

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 104 189

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 24.11.75 (P. 135000)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.10.77

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

Int. Cl². C07J 1/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Krzysztof Pankiewicz, Barbara Kamedyniak, Stanisław Chachuła

Uprawniony z patentu: Krzysztof Pankiewicz, Łódź; Barbara Kamedyniak, Pabianice,
Stanisław Chachuła, Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania 21-estrów-9(11)-dehydrozwiązków steroidowych z 21-alkoholi steroidowych szeregu pregnanu zawierających grupę 11 β -OH

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 21-estrów-9(11)-dehydrozwiązków z 21-alkoholi steroidowych szeregu pregnanu zawierających grupę 11 β -hydroksylową.

Wprowadzenie atomu fluoru w położenie 9 α w cząsteczce steroidu powoduje wzrost farmakologicznej czynności hormonalnych leków steroidowych. Z grupy fluorokortykosterydów znalazły między innymi szerokie zastosowanie w lecznictwie takie leki jak: 9 α -fluorohydrocortison, 9 α -fluoroprednisolon, triamcinolon, flumethazon. Syntezę fluorokortykosteroidów rozpoczyna się zwykle od dehydratacji steroidów zawierających grupę hydroksylową w położeniu 11 β .

Znane metody dehydratacji polegają na stosowaniu następujących odczynników: chlorek tionylu w pirydynie, tlenochlorek fosforu, kwas nadchlorowy w kwasie octowym, kwas bromo lub chlorowodorowy w kwasie octowym, trójfluorek boru, chlorek metanosulfonylu, N-chlorowcoamidy i imidy w obecności zasady organicznej i dwutlenku siarki. Najlepsze rezultaty osiąga się stosując N-chlorowcoamidy i imidy, szczególnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoinę i dwutlenek siarki w pirydynie. Substratem w tej reakcji jest najczęściej 21-ester steroidu, a produktem jest 21-ester-9(11)-dehydrozwiązku. Reakcję dehydratacji można również prowadzić na pochodnych 21-alkoholi steroidowych otrzymując 21-alkohol-9(11)-dehydrozwiązku, przy czym wydajność jest niższa, a ponadto dalsze etapy syntezy 9 α -fluorokortykosteroidów przebiegają z gorszą wydajnością na pochodnych 21-alkoholowych niż na pochodnych 21-estrowych. Z wymienionych powodów stosuje się do wytwarzania 9(11)-dehydrozwiązków przede wszystkim 21-estry steroidowe. 21-estry steroidowe otrzymuje się przez estryfikację 21-alkoholi steroidowych np. hydrocortisonu, prednisolonu, 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β , 17 α , 21-triol-pregna-1,4-dien-3,20-dionu. Estryfikację prowadzi się najczęściej bezwodnikiem octowym (kwasowym) w acetonie lub w pirydynie. W pierwszym przypadku 21-ester steroidu wyodrębnia się przez krystalizację z mieszaniny reakcyjnej po oddestylowaniu odpowiedniej ilości acetonu. Po odsączeniu, przemyciu steroidu niewielką ilością acetonu i wysuszeniu otrzymuje się frakcję o odpowiedniej jakości, natomiast ługi pokryształacyjne zawierające 10–20% 21-estru zatęża się i sączy wydzielony osad steroidu. Steroid ten przemycza się wodą w celu usunięcia

kwasu i resztek bezwodnika kwasowego i ponownie krystalizuje z acetonu. Estryfikacja w pirydynie daje 21-ester, który wyodrębnia się po zubożeniu pirydyny rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony 21-ester sączy się, przemycwa dokładnie wodą w celu oddzielenia kwasu, bezwodnika i chlorowodoru pirydyny, suszy i stosuje do dehydratacji.

W celu otrzymania 21-estru-9(11)-dehydrowiązku, 21-ester steroidu rozpuszcza się w suchej pirydynie (zawartość wody nie może przekraczać 0,3%), dodaje się 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoinę, miesza w temperaturze pokojowej 20–30 minut. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i wysycza bezwodnym dwutlenkiem siarki. Produkt wytrąca się przez zakwaszenie rozcieńczonym kwasem solnym, sączy, przemycwa wodą i suszy.

W procesie dehydratacji przebiegają reakcje uboczne jak utlenianie w położeniu 11, eliminacja innych grup hydroksylowych, szczególnie w położeniu 17 α , obecnych w cząsteczce 21-estru steroidu, a także przegrupowanie do wyjściowego substratu. Na przebieg reakcji mają duży wpływ takie czynniki jak zawartość wilgoci, stosunek równoważnikowy środka dehydratującego do substratu, czas reakcji. W mieszaninie reakcyjnej obok produktu głównego, mogą występować trzy typy związków: nieprzereagowany 21-ester, 11-ketosteroid i produkt eliminacji innej niż 11 β grupy hydroksylowej. Rozdzielenie takiej mieszaniny jest trudne i obniża wydajność procesu.

Zasadniczym mankamentem opisanej metody przejścia od 21-alkoholi steroidowych zawierających grupę 11 β -hydroksylową do 21-estrów-9(11)-dehydrowiązków jest dwuetapowość syntezy, konieczność wyodrębniania 21-estru, powodująca straty związane z pozostawianiem steroidu w ługach pokryształizacyjnych (estryfikacja w acetonie), czy odciekach pirydynowych (estryfikacja w pirydynie). Ponadto prowadzi się pracochłonne operacje sączenia, przemycwania i suszenia. Wielokierunkowość reakcji i konieczność przestrzegania ściśle bezwodnych warunków to zasadnicze cechy ujemne procesu dehydratacji. Sposób według wynalazku pozwala uniknąć wymienionych wad.

Według wynalazku 21-alkohol steroidowy posiadający grupę hydroksylową w położeniu 11 β rozpuszcza się w pirydynie i estryfikuje nadmiarem bezwodnika kwasowego. Po estryfikacji mieszaniny reakcyjnej zawierającej wytworzony kwas organiczny i nieprzereagowany bezwodnik kwasowy, prowadzi się jej dehydratację, dodając stechiometryczną ilość 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i wysycza dwutlenkiem siarki. Następnie oznacza się np. chromatograficznie ilość nieprzereagowanego estru i dodaje się drugą porcję 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny oraz dwutlenek siarki. Druga porcja dodawana jest w ilości obliczonej stechiometrycznie na nieprzereagowany 21-ester, z uwzględnieniem 10% nadmiaru. Po wysyceniu mieszaniny dwutlenkiem siarki wykonuje się oznaczenie nieprzereagowanego estru i dodaje się trzecią porcję w ilości wyznaczonej w sposób podany poprzednio. Zazwyczaj do osiągnięcia całkowitego stopnia przereagowania 21-estru do 21-estru-9(11)-dehydrowiązku wystarczają 3–4 porcje odczynników dehydratujących. Po zakończonej dehydratacji zubożnia się pirydynę rozcieńczonym kwasem solnym, sączy wydzielony osad 21-estru-9(11)-dehydrowiązku, przemycwa wodą i suszy.

Według wynalazku dehydratację prowadzi się bez wyodrębniania 21-estru, w obecności kwasu organicznego i bezwodnika kwasowego. Obecność bezwodnika kwasowego i kwasu organicznego eliminuje przebieg reakcji ubocznych, głównie utleniania w położeniu 11 β . Obecność bezwodnika kwasowego zapewnia bezwodność środowiska reakcji dehydratacji i zapobiega eliminacji innych grup hydroksylowych. Całkowity stopień przereagowania osiąga się przez kilkakrotne dodawanie odczynników dehydratujących w ilościach malejących proporcjonalnie do wzrostu stopnia przereagowania. Ominięcie konieczności wyodrębniania 21-estru steroidowego po procesie estryfikacji podwyższa wydajność eliminując straty związane z pozostawianiem 21-estru w ługach poreaacyjnych. Unika się także pracochłownych operacji krystalizacji lub wykwaszania, suszenia i przemycwania.

Przykład I. 1 g 11 β ,17 α ,21-triol- pregna-1,4- dien-3,20- dionu rozpuszcza się w 2,5 ml pirydyny, dodaje 1,5 ml bezwodnika octowego i ogrzewa w temperaturze 50–60°C przez 40 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, dodaje 8 ml pirydyny i 0,5 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny. Miesza się 10 minut w temperaturze pokojowej i chłodzi do 0°C. Po osiągnięciu tej temperatury, przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się dwutlenek siarki, do zaniku reakcji z papierkiem jodaskrobiowym. Następnie wykonuje się analizę chromatograficzną mieszaniny, określa ilość nieprzereagowanego substratu, dodaje 10% molowy nadmiar 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i prowadzi się reakcję jeszcze 10 minut. W dalszej kolejności mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i wysycza dwutlenkiem siarki do zaniku reakcji z papierkiem jodaskrobiowym. Następnie wykonuje się analizę chromatograficzną i postępuje jak poprzednio, aż do całkowitego zaniku substratu. W celu wydzielenia sterydu dodaje się rozcieńczony kwas solny (ok. 18%) do uzyskania pH ok. 6. Wydzielony 21-ester-9(11)-dehydrowiązku sączy się, przemycwa wodą i suszy. Wydajność: 96–99%.

Przykład II. 1 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β ,17 α ,21-triol- pregna-1,4- dien-3,20- dionu rozpuszcza się w 3 ml pirydyny, dodaje 2 g bezwodnika trójmetylooctowego i ogrzewa w temperaturze 60°C przez 60 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, dodaje 8 ml pirydyny i 0,6 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny. Miesza się 15 minut w temperaturze pokojowej, chłodzi do 0°C, a następnie

przepuszcza się przez mieszaninę reakcyjną dwutlenek siarki do zaniku reakcji z papierkiem jodaskrobiowym. Wykonuje się analizę chromatograficzną, określa ilość nieprzereagowanego substratu, dodaje 10% nadmiar 1,3-dwubromo-5,5- dwumetylohydantoiny licząc na nieprzereagowany substrat i wysyca się dwutlenkiem siarki do zaniku reakcji z papierkiem jodaskrobiowym. Następnie wykonuje się analizę chromatograficzną i postępuje jak poprzednio, aż do zaniku substratu. W celu wydzielenia sterydu dodaje się rozcieńczony kwas solny około 18% do uzyskania pH 6. Wydzielony 21-trójmetylooctan-6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21- diol-pregna-1,4,9(11)-trien- 3,20-dion sący się, przemywa wodą i suszy. Wydajność: 95—99%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 21-estrów-9(11)- dehydrowiązków steroidowych z 21-alkoholi steroidowych szeregu pregnanu, zawierających grupę 11 β -hydroksylową przez stryfikację 21-alkoholu steroidowego nadmiarem bezwodnika kwasowego w pirydynie, z namięnnie tym, że do mieszaniny reakcyjnej po estryfikacji, zawierającej wytworzony kwas organiczny i nieprzereagowany bezwodnik kwasowy dodaje się kilkakrotnie 1,3-dwubromo-5,5- dwumetylohydantoinę i dwutlenek siarki w porcjach malejących proporcjonalnie do ilości substratu pozostającego w mieszaninie reakcyjnej.