

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 197 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 01190

(22) A bejelentés napja: 1992. 04. 08.

(30) Elsőbbségi adatok:
91/04339 1991. 04. 10. FR

(51) Int. Cl.⁶

C 07 J 71/00

C 07 J 5/00

(40) A közzététel napja: 1993. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Devocelle, Luc, Saint Gracien (FR)

Mackiewicz, Philippe, Livry-Gargan (FR)

(73) Szabadalmas:

ROUSSEL UCLAF, Párizs (FR)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás budezonid és dezonid előállítására a (9 α ,11 β ,16 α)-16,17-dihidroxi-9-brom- vagy -9-klór-11-(formil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion 21-OR származékaiból, ahol R hidro-

génatomot, legfeljebb 8 szénatomos acil-, alkoxi-karbonil-, alkeniloxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil-csoportot vagy alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoportot jelent.

A találmány tárgya eljárás prena-1,4-dién-3,20-dion-származékok előállítására.

Pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékokat ismertet a DE-A 2 360 444 számú dokumentum, illetve ilyen vegyületek előállítását ismerteti a DE 3 143 757 számú dokumentum. Az ezen dokumentumokban ismertetett eljárásokban első lépésként ketalizációt végeznek.

Kísérleteink során úgy találtuk, hogy az említett vegyületek az ismerttől eltérő úton, stabilabb intermediereken keresztül is előállíthatók.

A találmány tárgya tehát új eljárás (F) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése izopropilidén- vagy butilidén-csoport, amelynek során egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R jelentése hidrogénatom, legfeljebb 8 szénatomos acilcsoport, alkoxi-karbonil-, alkeniloxi-karbonil-, aralkoxi-karbonil-csoport vagy legfeljebb 8 szénatomos alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport,

savas közegben egy klórozó vagy brómozó és egy formiloxilező szerrel kezelünk, majd az így kapott (III) általános képletű vegyületet, ahol

R jelentése a fenti, és Hal klór- vagy brómatomot jelent,

erős sav jelenlétében acetonnal kezeljük, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületet egy dehalogénező reagenssel reagáltatjuk és kapjuk az (I) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése a fenti, és amelyet

vagy n-butiraldehiddel reagáltatunk erős sav katalizátor jelenlétében, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet, melyben R jelentése a fenti, és a hullámos vonal 2 izomer jelenlétét jelöli, a vegyület pedig ezen 2 izomer keverékének formájában keletkezik, bázikus közegben szolvólízisnek vetjük alá, így (V) általános képletű vegyületet nyerünk,

vagy bázikus közegben szolvólízisnek vetjük alá, és így (VIII) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha R jelentése acilcsoport, akkor az előnyösen formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, pivaloil- vagy szukcinil-csoport lehet.

Ha R egy alkoxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil-csoportot jelent, akkor ez előnyösen benzil-oxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil-, terc-butyl-oxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy metoxi-karbonil-csoport lehet.

Ha R jelentése alkil-szulfonil-csoport, akkor ez előnyösen metil-szulfonil-csoport lehet.

Ha R egy aril-szulfonil-csoportot jelent, akkor ez különösen fenil-szulfonil-csoport lehet.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R jelentése 1-8 szénatomos acilcsoport, még előnyösebben acetilcsoport.

A találmány szerinti eljárásban a klórozó- vagy brómozószerként egy N-klór- vagy N-bróm-amidot, különösen N-klór- vagy N-bróm-acetamidot, szukcinimidet vagy ftálimidet vagy N,N-diklór- vagy N,N-di-

bróm-dimetil-hidantoint alkalmazunk. Különösen a terc-butyl-hipoklorit vagy -hipobromit előnyös. A formiloxilező-szerként előnyösen dimetil-formamidot vagy hangyasavat használunk.

5 A fentiekben leírtak szerint a reakciót savas közegben hajtjuk végre. Így ha dimetil-formamidot használunk, a reakciót előnyösebben egy erős sav, úgymint perklórsav vagy fluor-bórsav jelenlétében végezzük. Ha hangyasavat alkalmazunk, azt vagy önmagában

10 vagy egy pufferolt közegben, nátrium- vagy kálium-formiát jelenlétében használjuk és – ha szükséges – savat, mint például sósavat adunk hozzá.

A ketalizáció során használt erős sav lehet például

15 például metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav vagy para-toluol-szulfonsav, vagy kénsav, sósav vagy hidrogénbromid. A perklórsav és a fluor-bórsav különösen előnyösek.

20 A ketalizáció kivitelezhető egy dehidrááló ágens jelenlétében, különösen izopropenil-acetát jelenlétében. Dimetoxi-propán, ortohangyasav-metil- vagy -etil-észter vagy egy molekulaszűrő szintén használható.

A dehalogénezés kivitelezhető egy szerves ón-hidrid, mint például tributyl-ón-hidrid, előnyösebben egy

25 gyökös-reakció-iniciátor, mint például azo-bisz(izo-butiro-nitril) vagy benzoil-peroxid jelenlétében. A reakció előnyösen egy alkanolban, mint például izopropanolban vagy terc-butanolban végezhető el. A reakció etil-acetátban, acetonitrilben, toluolban vagy dimetil-formamidban is kivitelezhető.

30 A dehalogénezés ón(0) vagy ólom(0), illetve ón(II)- vagy ólom(II)-só jelenlétében is lejátszódik egy hidrogén-donor, mint például egy tiol, úgymint etán-ditiol, propán-1,3-ditiol vagy bután-tiol, merkaptó-ecetsav, 3-

35 merkaptó-propionsav vagy hipofoszforsav, ezenkívül egy gyökös reakció-iniciátor, mint a fent említettek jelenlétében, különösen olyan oldószeres körülmények között, amelyeket a WO 90/09 393 közzétételi számú PCT bejelentésben leírtak. Egy króm(II)-származék is

40 használható, nevezetesen egy króm(II)-só vagy -karboxilát, mint például -acetát vagy -sztearát, a fent említett hidrogén-donorok jelenlétében poláris oldószerben, mint pl. a dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-acetamidban. Végül trisz(trimetil-szilil)-

45 szilán is használható gyökös reakció-iniciátor jelenlétében. A butiraldehiddel végrehajtott reakcióban erős savként perklórsav az előnyös. Fluor-bórsav szintén használható. A reakciót egy halogénezett oldószerben, különösen metilén-kloridban vagy kloroformban, előnyösen

50 -5 és +10 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A (VI) általános képletű vegyület szolvólízise előnyösen alkoholízisként, katalitikus mennyiségű nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében végezhető. Az alkohol előnyösen metanol vagy etanol. A

55 reakcióban szolvólízis partnerként dioxánt, tetrahydrofuránt, metilén-kloridot, kloroformot vagy etil-acetátot alkalmazunk. A dioxán különösen előnyös.

60 A (VI) általános képletű vegyület szolvólízise hidrolízis is lehet, például a fent említett bázisok felhasználásával.

Az (I) általános képletű vegyület szolvólízisét előnyösen a (VI) általános képletű vegyületnél leírt körülmények között végezzük.

A (III) általános képletű vegyületek, ahol Hal és R jelentése a fenti, valamint a (IV) általános képletű vegyületek, ahol Hal és R jelentése a fenti, továbbá a (VI) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése a fenti, új vegyületek.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (II) képletű kiindulási vegyületek le vannak írva például a 2 998 433 számú vagy a 3 047 468 számú USA-beli szabadalmi leírásban, vagy előállíthatók ezen szabadalmakban leírt intermedierekből a szakember számára ismert eljárásokkal.

A következő példák a találmányt mutatják be az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

(11 β ,16 α)-21-(acetil-oxi)-11-(formil-oxi)-16,17-[(1-metil-etilidén)-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

A lépés:

(9 α ,11 β ,16 α)-21-(acetil-oxi)-16,17-dihidroxi-9-bróm-11-(formil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion

80 g (16 α)-21-(acetil-oxi)-16,17-dihidroxi-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-diont és 480 cm³ dimetil-formamidot szobahőmérsékleten, inert gáz távollétében és sötétben összekeverünk. Ezután 42,64 g N-brómszukcinimidet adunk az elegyhez keverés közben, +5/10 °C-os hőmérsékleten. További 30 perc keverés közben, mialatt a hőmérsékletet +20/+22 °C-ra emeljük, 42,6 cm³ 55 Be°-os perklórsav 107 cm³ vízzel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra 30 percig folyamatosan keverjük, majd jég-víz keverékbe öntjük. A kivált kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 102,3 g cím szerinti terméket kapunk, amelyet átkristályosíthatunk dimetil-formamidból, víz hozzáadásával, a kristályok elkülönböztésével és metanolos eldörzsöléssel. Op.: 260 °C (hom.) [α]_D²⁰ = +111,5 \pm 3° (c = 1%, DMF).

B lépés:

(9 α ,11 β ,16 α)-21-(acetil-oxi)-9-bróm-11-(formil-oxi)-16,17-[(1-metil-etilidén)-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Az A lépésben nyert anyag 200 grammját 75 cm³ izopropenil-acetátot és 1 liter acetont 20 °C-on, inert gáz jelenlétében összekeverünk, majd 1 cm³ 55 Be°-os perklórsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 20 °C-ra hűtjük, és 80 cm³ trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet vákuumban, 30 °C-on bepároljuk, majd 600 cm³ metanol hozzáadásával a térfogatot állandóan tartva, az acetont kidesztilláljuk. Ezután 30 °C-on lassan 200 cm³ vizet adunk hozzá, majd 0/+5 °C-ra hűtjük, és a kivált kristályokat leszűrjük. A kristályokat metanol-víz keverékkel mossuk, majd szárítjuk. 211,4 g cím szerinti terméket kapunk. Op.: 207,5 °C.

NMR-spektrum (CDCl₃ MHz ppm) 18CH₃: 0,86 (s); 19CH₃ 1,24 (s); iker diCH₃: 1,51–1,57 (s); CH₃CO:

2,17 (s); COCH₂-O: 4,74–4,97 (d); H₁₁: 5,93 (tl); H₄: 6,09 (tl); H₁₆: 5,00 (d); H₂: 6,34 (dd); H₁: 6,84 (d); CHO: 8,13 (s).

C lépés:

(11 β ,16 α)-21-(acetil-oxi)-11-(formil-oxi)-16,17-[(1-metil-etilidén)-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

A B lépésben nyert anyag 200 grammját és 1 liter terc-butanolt 20 °C-on inert gáz alatt összekeverünk. A keveréket visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 0,5 g azo-bisz(izo-butiro-nitril)-t, majd körülbelül 1 óra múlva 154,4 g tributil-ón-hidridet adunk hozzá. A forralást 3 órán át fenntartjuk, majd 1,5 liter metil-ciklohexán és ciklohexán elegyének hozzáadásával a térfogatot állandóan tartva a terc-butanolt kidesztilláljuk. A keveréket 3 °C-ra hűtjük, 1 óra múlva a kristályokat kiszűrjük, metil-ciklohexán – ciklohexán keverékkel mossuk, majd szárítjuk. 163,5 g cím szerinti terméket kapunk. Op.: 240,5 °C.

NMR-spektrum (CDCl₃ 300 MHz ppm) 18CH₃: 0,85 (s); 19CH₃: 1,32 (s); iker dimetil: 1,22 (s) s 1,45 (s); OCOCH₃: 2,17 (s); COCH₂-OCOCH₃: 4,71 (d, J = 18) és 4,99 (d, J = 18); H₁₆: 5,00 (d, J = 3,5); H₁₁: 5,72; H₄: 6,05 (s); H₂: 6,30 (d,d); H₁: 6,95 (d); a másik CH és CH₂: 1,15–2,6.

2. példa

(11 β ,16 α)-11,21-dihidroxi-16,17-[butilidén-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

A lépés:

(11 β ,16 α)-21-(acetil-oxi)-16,17-[butilidén-bisz(oxi)]-11-(formil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion

200 g az 1. példában nyert anyagot és 1200 cm³ metil-kloridot inert gáz alatt, szobahőmérsékleten összekeverünk. 0 \pm 10 °C-on 90 cm³ butiraldehidet adunk az elegyhez, majd 5 perc alatt és a hőmérsékletet 0 \pm 1 °C-on tartva, 100 cm³ 72%-os perklórsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet állandó keverés közben 2 óra 30 percen át ugyanazon a hőmérsékleten tartjuk, majd 2 liter telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, és 30 percig 0 \pm 2 °C-on kevertetjük. Ezután 190 g nátrium-meta-biszulfitot adunk hozzá, a reakcióelegyet 30 percig 0 \pm 2 °C-on kevertetjük, majd felmelegítjük szobahőmérsékletre, dekantáljuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és 20 g aktív szénrel kezeljük. Ciklohexán–metil-ciklohexán keverék hozzáadásával a térfogatot állandóan tartva a metilén-kloridot kidesztilláljuk, a szuszpenziót 1 órán át 0 \pm 2 °C-on keverjük, és így 200,4 g cím szerinti terméket kapunk, melyet a következő lépésben felhasználunk.

NMR-spektrum (CDCl₃ 300 MHz ppm) 18CH₃: 0,86 és 0,91; 19CH₃: 1,32 (s); butilidén-CH₃: 0,92 (t) és 0,94 (t); OAc: 2,15 és 2,16 (s); CH-O: 4,63 (t) és 5,20 (t); H₁₆: 4,86 (d) és 5,14 (d); CO-CH₂-O-CO: 4,71–4,88; H₁₁: 5,71 (m); H₄: 6,04; H₂: 6,28 (rezolvált d,d); H₁: 6,94 (rezolvált d); OCH-O: 8,17 (s).

B lépés:

(11 β ,16 α)-11,21-dihidroxi-16,17-[butilidén-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

190 g az A lépés szerint kapott anyagot és 1140 cm³ dioxánt szobahőmérsékleten, inert gáz alatt összekeverünk, majd az oldószert 30–35 °C-on 4500–5500 Pa nyomáson kidesztilláljuk, amíg a jelenlévő víz eliminálódik és a reakcióelegy térfogata 1 liter nem lesz. Miután az elegyet 20–25 °C-ra lehűtöttük, 950 cm³ metanolt adunk hozzá, majd tovább hűtjük 10 \pm 1 °C-on, 2 cm³ ecetsavat adunk hozzá. A keverést ismét folytatjuk 30 percig, majd 9,5 g aktív szénnel kezeljük (derítjük). Az oldatot lassan 950 cm³ kb. 65 °C-os vízbe öntjük, 4500–5500 Pa nyomáson állandó térfogatra bepároljuk. Ezután a kapott szuszpenziót lehűtjük, és szobahőmérsékleten mintegy 2 órán át keverjük. A kapott kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 159,3 g cím szerinti terméket kapunk. A terméket ötszörös mennyiségű víz és metil-izo-butyl-keton (3:1) elegyében tisztítjuk úgy, hogy 60 °C-ra melegítjük, egy órán át kevertetjük, majd 20 °C-ra hűtjük, és 2 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kivált kristályokat elkülönítjük és előbb metil-izo-butyl-ketonnal, majd vízzel mossuk, ezután szárítjuk. Végül 137,7 g cím szerinti terméket kapunk. $[\alpha]_D^{25} = 103,3$ (c = 1% CH₂Cl₂). NMR-spektrum (CDCl₃ 300 MHz ppm) 18CH₃: 0,93 és 0,99; 19CH₃: 1,46 (s); butilidén-CH₃: 0,92 (t) és 0,93 (t); CO-CH₂-O: 4,20 (d) és 4,63 (d), 4,27 (d) és 4,52 (d); H₁₁: 4,52 (m); CH: 4,55 (t) és 5,17 (t); H₁₆: 4,90 (d); H₄: 6,03; H₂ 6,28 (rezolvált d,d); H₁: 7,30 (rezolvált d).

3. példa

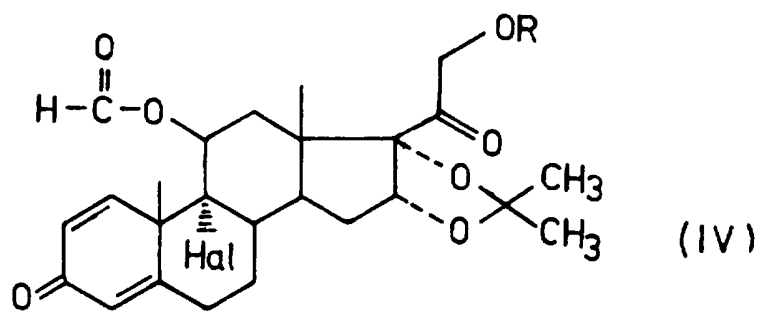
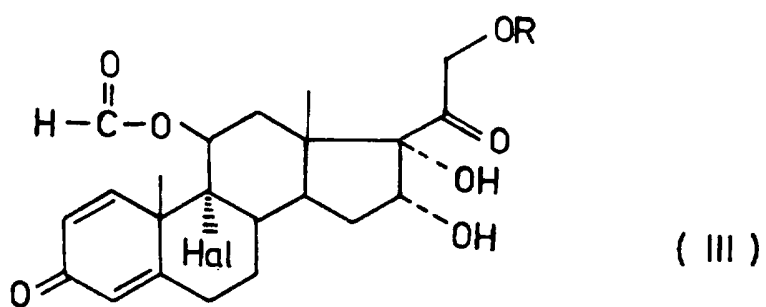
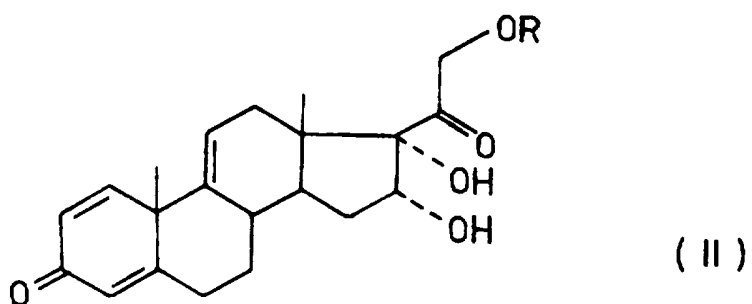
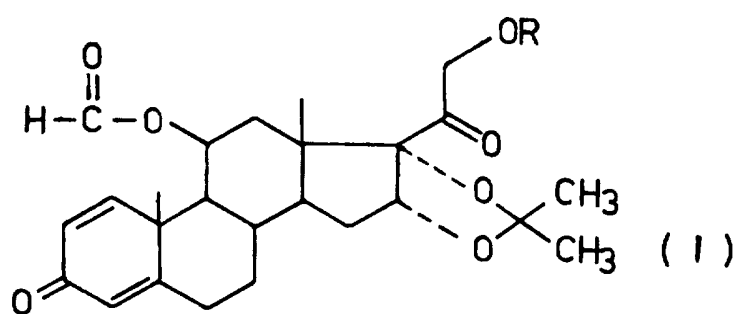
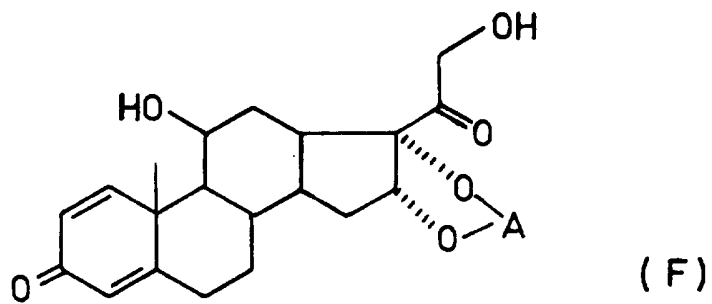
(11 β ,16 α)-11,21-dihidroxi-16,17-[(1-metil-etilidén)-bisz(oxi)]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

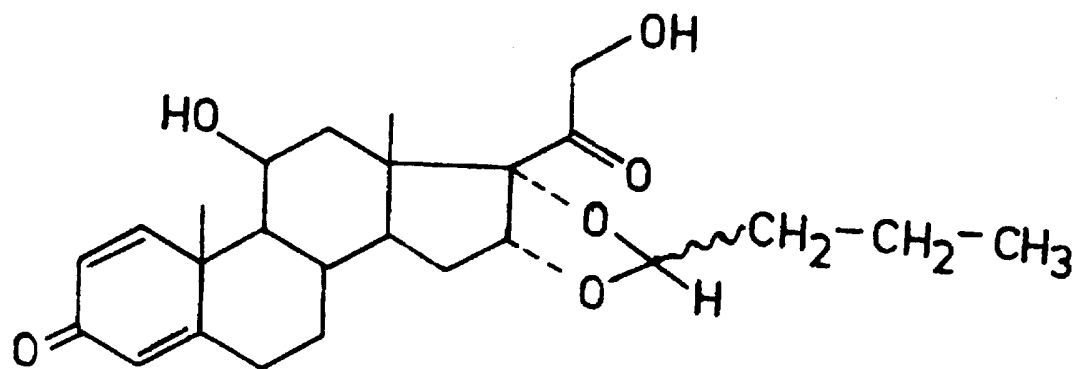
140 g, az 1. példában leírtak szerint nyert anyagot, 700 cm³ metanolt és 700 cm³ dioxánt szobahőmérsékleten, inert gáz alatt összekeverünk. Az elegyet 10 \pm 1 °C-ra hűtjük, 5 perc alatt 0,86 mol/l-es metanolos kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd ezen a hőmérsékleten egy órán át kevertetjük a reakcióelegyet. A következőkben 0,8 cm³ ecetsavat adunk hozzá, majd aktív szénnel derítjük. Az oldatot ezután lassan 700 cm³ 25 °C-os vízbe öntjük, majd 6500–8000 Pa nyomáson állandó térfogatig bepároljuk. Mire a hozzáadás befejeződik, 140 cm³ vizet adunk hozzá az előbb ismertetett körülmények között, majd a reakcióelegyet kb. 10 °C-ra hűtjük, és egy órán át keverjük. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. 118 g cím szerinti terméket kapunk. A terméket eldörzsöljük 590 cm³ forró etanolban, majd szűrjük és szárítjuk. Egy új tisztítást végezhetünk úgy, hogy 106 g terméket 423 cm³ dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot lassanként 423 cm³ 50 °C-os vízbe öntjük. Miután lehűtöttük 15 °C-ra, a kristályokat kiszűrjük és szárítjuk. 103,6 g cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 281 °C. NMR-spektrum (CDCl₃ 300 MHz ppm) 18CH₃: 0,89 (s);

21OH: 3,11 (t, J = 5 Hz); 21CH₂: 4,17 (dd, J = 5 és 20 Hz); 4,67 (dd, J = 5 és 20 Hz); H₁₁: 4,51 (m); H₁₆: 5,05 (d); H₄: 6,03 (s); H₂: 6,28 (d, d); H₁: 7,28 (d).

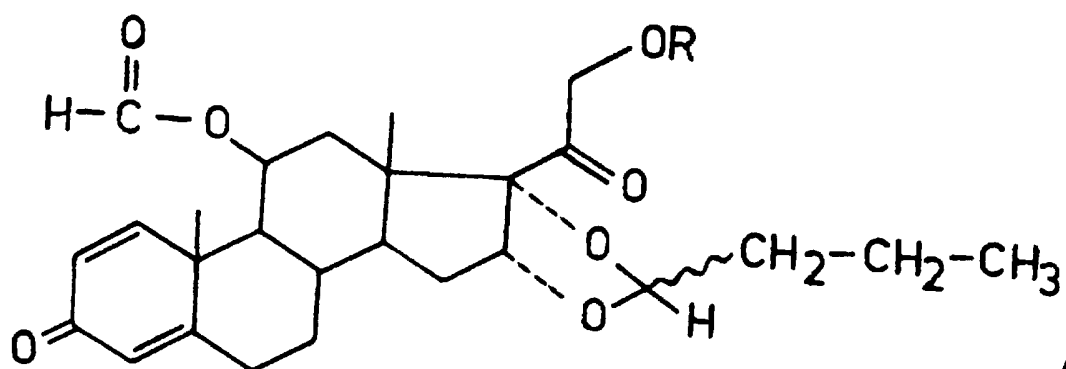
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 5 1. Eljárás (F) általános képletű vegyületek előállítási módja, ahol
- 10 A jelentése izopropilidén- vagy butilidén-csoport, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol
- 15 R jelentése hidrogénatom, legfeljebb 8 szénatomos acilcsoport, alkoxi-karbonil-, alkeniloxi-karbonil-, aralkoxi-karbonil-csoport vagy legfeljebb 8 szénatomos alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport,
- 20 savas közegben egy klórozó- vagy brómozószerrel és egy formiloxilezőszerrel kezelünk, majd az így kapott (III) általános képletű vegyületet, ahol
- R jelentése a fenti, és Hal klór- vagy brómatomot jelent,
- 25 erős sav jelenlétében acetonnal kezelünk, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületet egy dehalogénező reagenssel reagáltatjuk és kapjuk az (I) képletű vegyületet, ahol R jelentése a fenti, és amelyet vagy n-butiraldehiddel reagáltatunk erős sav katalizátor jelenlétében, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése a fenti, és a hullámos vonal 2 izomer jelenlétét jelöli, a vegyület pedig ezen 2 izomer keverékének formájában keletkezik, bázikus közegben szolvólízisnek vetjük alá, így (V) képletű vegyületet nyerünk,
- 30 vagy bázikus közegben szolvólízisnek vetjük alá, és így (VIII) képletű vegyületet kapunk.
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (II) képletű vegyületből indulunk ki, melyben R jelentése 1–8 szénatomos acilcsoport.
- 40 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (II) képletű vegyületből indulunk ki, amelyben R jelentése acetilcsoport.
- 45 4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
- klórozó- vagy brómozószerként N-klór- vagy N-bróm-acetamidot, -szukcinimidet vagy -ftálimidet, N,N-diklór- vagy N,N-dibróm-dimetil-hidantoin, terc-butyl-hipokloritot vagy terc-butyl-hipobromitot használunk,
- 50 – formiloxilezőszerként dimetil-formamidot vagy hangyasavat használunk,
- erős savként a ketalizáció során perklórsavat vagy fluor-bórsavat használunk,
- a ketalizációt dehidráló ágens jelenlétében végezzük,
- 55 – a dehalogénezést tributyl-ón-hidriddel, gyökös reakció-iniciátor jelenlétében végezzük,
- erős sav katalizátorként perklórsavat alkalmazunk;
- a végső szolvólízist, előnyösen alkoholízist, metanolos nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal dioxánban hajtjuk végre.

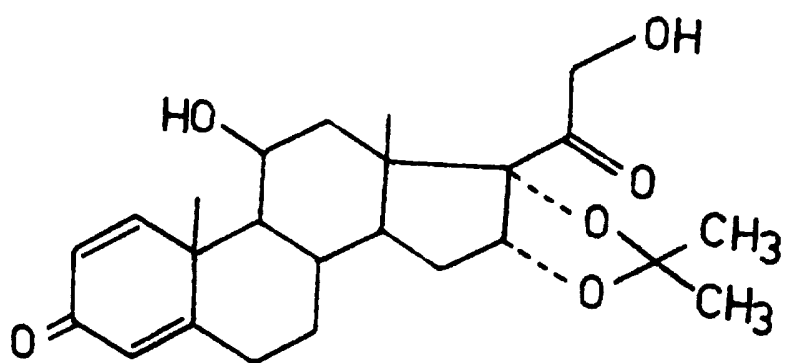




(V)



(VI)



(VIII)