-szteroidra. A B) eljárásnál a hőmérséklet, a reakcióidő és a kitermelési eljárások hasonlóak az A) eljárásban leírtakhoz.

A találmány szerinti eljárással megvalósítható különböző kiviteli módokat a példák szemléltetik, korlátozó jelleg nélkül.

1. példa (A1) művelet

3,3- $\beta$ ,1,2-Etándiil-biszoxi-17 $\alpha$ , 16 $\beta$ -dimetil-4'-metilén-  
-spiro[androszta-4,9(11)-dién-17,5'(4'H)-oxazol]

Vilsmeier reagenst készítünk úgy, hogy 0,56 ml dimetil-formamid és 15 ml metilén-diklorid keverékét 0°C-on 0,5 ml szulfinil-kloriddal kezeljük. 10 perc múlva ezt az oldatot 0°C-on 2,49 g N-[3,3- $\beta$ ,1,2-etándiil-biszoxi-17 $\alpha$ -(1-etoxi-etoxi)-9 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-pregn-5-én-20-ilidén]-acetamid, 25 ml metilén-diklorid és 1,6 ml kollidin keverékéhez adjuk. 30 perc múlva ugyanezen a hőmérsékleten 10 ml vizet adunk a reakciókeverékhez és 15 percig keverjük. A reakció-

keveréket 200 ml metilén-dikloriddal higitjuk, a szerves részt elkülönítjük, 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 0,89 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,78, 1,09, 1,20, 2,0, 3,9, 4,3, 5,22 és 5,42.

2. példa (A2) művelet

2', 16 $\beta$  -Dimetil-4'-metilén-spiro[androszta-4,9(11)-dién-17,5'(4'H)-oxazol]-3-on

0,025 g 3,3-[1,2-etándiil-biszoxi]-2', 16 $\beta$  -dimetil-4'-metilén-spiro[androszta-4,9(11)-dién-17,5'(4')-oxazol]-t feloldunk 1,5 ml 10%-os vizes metanolban, és az oldatot 0,088 ml 2M sósavval kezeljük. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert lepároljuk, így 0,02 g cím szerinti vegyületet kapunk. MMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,8, 1,08, 1,3, 2,05, 4,33, 5,27, 5,5 és 5,71.

3. példa

2', 16 $\beta$  -Dimetil-4'-metilén-spiro[androszta-4,9(11)-dién-17,5'(4'H)-oxazol]-3-on

0,52 g N-[3,3-[1,2-etándiil-biszoxi]-17 $\alpha$  -(1-etoxi-etoxi)-9 $\alpha$  -hidroxi-16 $\beta$  -metil-pregn-5-én-20-

ilidén]-acetamid és 8 ml metilén-diklorid keverékét -20°C-ra lehütjük, és a keverékhez 2 ml metilén-dikloridban oldott 0,2 ml klór-szulfonsavat csepegtetünk. 45 perc múlva a reakciókeveréket 15 ml vízzel és 100 ml metilén-dikloriddal kezeljük. A szerves fázist elkülönítjük, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, így 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

4. példa

2', 16β -Dimetil-4'-metilén-spiro[androszta-4,9(11)-dién-17,5'(4'H)-oxazol]-3-on

0,36 g N-[17α -(1-etoxi-etoxi)-9α -hidroxi-3-metoxi-16β -metil-pregna-3,5-dién-20-ilidén]-acetamidot 5 ml metilén-dikloridban lehütünk -25°C-ra és hozzácsepegtetjük 0,23 ml klór-szulfonsav és 1,27 ml metilén-diklorid keverékét. Az elegyet -25°C-on 10 percig, majd -(25-10)°C-on 15 percig keverjük. A reakciókeveréket 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz csepegtetjük, 30 percig keverjük, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves részeket 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A kiindulási anyagok előállítása

Az (I) általános képletű szteroidok ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók, így a 0263569 számú európai szabadalmi bejelentés eljárása szerint, amit a következőkben ismertetünk.

Egy (I) általános képletű  $17\alpha$ -hidroxi- $17\beta$ -ciano-vegyület - a képletben  $R^4$  a fenti jelentésű - általában kezelhető egy éterképző reagenssel, így egy rövidszénláncu alkil-vinil-éterrel, például etil-vinil-éterrel, metil-vinil-éterrel és hasonlókkal, savkatalizátor, így para-toluolszulfonsav, piridinium-para-toluolszulfonát vagy piridin-hidroklorid jelenlétében, s így egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben  $R^4$  a fenti jelentésű és Z például egy  $-\text{CH}(\text{OR}^{50})\text{CH}_3$  általános képletű csoport és ebben a képletben  $R^{50}$  rövidszénláncu alkilcsoport - kapunk. Az eljárást a 4 585 590 számú amerikai szabadalmi leírásban megadott körülmények között végezzük, amelynek preparatív utasításait a leírásba referenciaképpen beépítjük.

A (II) általános képletű étert metil-lítiummal ( $\text{CH}_3\text{Li}$ ), majd ecetsavanhidriddel kezeljük, oldószer, így dietil-éter vagy kumol jelenlétében,  $0-40^\circ\text{C}$  hőmérsékleten vagy az oldószer visszafolyási hőmérsékletén, s így kapjuk a (III) általános képletű kiindulási vegyületet.



1. preparatív példa

3,3- $\sqrt{1,2}$ -Etándaíl-biszoxi $\gamma$ -9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -  
-metil-androszt-5-én-17 $\beta$ -karbonitril

3,69 g 9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metil-3-oxo-  
-androszt-4-én-17 $\beta$ -karbonitril, 30 ml etilén-glikol,  
3,8 ml trimetil-ortoformiát és 18 ml benzol keverékét  
0,14 g para-toluolszulfonsavval kezeljük, és az elegyet  
szobahőmérsékleten keverjük. 4 óra múlva 34 ml dietil-  
-étert, 34 ml vizet és 0,8 ml piridint adunk a reakció-  
keverékhez. 1 óra múlva a reakciókeveréket megsűrjük,  
a szilárd anyagot 300 ml vízzel mossuk és csökkentett  
nyomáson szárítjuk, így 2,0 g cím szerinti vegyületet  
kapunk.

MMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0,92, 1,12, 1,28, 3,96 és  
5,33.

2. preparatív példa

3,3- $\sqrt{1,2}$ -Etándaíl-biszoxi $\gamma$ -17 $\alpha$ -(1-etoxi-etoxi)-9 $\alpha$ -  
-hidroxi-16 $\beta$ -metil-androszt-5-én-17 $\beta$ -karbonitril

15,16 g 3,3- $\sqrt{1,2}$ -etándaíl-biszoxi $\gamma$ -9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-androszt-5-én-17 $\beta$ -karbonitril,  
100 ml metilén-diklorid, 50 ml etil-vinil-éter és 0,5 g  
piridin-hidroklorid keverékét lezárt lombikban 55°C-on  
melegítjük 18 órán át. A reakciókeveréket kiszellőztetjük,  
és az oldószert lepároljuk. Így olajat kapunk, amit rövid

kovasavgéll-oszlopon megsűrünk. 17 g cim szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,92, 1,12, 1,18, 1,25, 1,30, 3,54, 3,90, 5,01 és 5,36.

3. preparatív példa

N-3,3-1,2-Etáandiil-biszoxi-17α-(1-etoxi-etoxi)-  
-9α-hidroxi-16β-metil-pregn-5-én-20-ilidén-7-  
-acetamid

22,63 g 3,3-1,2-etáandiil-biszoxi-17α-(1-etoxi-etoxi)-9α-hidroxi-16β-metil-androszt-5-én-17β-karbonitril és 50 ml dietil-éter keverékét metil-litiummal kezeljük kumolban (1,31M, 207 ml) 0°C-on. Amikor az adagolást befejeztük, a reakciókeveréket 40°C-ra melegítjük. A reakciókeveréket ezen a hőmérsékleten hagyjuk 5 órán át, majd 38 ml ecetsavanhidrid 100 ml toluollal készített, jég/acetón keverékben előre lehűtött oldatához adjuk. Az összekevert oldatokat 3 x 250 ml foszfát-pufferral (7pH), 2 x 250 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 250 ml foszfát-pufferral mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 25 g cim szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,76, 1,12, 1,20, 1,90, 3,49, 3,92, 4,89 és 5,38.

4. preparatív példa

17 $\alpha$ -(1-etoxi-etoxi)-9 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxi-16 $\beta$ -metil-  
-androszta-3,5-dién-17 $\beta$ -karbonitril

21,86 g 9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3-metoxi-16 $\beta$ -metil-  
-androszta-3,5-dién-17 $\beta$ -karbonitril, 180 ml toluol,  
20 ml metilén-diklorid, 200 ml etil-vinil-éter és  
2,0 g piridin-hidroklorid keverékét lezárt lombikban  
80°C-on melegítjük. 24 óra múlva a reakciókeveréket  
lehütjük, 10 ml trietil-aminnal kezeljük, 3 x 200 ml  
foszfát-pufferral (7 pH), és 200 ml foszfát-puffer-  
ral (7pH), és 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal  
mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és be-  
pároljuk. Így 19,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.  
MMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0,99, 1,09, 1,19, 1,23,  
1,35, 3,58, 5,05, 5,15 és 5,28.

5. preparatív példa

N-17 $\alpha$ -(1-Etoxi-etoxi)-9 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxi-16 $\beta$ -metil-  
-pregna-3,5-dién-20-ilidén]-acetamid

1,5 g 17 $\alpha$ -(1-etoxi-etoxi)-9 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxi-  
-16 $\beta$ -metil-androszta-3,5-dién-17 $\beta$ -karbonitril és  
5 ml dietil-éter keverékét 0°C-on metil-litiummal ke-  
zeljük kumolban (1,25 M, 15,4 ml). Amikor az adagolást  
befejeztük, a reakciókeveréket 40°C-ra melegítjük.  
5 óra múlva a reakciókeveréket 2,7 ml ecetsavanhidrid

és 7 ml toluol jég/acetonban előre lehűtött keverékéhez adjuk. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékletre melegítjük, majd 25 ml foszfát-pufferral (7 pH) kezeljük, 30 percig keverjük és 150 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves részt elválasztjuk, és a vizes részt 150 ml etil-acetáttal újra extraháljuk. Az egyesített szerves részeket 2 x 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml foszfát-pufferral mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 1,58 g cím szerinti vegyületet kapunk. NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,72, 0,98, 1,12, 2,08, 3,45, 4,79, 5,08 és 5,21.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (V) általános képletű oxazolin-  
-kortikoszteroid intermedierek előállítására -  
a képletben

$R^1$  hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, fenil-  
vagy fenil-alkilcsoport,

$R^4$  hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport,  
előnyösen metilcsoport,  $\alpha$  vagy  $\beta$  sztereokémiai  
formában, és

$R^9$  hidrogénatom, fluor-, klór- vagy rövidszénlán-  
cu alkilcsoport -,

azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű  
vegyületet, ennek tautomerjét vagy ezek keverékeit  
- a képletben Z hidrogénatom, alkoxi-alkilcsoport  
vagy egy  $-SiR^{1a}, R^2R^3$  általános képletű trialkil-szilil-  
csoport, amelyben  $R^{1a}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  egymástól függetlenül  
rövidszénláncu alkil-, fenil- vagy fenil-alkilcso-  
port; az (a) jelzésű rész egy (b) vagy (c) általános  
képletű enoléter - a képletekben  $R^5$  rövidszénláncu  
alkilcsoport,  $R^9$  a tárgyi kör szerinti jelentésű és  
 $R^{1a}$ ,  $R^2$  és  $R^3$  a fenti jelentésűek -, egy (d) általá-  
nos képletű ketál - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  egymástól  
függetlenül rövidszénláncu alkilcsoport vagy egy

$-(CR^{20}R^{21})_v-$ , illetve  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  általános képletű csoport, amelyekben  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{30}$  és  $R^{31}$  egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkil- vagy arilcsoport,  $w$  és  $v$  egymástól függetlenül 0-6 egész szám és  $v + w$  2-12 egész szám, előnyösen 2 és  $-(CR^{20}R^{21})_v-$  vagy  $-(CR^{30}R^{31})_w-$  gyűrűben kapcsolódnak össze vagy oxigén- vagy nitrogénatomon keresztül és  $R^9$  a fenti jelentésű -, egy (e) általános képletű enamín - a képletben  $R^6$  és  $R^7$  a fenti jelentésűek - vagy egy (f) általános képletű keton - a képletben  $R^9$  a fenti jelentésű -

A) Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk, majd savasan hidrolizáljuk, s így egy (V) általános képletű vegyületet állítunk elő; vagy

B) egy körülbelül 5 vagy ennél alacsonyabb pKa-értékű savval reagáltatjuk, s így egy (V) általános képletű vegyületet állítunk elő.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a Vilsmeier reagenst úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű formamidot - a képletben  $R^{40}$  és  $R^{41}$  egymástól függetlenül alkil- vagy fenilcsoport - szulfinil-kloriddal vagy foszforil-kloriddal reagáltatunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a Vilsmeier reagenst úgy állítjuk elő, hogy a (VI) általános képletnek megfelelő dimetil-formamidot szulfinil-kloriddal keverjük.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a savas hidrolizist úgy végezzük, hogy a (IV) általános képletű vegyületet egy szerves vagy ásványi sav elegendő mennyiségével reagáltatjuk ahhoz, hogy a (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy szerves savként hangyasavat, ecetsavat vagy propionsavat alkalmazunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ásványi savként sósavat, kénsavat vagy foszforsavat alkalmazunk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) általános képletű  $9\alpha$ -hidroxi-szteroidot és a Vilsmeier reagenst bázis jelenlétében reagáltatjuk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti

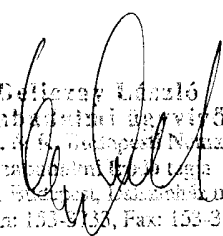
eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként piridint, kollidint, lutidint vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a B) eljárásban a (III) általános képletű vegyületet 1 vagy ennél alacsonyabb pKa-értékű savval reagáltatjuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként klór-szulfonsavat, kénsavat, foszforsavat, metánszulfonsavat, perklórsavat, trifluor-ecetsavat vagy ezek keverékeit használjuk.

11. Az 1., 9. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként klór-szulfonsavat használunk.

A meghatalmazott



Bellezy László  
székhelyi igazgató  
az S.E.C. 1. (6. Budapesti Nemzetközi  
Szervezet) tagja  
H-1051 Budapest, Jászai Mari kft. 10.  
Telefon: 153-9137, Fax: 153-3634

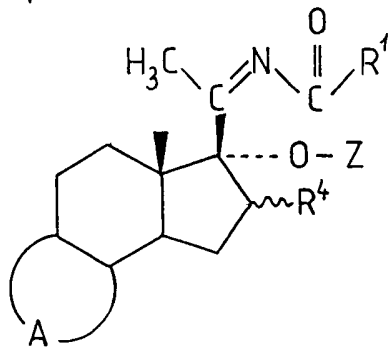


ASO/92

2593

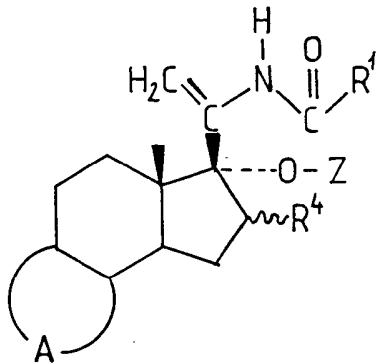
56.102/BE

4/1

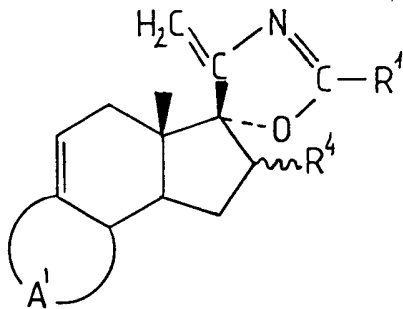


KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY (III)

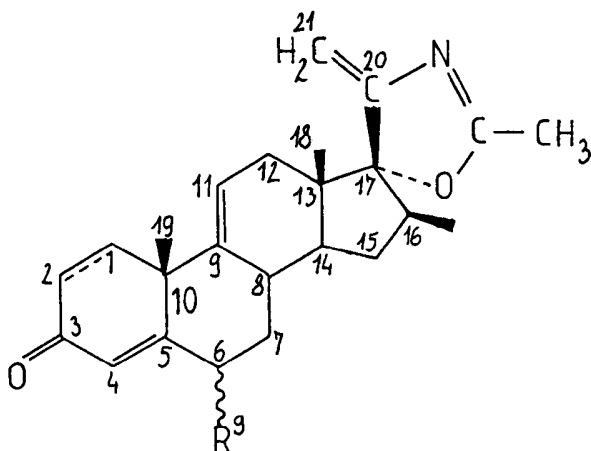
61030



(III')



(IV)

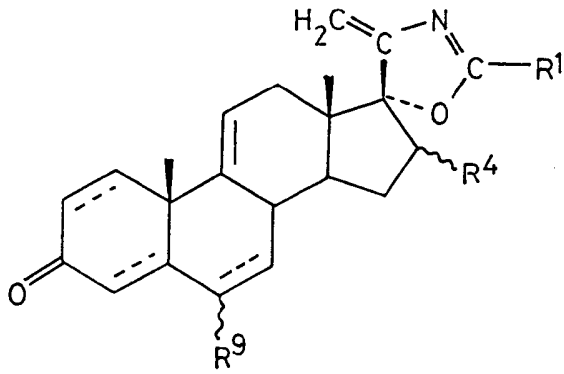


(IV')

Beliczay László  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Irodájában  
H-1061 Budapest, Dakszínház u. 10.  
Telefon: 1-2-8733, Fax: 1-3-5664

1250/92

610304/2

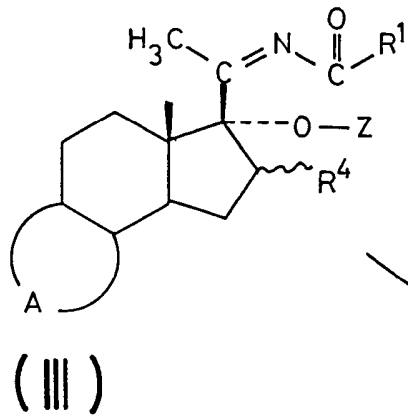


(V)



R<sup>40</sup>R<sup>41</sup>NCHO

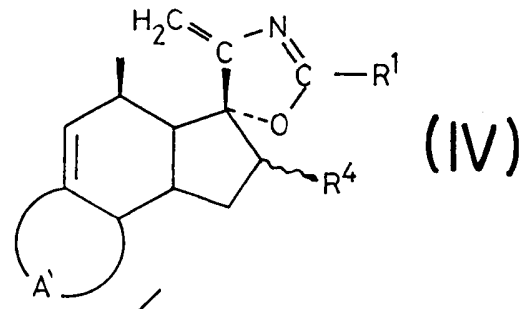
(VI)



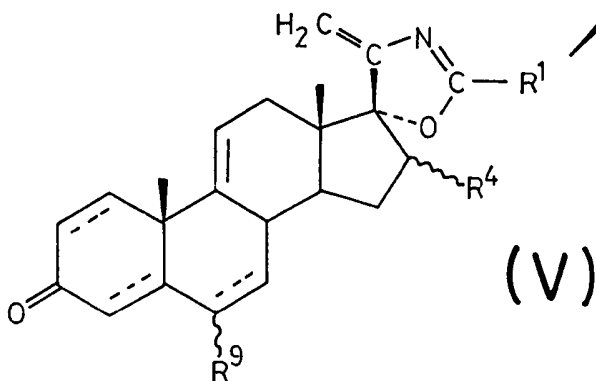
[A]

(A1) Vilsmeier reagens

(B) sav



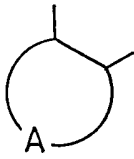
(A2) savas hidrolízis



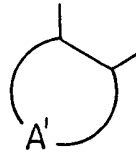
1750/91

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

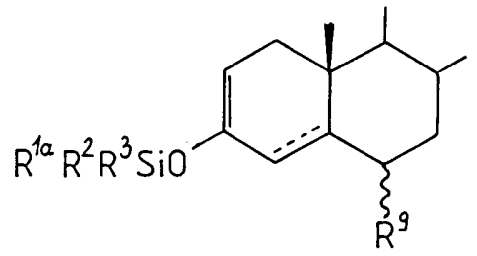
4/3



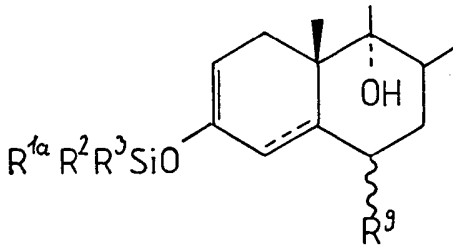
(a)



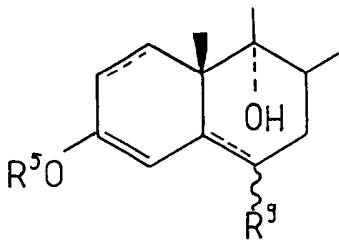
(a')



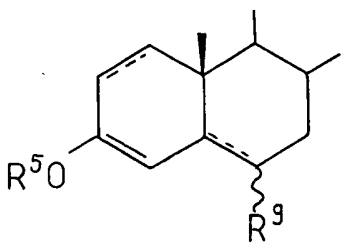
(b')



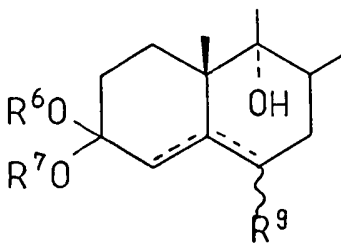
(b)



(c)



(c')



(d)

Beliczay László  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1061 Budapest, Dalszínház utca 10.  
Telefon: 157 3723 Fax: 157 3664

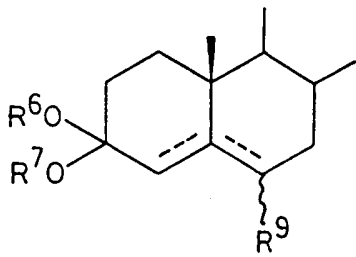
A50/92



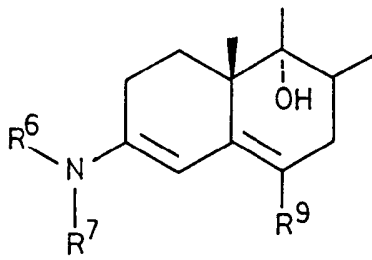
56.102/BE

4/4

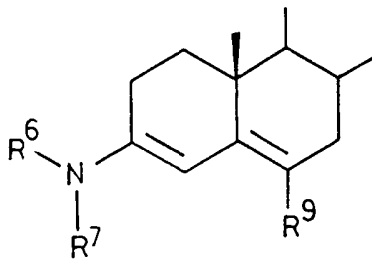
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



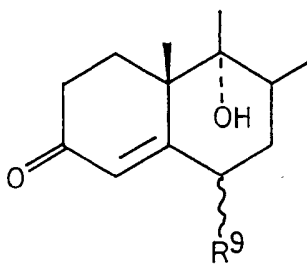
(d')



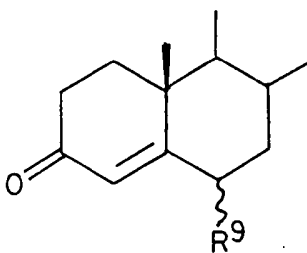
(e)



(e')



(f)



(f')