(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 320 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 00156
(22) A bejelentés napja: 1994. 01. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
93/00519 1993. 01. 20. FR

(51) Int. Cl.[7]

C 07 J 5/00
C 07 J 71/00

(40) A közzététel napja: 1994. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2002. 09. 30.

(72) Feltalálók:
Roussel, Patrick, Thiais (FR)
Vivat, Michel, Lagny/Marne (FR)

(73) Szabadalmas:
Hoechst Marion Roussel, Puteaux (FR)

(74) Képviselő:
Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Eljárás 16alfa-metilezett szteroidok előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol az

A és B egy (a) általános képletű csoportot jelent, amelyben a 3-helyzetű oxocsoport egy alkilén-dioxi-, allilén-ditio- vagy alkilén-oxi-tio-csoport formájában védett lehet, vagy a megfelelő enolforma hidroxilcsoportja, amikor is a gyűrűrendszer 5-helyzetében kettős kötést tartalmaz, amely hidroxilcsoport 1–8 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–8 szénatomos alkoxi)-(1–8) szénatomos alkil)-csoporttal védett, vagy

A és B egy (b) általános képletű csoportot jelent,

R jelentése metilcsoport vagy egy $-CH_2-OR'$ általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy egy éter- vagy észtertípusú hidroxil-védőcsoport,

R_1 és R_2 együttesen egy második kötést képez; vagy

R_1 és R_2 együttesen egy β-helyzetű epoxicsoportot jelent; vagy

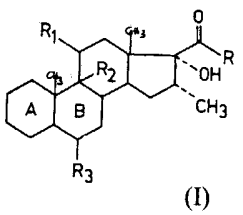
R_1 jelentése hidrogénatom, oxocsoport vagy α- vagy β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése hidrogénatom; vagy

R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport; vagy

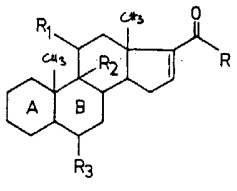
R_1 jelentése β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése α-helyzetű fluor- vagy brómatom, és

R_3 jelentése hidrogénatom vagy α- vagy β-helyzetű fluoratom vagy metilcsoport-,

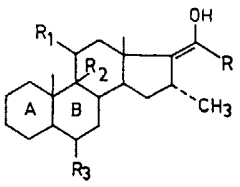
egy (II) általános képletű vegyület, ahol A, B, R, R_1, R_2 és R_3 jelentése a fenti, réztartalmú katalizátor jelenlétében végzett metilezésével, majd a kapott 16α-metilezett enolát intermediert (III) általános képletű enollá hidrolizálják, és a kapott enolt persavval, hidrogén-peroxiddal, dioxiránnal, hidroperoxiddal vagy kálium-permanganáttal oxidálják.



(I)



(II)



(III)

HU 221 320 B1

A jelen találmány tárgya egy új eljárás 16α-metilezett szteroidok előállítására.

Közelebbről a találmány eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol az

A és B egy (a) általános képletű csoportot jelent, amelyben a 3-helyzetű oxocsoport egy (c), (d) vagy (e) általános képletű csoport formájában – ahol n értéke 2 vagy 3 – védett lehet, vagy a megfelelő enolforma hidroxilcsoportja, amikor is a gyűrűrendszer 5-helyzetében kettős kötést tartalmaz, amely hidroxilcsoport 1–8 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–8 szénatomos alkoxi)-(1–8 szénatomos alkil)-csoporttal védett, vagy

A és B egy (b) általános képletű csoportot jelent,

R jelentése metilcsoport vagy egy $-CH_2-OR'$ általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy egy éter- vagy észtertípusú hidroxil-védőcsoport,

R_1 és R_2 együttesen egy második kötést képez; vagy

R_1 és R_2 együttesen egy β-helyzetű epoxicsoportot jelent; vagy

R_1 jelentése hidrogénatom, oxocsoport vagy α vagy β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése hidrogénatom; vagy

R_1 jelentése hidrogénatom, és R_2 jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport; vagy

R_1 jelentése β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése α-helyzetű fluor- vagy brómatom, és

R_3 jelentése hidrogénatom vagy α- vagy β-helyzetű fluoratom vagy metilcsoport-,

egy (II) általános képletű vegyület, ahol A, B, R, R_1, R_2 és R_3 jelentése a fenti, réztartalmú katalizátor jelenlétében végzett metilezésével oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyület metilezésével kapott 16α-metilezett enolát intermediert hidrolizáljuk, és a kapott enolt persavval, hidrogén-peroxiddal, dioxiránnal, hidroperoxiddal vagy kálium-permanganáttal oxidáljuk.

Amennyiben a 3-as pozícióban lévő keton funkciós csoport ketál, tioketál vagy hemitioketál formában védett, akkor ez a (c), (d) vagy (e) általános képletű formában kerül védelemre, ahol a képletekben n jelentése 2 vagy 3; előnyös védőcsoport az etilén-dioxi- vagy az etilén-ditio-csoport. Amikor a 3-as pozícióban lévő keton funkciós csoport enol-éter formában védett, akkor ez előnyösen egy 1–8 szénatomos alkoxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal védett; ilyenekre előnyös példák a következők: metoxi-, etoxi-, etoxi-etoxi- vagy 1-etoxi-etoxi-csoport. Ilyen esetekben a molekula $\Delta_{3,4}$ kettős kötést tartalmaz.

Amennyiben OR' csoport egy étercsoportot jelent, akkor ez lehet a szakember számára ismert étercsoportok egyike, ahol az R' például 1–6 szénatomos alkilcsoport, mint például metil-, etil-, propilcsoport, továbbá tetrahidropiranilcsoport vagy OR' lehet egy szililezett étercsoport, ahol R' lehet például trialkil-szilil-, mint például trimetil- vagy dimetil-terc-butil-szilil-csoport vagy triaril-szilil-, mint például trifenil-szilil-csoport vagy diaril-alkil-szilil-, mint például difenil-terc-butil-szilil-csoport.

Amennyiben OR' csoport jelentése egy észtercsoport, akkor R' jelentése egy szakember számára ismert acilcsoport lehet, mint például 1–8 szénatomos acilcsoportok, előnyösen formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril- vagy benzoilcsoport.

Amennyiben R_1 jelentése egy éter vagy észter formában védett hidroxilcsoport, akkor a védőcsoport a fentiekben az R'-nél megadott jelentéssel bírhat; megjegyezzük, hogy a védőcsoportoknak nem szükséges megegyezőnek lenniük.

A találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítása során olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol az A és B gyűrűk jelentése az (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése a fentiekben megadott és a 3-as pozícióban lévő keton funkciós csoport szabad.

Szintén előnyösek azok a megvalósítási módok, ahol a (II) általános képletű vegyületben R_1 és R_2 együttesen egy kötést jelent vagy R_1 és R_2 együttesen β-pozícióban lévő epoxicsoportot jelent vagy R_1 jelentése egy β-pozícióban lévő hidroxilcsoport, amely szabad vagy észter formában védett, és R_2 jelentése α-pozícióban lévő fluoratom, R_3 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport, előnyösen hidrogénatom.

A metilezőszer lehet réznek metilezett származékai, mint például CH_3Cu, $(CH_3)_2CuMg$ vagy $(CH_3)_2CuLi$, előnyösen metil-magnézium-klorid, -bromid vagy -jodid. A metilezőszereket előnyösen rézalapú katalizátor jelenlétében alkalmazzuk. A katalizátor lehet egy só, mint például réz(II)-acetát, -propionát vagy -klorid, vagy réz(I)-klorid, -bromid, -jodid vagy -cianid vagy egy komplex, mint például réz-acetil-acetonát, réz(I)-dimetil-szulfid-bromid vagy réz(I)-tri(n-butil-foszfin)-klorid vagy bármilyen más hasonló típusú komplex, mely ismert a szakirodalomból. Különösen előnyös a réz(II)-acetát és -propionát.

A reakciót oldószerben hajtjuk végre, amely előnyösen egy étertípusú oldószer, mint például tetrahidrofurán, dioxán, terc-butil-metil-éter, dimetoxi-etán, etil-éter, terc-butil-metil-éter, di(n-butil)-éter. Különösen előnyös a tetrahidrofurán.

A reakciót előnyösen 0 és −30 °C hőmérsékleten, még előnyösebben −20 °C-on hajtjuk végre.

A 16α-metilezett enolát hidrolízisét előnyösen inert gázatmoszféra alatt hajtjuk végre úgy, hogy a reakcióelegyet monoalkálifém-foszfát, mint például nátrium- vagy kálium-foszfát vizes oldatára öntjük, vagy egy enyhén savas pufferoldatra, mint például foszfátpufferre vagy, még általánosabban, egy enyhén savas vegyület vizes oldatára, mint például ecetsav, propionsav vagy vajsavra, vagy pedig ammónium-kloridnak vagy ammónium-acetátnak az oldatára öntjük. Különösen előnyös a foszfátpuffer alkalmazása.

A hidrolízist előnyösen egy oxidáló kezelés követi, amivel a réz(I)-ionokat réz(II)-ionokká alakítjuk, és ezzel segítjük elő a csapadékkiválást. Az ilyen átalakításokra szokásosan alkalmazott oxidálószereket alkalmazhatjuk. Példaként említjük a hidrogén-peroxidot, amely különösen előnyös. A kiválást elősegíthetjük egy al-

kálifémsó adagolásával, mint például alkálifém-szulfát adagolásával az oldat telítése végett.

A kapott enol oxidációját előnyösen végrehajthatjuk egy szokásos oxidálószerrel, mint például hidrogén-peroxiddal, melyet használhatunk magában vagy egy átmeneti fémmel, mint például titánnal, mangánnal vagy volfrámmal együtt, vagy acetonnal vagy annak származékával, mint például hexaklór- vagy hexafluoracetonnal, vagy kálium-permanganáttal, amely egy fémmel, mint például rézzel aktivált vagy nem aktivált, vagy egy olyan szerrel, amely epoxiképződést segít elő, lásd dioxiránok, mint például dimetil-dioxirán, egy hidroperoxiddal, mint például terc-butil-hidrogén-peroxiddal, vagy egy persavval, mint például perftálsavval, perbenzoesavval, n-klór-perbenzoesavval, perecetsavval, trifluor-perecetsavval vagy permaleinsavval. Persavakkal végzett oxidáció különösen előnyös.

Az eljárás előnyösen inert gázatmoszférában egy halogénezett oldószerben, mint például metilén-klorid, kloroform, diklór-etán vagy egy éter, mint például etil-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán, vagy egy aromás oldószerben, mint például toluol, vagy egy észter jellegű oldószerben, mint például etil-acetát, vagy acetonitrilben hajtjuk végre, amennyiben szükséges, egy másik oldószer (ko-oldószer) jelenlétében, amely lehet például egy alkanol, mint például metanol, etanol, izopropanol vagy előnyösen terc-butanol. A reakciót előnyösen −10 és +10 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárásnak egy különösen előnyös megvalósítása szerint az oxidációt perftálsavval hajtjuk végre tetrahidrofuránban.

Az (I) általános képletű vegyületekben szereplő védőcsoportok a szakirodalomban ismert módon vihetők be, illetve távolíthatók el. A fent említett védőcsoportokat, további beépítésükre és eltávolításukra szolgáló eljárásokat ismerteti például a következő mű: T. W. Greene és P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., 2. kiadás.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása már ismert például a WO 87/07612 számon publikált nemzetközi bejelentésből. Ebben a bejelentésben ismertetett eljárás szerint egy telítetlen 16-származékot metileznek egy metilezőszerrel rézalapú katalizátor és egy szililezőszer jelenlétében, és így állítják elő az (f) általános képletű enoléterrészt, melyet ezt követően persavval reagáltatnak, és így kapják a (g) általános képletű 17α-20-epoxid-részt, melyet végül egy savval vagy egy bázissal hidrolizálnak. Ebben az eljárásban a fentiek szerint át kell haladni egy enoleredetű szililezett éter formában stabilizált epoxidon, melyet az utolsó lépésben hidrolizálnak.

A jelen találmány szerinti eljárás egyik intermedier esetében sem követeli meg az elkülönítést. A metilezésből származó terméket közvetlenül hidrolizálhatjuk, majd ezt követően oxidálhatjuk olyan kedvező körülmények alatt, melyeket nem lehetett előre látni, és melyek nagy jelentőséggel bírnak. A fentiek alapján a találmány szerinti eljárásban nem szükséges az intermedier enolt bármilyen formában stabilizálni, nincs szükség a termék izolálása miatt egy végső hidrolízisre. Továbbá tudomásunk szerint ez az eljárás az első olyan módszer, melyben egy ilyen enol oxidációját közvetlenül lehet végrehajtani.

Megemlítjük továbbá a 2 001 990 számú nagy-britanniai szabadalmi leírást, melyben szintén ismertetnek egy eljárást az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Eszerint egy 16-telítetlen vegyületet metileznek, majd ezt követően előállítják és izolálják a (h) részletet tartalmazó hidrogén-peroxid-vegyületet, melyet ezt követően redukálnak cinkkel ecetsavban vagy alkálifém-jodiddal egy alifás ketonban. Vagyis ez az eljárás mind elvében, mind pedig a felhasznált intermedierekben különbözik a találmány szerinti eljárástól.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek, erre példaként említjük a következő szabadalmakat: US 2 345711, US 2 883 400, US 2 963 496, US 2 966 504, US 2 975 197, US 3 029 233, US 3 210 341, US 3 377 343, US 3 839 369, US 3 976 638, US 4 031 080, US 4 277 409, US 4 929 395, DE 2 207 420, NL 69 02 507, BE 539 498, BE 540 478, BE 711 016. A fenti vegyületeket könnyen előállíthatjuk a fenti szabadalmak alapján vagy bármely más önmagában ismert eljárással.

Az (I) általános képletű 16α-metil-vegyületek ismert gyulladásellenes hatású vegyületek. Az (I) általános képlet felöleli a különösen jelentős dexametanózt, ennek fluometanóz-származékát (6α-fluor), parametanóz-származékát (6α-fluor-9H) és a lehetséges elővegyületeit (Δ9,11,9-α-OH vagy 9,11-epoxi).

A következő példákkal ismertetjük találmányunkat részletesebben anélkül, hogy azokkal oltalmi igényünket korlátozni szándékoznánk.

1. példa

9β,11β-Epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

0,2 g réz(II)-acetát monohidrátot, 7,66 g 9β,11β-epoxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-diont és 100 cm^3 vízmentes tetrahidrofuránt keverünk össze inert gázatmoszférában. A reakcióelegyet 10 percen át 20 °C-on keverjük, majd −20 °C-ra hűtjük és 8,8 cm^3 3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-klorid-oldatot adagolunk 2 óra leforgása alatt. A keverést 15 percen át folytatjuk, majd a reakciókeveréket −30 °C-ra hűtjük. Inert gázatmoszféra alatt a keveréket lassan 80 cm^3 0 °C-os oldatra öntjük, amelyet 1 mol/literes foszforsav és 1,35 mol/literes nátrium-karbonát-oldat elegyítésével állítunk elő. Keverés mellett engedjük az elegyet felmelegedni, majd 40 perc elteltével +15 °C-on 1 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot adagolunk. +15 és +20 °C közötti hőmérsékleten végzett 1 órás keverést követően 8 g nátrium-kloridot adagolunk és a keverést 10 percen át folytatjuk. Inert gázatmoszférában folytatott dekantálást követően a vizes fázist tetrahidrofuránnal extraháljuk, majd a szerves fázist a fentiekben említett foszforsav/nátrium-karbonát-keverék 10 cm^3-ével mossuk. 2 g nátrium-kloridot adagolunk, majd a keveréket néhány percen át keverjük, majd ezt követően dekantáljuk. 2 g nátrium-kloridot adagolunk a szerves fázishoz, majd a keverést és a dekantálást megismételjük.

Ezt követően 8 g ftálsavanhidridet és 5 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot keverünk össze. A keveréket 1 órán át a környezet hőmérsékletén keverjük, majd 5 cm^3 tetrahidrofuránt adagolunk. A keverést további 1 óra 15 percen át folytatjuk, majd újabb tetrahidrofuránt adagolunk. 1 órás keverést követően újabb tetrahidrofuránt adagolunk. A reakcióelegyet további 1 órán át keverjük.

8 g vízmentes nátrium-szulfátot adagolunk a fentiekben előállított enololdathoz 0–+3 °C-on inert gázatmoszféra alatt. A fentiekben előállított persavszuszpenziót adagoljuk ehhez az elegyhez. 2 órán át 5 °C-on végzett keverést követően a keveréket 9 g nátrium-bikarbonátnak 90 cm^3 vízzel készült oldatával egyesítjük. 8 g nátrium-kloridot adagolunk, a keverést 15 percen át folytatjuk, majd dekantáljuk és a vizes fázist etil-acetáttal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-kloridos vízzel mossuk, majd szárítjuk és csökkentett nyomás alatt 30 °C-on töményítjük. 6,6 g nyerstermékет kapunk. A nyerstermék 1/5-ét szilikagélen kromatografáljuk eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyet alkalmazva. 1,321 g várt terméket kapunk, így a kitermelés 80%.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

Abszorpciós csúcsok: 3610 cm^{-1} (OH); 1747–1728 cm^{-1} (C=0); 1663–1625–1607 cm^{-1} (Δ1,4-3-on).

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,88: 16-CH_3; 0,93: 18-CH_3; 1,44: 19-CH_3; 2,16: az OAc CH_3 csoportja; 2,94: –OH; 3,21: 11-H; 4,69 (d) és 5,04 (d): 21-H_2; 6,14: 4-es H; 6,20: 2-H; 6,62: 1-H.

2. példa

16α-Metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon járunk el. Az eljárás során 0,02 g monohidratált réz(II)-acetát és 0,733 g 16α-metil-21-acetil-oxi-pregna-1,4,9(11)-16(17)-tetraén-3,20-dion 10 cm^3 tetrahidrofuránban készült oldatát alkalmazzuk, majd ezt követően 1 cm^3 3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-kloridot, 8 cm^3 foszforsav/nátrium-karbonát-keveréket és 0,1 cm^3 hidrogén-peroxidot alkalmazunk.

A persavat az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,59 g ftálsavanhidridből kiindulva.

Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítást követően (eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyet alkalmazva) 0,4 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,75: 18-CH_3; 0,94 (d): 16-CH_3; 1,40: 19-CH_3; 2,17: az OAc CH_3 csoportja; 4,82 (d)–4,99 (d): 21-H_2; 5,57: 11-H; 6,05: 4-H, 6,28: 2-H; 7,19 1-H.

3. példa

9α-Fluor-11β-hidroxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon járunk el. Az eljárás során 0,02 g monohidratált réz(II)-acetát és 0,805 g 9α-fluor-11β-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-dion 15 cm^3 tetrahidrofuránban készült oldatát alkalmazzuk, majd ezt követően 2 cm^3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-kloridot, 12 cm^3 foszforsav/nátrium-karbonát-keveréket és 0,1 cm^3 hidrogén-peroxidot alkalmazunk.

A persavat az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,59 g ftálsavanhidridből kiindulva.

Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítást követően (eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyet alkalmazva) 0,25 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,93 (d): 16-CH_3; 1,07: 18-CH_3; 1,57: 19-CH_3; 2,17: az OAc-ból a CH_3; 3,39: 11β- és 17α-OH; 4,38: 11-H; 4,92 21-H_2; 6,11: 4-H; 6,33: 2-H; 7,25: 1-H.

4. példa

9α-Fluor-11β,21-diacetil-oxi-16α-metil-17α-hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon járunk el. Az eljárás során 0,02 g monohidratált réz(II)-acetát és 0,889 g 9α-fluor-11β,21-diacetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-dion 10 cm^3 tetrahidrofuránban készült oldatát alkalmazzuk, majd ezt követően 2 cm^3 3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-kloridot, 8 cm^3 foszforsav/nátrium-karbonát-keveréket és 0,1 cm^3 hidrogén-peroxidot alkalmazunk.

A persavat az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,59 g ftálsavanhidridből kiindulva.

Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítást követően (eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyét alkalmazva) 0,634 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,93 (d): 16-CH_3; 0,93: 18-CH_3; 1,58: 19-CH_3; 2,13-2,15: a 21-es és 11β pozícióban lévő –OAc-okból a CH_3, 2,74: OH; 4,71 (d)–4,99 (d): 21-H_2; 5,42 (m): 11α-H; 6,11: 4-H; 6,33: 2-H; 6,82: 1-H.

5. példa

9β,11β-Epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon járunk el. Az eljárás során 0,02 g monohidratált réz(II)-acetát és 0,649 g 9β,11β-epoxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-dion 10 cm^3 tetrahidrofuránban készült oldatát alkalmazzuk, majd ezt követően 0,9 cm^3 3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-kloridot, 8 cm^3 foszforsav/nátrium-karbonát-keveréket és 0,1 cm^3 hidrogén-peroxidot alkalmazunk.

A persavat az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,59 g ftálsavanhidridből kiindulva.

Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítást követően (eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyet alkalmazva, 0,234 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,88 (d): 16-CH_3; 1,01: 18-CH_3; 1,44: 19-CH_3; 2,24: 21-CH_3; 3,05: 17-OH; 3,21: 11α-H; 6,15: 4-H; 6,18: 2-H; 6,60: 1-H.

6. példa

9β,11β-Epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Inert gázatmoszféra alatt 3,06 g 9β,11β-epoxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-diont és 0,08 g monohidratált réz(II)-acetátot keverünk össze 33 cm^3 tetrahidrofuránban. A keveréket lehűtjük és −20 °C-on 1 óra leforgása alatt 4 cm^3 3 mol/literes tetrahidrofuránban készült metil-magnézium-klorid-oldatot adagolunk. A keverést további 1 órán át folytatjuk, majd a reakciókeveréket −30 °C-ra hűtjük le. A keveréket lassan 30 cm^3 foszforsav és nátrium-karbonát keverékre (1 mol/liter/1,35 mol/liter) öntjük és 0 °C-ra hűtjük. A keveréket engedjük felmelegedni keverés közben, majd ezt követően 0,4 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot adagolunk 15 °C hőmérsékleten. 1 órás 15 és 20 °C közötti hőmérsékleten történő állást követően 4 g nátrium-kloridot adagolunk. A keverést 10 percen át folytatjuk, majd inert gázatmoszféra alatt dekantáljuk. A vizes fázist tetrahidrofuránnal extraháljuk, majd ezt követően a szerves fázist 5 cm^3 fenti foszforsav/nátrium-karbonát keverékkel mossuk, majd 1 g nátrium-kloridot adagolunk, majd a vizet dekantáljuk és a keveréket 50 cm^3-re egészítjük ki. 10 cm^3-nyi oldatot eltávolítunk inert gázatmoszféra alatt, majd szárazra töményítjük, és metilén-kloridban felvesszük. 0 °C-ra történő hűtést követően 0,1 cm^3 hexaklór-acetont, majd 0,6 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot adagolunk. A keveréket 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd kismennyiségű telített vizes nátrium-klorid-oldatot adagolunk, a szerves fázist dekantáljuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú elegyet alkalmazva. Így 0,047 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,88 (d): 16-CH_3; 0,93: 18-CH_3; 1,44: 19-CH_3; 2,16: OAc-ból a CH_3; 2,94: OH; 3,21: 11α-H; 4,69 (d)–5,04 (d): 21-H_2; 6,14: 4-H; 6,20: 2-H; 6,62: 1-H.

7. példa

9β,11β-Epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

A 6. példában leírtakkal egyező módon járunk el a hidrolízisből származó 10 cm^3-nyi oldatnak inert gázatmoszférába történő eltávolításáig. Ezután szárazra történő bepárlást, majd metilén-kloridban történő felvételt hajtunk végre, majd 4 g kálium-permanganát, 2 g rézszulfát×$5H_2O$ és 0,2 cm^3 keverékét adagoljuk, majd ezt követően 1 cm^3 t-butil-alkoholt adagolunk. 3 órás 20 °C-on történő keverést, majd azt követő szűrést, szárítást és szárazra történő bepárlást hajtunk végre. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluensként ciklohexán:etil-acetát=1:1 keveréket, majd metilén-klorid:etil-éter=7:3 arányú keveréket alkalmazva. 0,072 g kívánt terméket kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,88 (d): 16-CH_3; 0,93: 18-CH_3; 1,44: 19-CH_3; 2,16: OAc-ból a CH_3; 2,94: OH; 3,21: 11α-H; 4,69 (d)–5,04 (d): 21-H_2; 6,14: 4-H; 6,20: 2-H; 6,62: 1-H.

8. példa

6α-Fluor-9β,11β-epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

A lépés

6α-Fluor-9β,11β-epoxi-16α-metil-20-ol-21-acetoxi-pregna-1,4,17(20)-trién-3-on

0,06 g réz(II)-acetát-monohidrátot, 2,40 g 6α-fluor-9β,11β-epoxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,20-diont és 30 cm^3 vízmentes tetrahidrofuránt inert gázatmoszféra alatt összekeverünk. 10 percen át 20 °C-on tartjuk a keveréket, majd −30 °C-ra hűtjük és 2,4 cm^3 tetrahidrofuránban készült 3 mol/literes metil-magnézium-klorid-oldatot és 1,6 cm^3 tetrahidrofuránt adagolunk 2 óra leforgása alatt. A keverést további 2 órán át folytatjuk −30 °C-on. Ezután lassan 1,2 cm^3 7 mol/literes ecetsavoldatot adagolunk. A keveréket keverés mellett engedjük 5 °C-ig felmelegedni, majd ezt követően 10 cm^3 vizet és 10 cm^3 toluolt adagolunk. Ezután +15 °C-on 0,3 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot adagolunk, majd inert gáz alatt végzett dekantálással a vizes fázist eltávolítjuk.

További oxidációt hajtunk végre 5 cm^3 vizet, 5 cm^3 toluolt és 0,15 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot tartalmazó oldattal. Inert gáz alatt végzett 20 perces kezelést követően a keveréket dekantáljuk. A vizes fázist eldobjuk és a szerves fázist 20 cm^3 vízzel mossuk, majd szárítjuk. A szerves oldószert vákuum alatt eltávolítjuk és így 2 g várt enolvegyületet kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1,04 (d): CH_3–CH; 1,10–1,12:18-CH_3; 1,45–1,47:19-CH_3; 2,15:Oac; 3,26:H_{11}; 4,52 (d)–4,70 (d): =C–CH_2–OAc; 5,31–5,22:OH; 5,50:H_6; 6,28 (dd):H_2; 6,48 (d):H_4; 5,69 (d):H_1.

B lépés

6α-Fluor-9β,11β-epoxi-16α-metil-17α-hidroxi-21-acetil-oxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion

Az 1. példában leírtak szerint járunk el a fentiekben kapott enolvegyületből kiindulva.

A persavat az 1. példa szerint állítjuk elő 1,8 g ftálsavanhidridből kiindulva. Az 1. példában leírtak szerint végrehajtott tisztítással 0,9 g kívánt vegyületet kapunk. A vegyület megegyezik a 3 105 083 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadottal.

9. példa

16α-Metil-17α-hidroxi-21-acetoxi-pregna-4-én-3,11,20-trion

A lépés

16α-Metil-20-ol-21-acetoxi-pregna-4,17(20)-dién-3,11-dion

0,06 g réz(II)-acetát-monohidrátot, 1,153 g 21-acetil-oxi-pregna-1,4,16(17)-trién-3,11,20-triont és 12 cm^3 vízmentes tetrahidrofuránt inert gázatmoszféra alatt összekeverünk. 20 °C-on 10 percen át végzett keverést követően a keveréket −30 °C-ra hűtjük és 1,4 cm^3 tetrahidrofuránban készült 3 mol/literes metilén-magnézium-klorid-oldatot és 1,4 cm^3 tetrahidrofuránt adagolunk 2 óra leforgása alatt. A keverést 1 órán át folytatjuk −30 °C-on. Ezt követően 1 cm^3 7 mol/literes ecetsavoldatot adagolunk lassan. A keveréket keverés köz-

ben engedjük 0 °C-ra melegedni, majd 7 cm^3 vizet és 7 cm^3 toluolt adagolunk. Ezt követően 0,3 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxidot adagolunk −15 °C-on, majd inert gázatmoszférában végzett dekantálással a vizes fázist eltávolítjuk. További oxidálást hajtunk végre 2 cm^3 vízzel és 0,3 cm^3 1 mol/literes hidrogén-peroxiddal. Inert gáz alatt végzett 20 perces keverést követően 2 cm^3 metilén-kloridot adagolunk, majd a keveréket néhány percig keverjük, majd dekantáljuk. A vizes fázist eldobjuk és a szerves fázist 10 cm^3 vízzel mossuk, majd szárítjuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot izopropil-éter/ciklohexán/izopropanol keverékével elegyítjük, majd szárazra pároljuk. Így 1,1 g kívánt enolvegyületet kapunk.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,87:13-CH_3; 1,02–1,11:16-CH_3; 1,39:10-CH_3; 2,12:-CH_2–OAc; 3,20:H_{12}; 4,52:-CH_2–OAc -CH_2-je; 5,72:H_4.

IR-spektrum (KBR)

Abszorpció 1614 cm^{-1}-nél: C=C; 1668–1710–1725 cm^{-1}-nél: C=O; 1746 cm^{-1}-nél: acetát; 335 cm^{-1}-nél: OH.

B lépés

16α-Metil-17α-hidroxi-21-acetoxi-pregn-4-én-3,11,20-trion

Az 1. példában leírtak szerint járunk el a fenti enolvegyületből kiindulva. A persavat az 1. példa szerint állítjuk elő 10 g ftálsavanhidridből kiindulva (1,5 cm^3 persavoldatot alkalmaztunk). Az 1. példában leírt módon végrehajtott tisztítás után 0,96 g kívánt terméket kapunk. Ez a termék megegyezik a 3 030 389 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettel.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0,74:13-CH_3; 0,98:16-CH_3; 1,40:10-CH_3; 2,16:CH_2–OAc; 2,83: a 17α-OH hidrogénje; 3,11:H_{16}; 4,59–5,05: -CH_2–OAc CH_2-je; 5,73:H_4.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

A és B egy (a) általános képletű csoportot jelent, amelyben a 3-helyzetű oxocsoport egy (c), (d) vagy (e) általános képletű csoport formájában – ahol n értéke 2 vagy 3 – védett lehet, vagy a megfelelő enolforma hidroxilcsoportja, amikor is a gyűrűrendszer 5-helyzetben kettős kötést tartalmaz, amely hidroxilcsoport 1–8 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–8 szénatomos alkoxi)-(1–8 szénatomos alkil)-csoporttal védett, vagy

A és B egy (b) általános képletű csoportot jelent,

R jelentése metilcsoport vagy egy -CH_2–OR' általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy egy éter- vagy észtertípusú hidroxil-védőcsoport,

R_1 és R_2 együttesen egy második kötést képez; vagy

R_1 és R_2 együttesen egy β-helyzetű epoxicsoportot jelent; vagy

R_1 jelentése hidrogénatom, oxocsoport vagy α- vagy β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése hidrogénatom; vagy

R_1 jelentése hidrogénatom, és R_2 jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport; vagy

R_1 jelentése β-helyzetű, adott esetben éter- vagy észtertípusú védőcsoporttal védett hidroxilcsoport, és R_2 jelentése α-helyzetű fluor- vagy brómatom, és

R_3 jelentése hidrogénatom α- vagy β-helyzetű fluoratom vagy metilcsoport –, ahol egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben A, B, R, R_1, R_2 és R_3 jelentése a fenti – réztartalmú katalizátor jelenlétében metilezünk, majd a kapott 16α-metilezett enolát intermediert hidrolizáljuk, *azzal jellemezve,* hogy a fenti hidrolizálással kapott (III) általános képletű enolt – a képletben szereplő szubsztituensek jelentése a fentiekkel egyező – persavval, hidrogén-peroxiddal, dioxiránnal, hidroperoxiddal vagy kálium-permanganáttal oxidáljuk, és

kívánt esetben a jelenlévő védőcsoportokat eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, melyben az (A) és (B) gyűrűk jelentése egy (a) vagy (b) általános képletű csoport – ahol R_3 jelentése az 1. igénypontban megadottal egyező és a 3-as pozícióban a ketoncsoport szabad formában van.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R_1 és R_2 együttesen egy kötés, vagy R_1 és R_2 együttesen egy β-pozícióban lévő epoxicsoport, vagy R_1 jelentése egy β-pozícióban lévő hidroxilcsoport, amely szabad vagy éter vagy észter formában védett, és R_2 jelentése egy α-pozícióban lévő fluoratom és R_3 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy egy metilcsoport.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az alkalmazott (II) általános képletű vegyületben az A és B gyűrűk jelentése olyan (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy metilezőszerként metilezett rezet vagy metil-magnézium-kloridot, -bromidot vagy -jodidot alkalmazunk egy rézalapú katalizátor jelenlétében.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy metilezőszerként metil-magnézium-kloridot, -bromidot vagy -jodidot alkalmazunk réz(II)-acetát vagy -propionát jelenlétében.

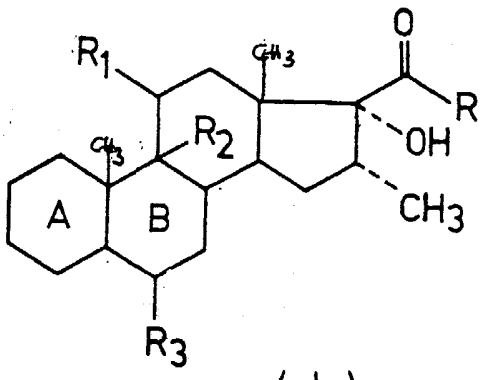
7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hidrolizálószerként monoalkilén-foszfátot, alumínium-kloridot, ammónium-acetátot, egy gyenge savat vagy egy enyhén savas pH-jú puffert alkalmazunk.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a hidrolizálást követően a keverékben lévő réz(II)-ionokat oxidáljuk.

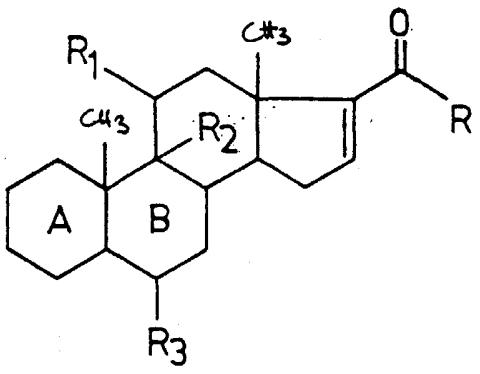
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oxidálószerként persavat alkalmazunk.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oxidációt egy halogénezett oldószerben vagy egy aromás oldószer, egy észter vagy az acetonitril éterszármazékával hajtjuk végre előnyösen egy további oldószer jelenlétében.

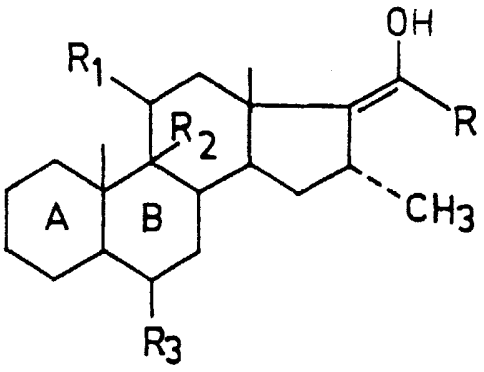
11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oxidációt perftálsav segítségével hajtjuk végre tetrahidrofuránban.


R1
CH3
O
R
R2
OH
CH3
CH3
A
B
R3

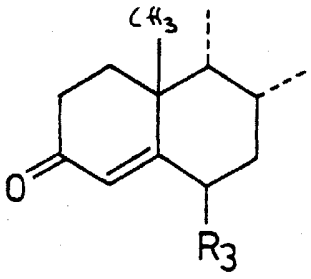
(I)


R1
CH3
O
R
CH3
R2
A
B
R3

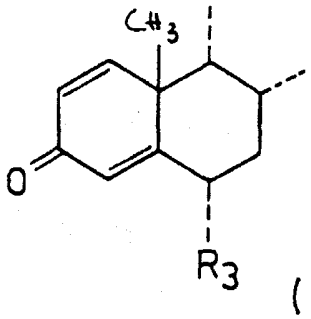
(II)


OH
R1
R
R2
CH3
A
B
R3

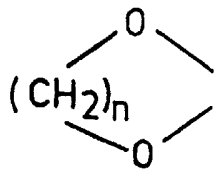
(III)


CH3
O
R3

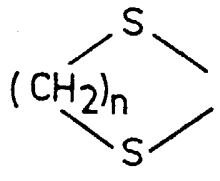
(a)


CH3
O
R3

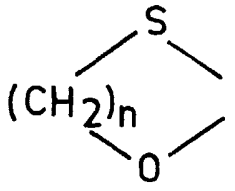
(b)


O
(CH2)n
O

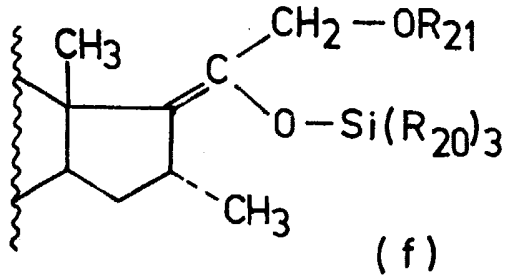
(c)


S
(CH2)n
S

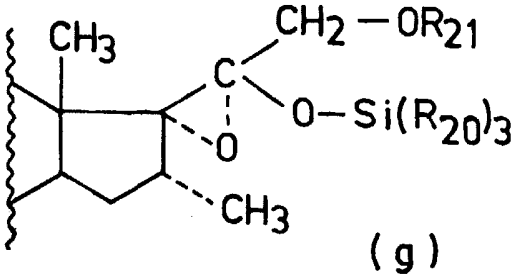
(d)


S
(CH2)n
O

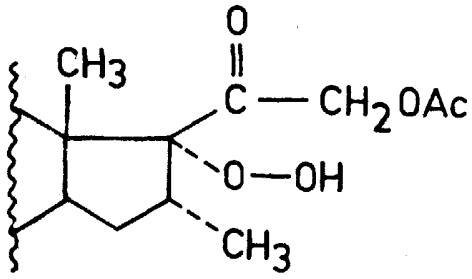
(e)


CH3
CH2 — OR21
C
O — Si(R20)3
CH3

(f)


CH3
CH2 — OR21
C
O — Si(R20)3
O
CH3

(g)


O
CH3
C — CH2OAc
O — OH
CH3

(h)