

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176936

Nemzetközi osztályozás:

C 07 J 5/00

Bejelentés napja: 1976. XII. 10. (CI-1703)

Elsőbbsége: Svájc: 1975. XII. 12. (16150/75)

Közzététel napja: 1980. XII. 27.

Megjelent: 1982. XII. 5.

Feltaláló(k):

dr. Anner Georg, vegyész, Bazel,
dr. Meystre Charles, Reinach, vegyész,
Svájc

Szabadalmas:

Ciba-Geigy AG, Bazel, Svájc

Eljárás új halogén-pregnán-diének előállítására

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17,21-trihidroxipregna-1,4-dién-3,20-dion-származékok - ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése egy-egy szabad, vagy valamely 1-8 szénatomos alkánkarbonsavval észterezett hidroxilcsoport, vagy R_1 és R_2 együtt egy 1-5 szénatomos ortoalkánkarbonsavból vagy a szénsavból származó ciklusos 17,21-diészter-csoportot is jelenthet - előállítására.

Az 1-8 szénatomszámú alkánkarbonsavakra például az ecetsav, a propionsav, a vajsavak, a valeriánsavak, a kapronsavak, különösen a trimetil-ecetsav, az n-kapronsav, a dimetilecetsav, a malonsav, a borostyánkősav és a glutársav emlithető meg. A szubsztituált karbonsavak közül főleg a hidroxilezettek említendőek, például az almasavak, tejsavak, citromsav, a glikol- és diglikolsav, vagy a kis szénatomszámú alkoxi-karbonsavak, mint a metoxi- vagy etoxi-ecet- vagy propionsav. A több bázisu savaknál az észterek leggyakrabban monoészterek alakjában fordulnak elő.

Az észtercsoportok azonban 1-5 szénatomos ortoalkánkarbonsavakból, mint például az orthoangyasavból, ortoecetsavból vagy ortopropionsavból, vagy pedig szénsavból is származhatnak, ilyen esetekben ciklikus 17,21-ortokarbonsavészterek illetve ciklusos 17,21-karbonátok keletkeznek.

Az I képlet szerinti új vegyületcsoportokhoz tartozik a szabad 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α , 21-tri-

hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion /2,9 α -diklór-parametazon/, ennek 17 α - és 21-monoésztere, és a 17 α , 21-diésztere, különösen a ciklikus 17,21-diésztere. Ezek a vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így például különösen nagy a gyulladásgátló hatásuk, amint ezt állatkísérletekben, például patkányon idegentest által előidézett granuloma-vizsgálattal kimutattuk: helyi alkalmazásnál vattacsmóként 0,0003 és 0,03 mg-os dózisban kifejezett a gyulladásgátló hatásuk. Hatásuk a thymusra ilyen kezelési módnál csak 0,03 mg feletti mennyiségnél jelentkezik, míg a mellékvesékre, valamint a testsúlyra csak 0,3 mg-on felüli adagban hatnak. Így például mind a 2,9 α -diklór-parametazon-21-pivalát, mind pedig a 2,9 α -diklór-parametazon-17,21-dipropionát az említett alkalmazási mód esetén a patkánykísérleteknél 0,001 mg/préselt vattadarab alkalmazásánál ED₂₀₋₅₀-et mutat. Ezért az új vegyületek gyulladásgátló szerként használhatók; főleg a bőrgyógyászatban. Ugyanakkor azonban más hasznos anyagok, főleg gyógyászatilag hatásos vegyületek értékes közbenső termek is.

Glükokortikoidok 2-klór-származékai - a parametazon 2-klór-származékai - és a 9 α -helyzetben fluoratomot tartalmazó glükokortikoidok - a flumetazon - ismertek /3 652 554 sz. amerikai szabadalmi leírás/. A 9 α -helyzetű fluoratomnak klóratommal való helyettesítésével rendkívül nagy gyulladásgátló aktivitással rendelkező és részben más, illetve fokozott hatásspektrumu glükokortikoid-származékokat kaptunk.

Az I általános képlet vegyületek önmagában ismert módon állíthatók elő, különösen úgy, hogy

- a/ egy II általános képletű vegyületben, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, adott esetben a 11-hidroxi-csoport átmeneti védelme mellett az 1,2-kettőskötésre klórt addicionálunk, és a kapott 1,2-diklór-vegyületből sósavat hasítunk le, vagy
- b/ egy III általános képletű vegyületet, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, hipoklórossavval, vagy hipoklórossavat leadó szerrel kezelünk, vagy
- c/ egy IV általános képletű vegyületet, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, sósavval, vagy sósavat leadó szerrel kezelünk és kívánt esetben valamely I általános képletű vegyületben, ahol az R₁ és R₂ csoportok legalább egyike észterezett, legalább az egyik észterezett hidroxicsoporthat szabad hidroxilcsoporttá alakítjuk, és/vagy valamely I általános képletű vegyületben, ahol az R₁ és R₂ csoportok legalább egyike szabad hidroxilcsoport, adott esetben a 11-hidroxicsoporthat átmeneti védelme mellett legalább az egyik szabad hidroxilcsoportot észterezzük.

Az a/ eljárásváltozatnál a kiinduló anyagként alkalmazott szteroid 1,2-kettőskötésre önmagában ismert módon klórt addicionáltatunk. Ehhez előnyösen elemi klórt használunk, és a klórozást iners szerves oldószerben, például éterben /dioxán, tetrahidrofuran/, halogénezett szénhidrogénben /például metilénklór/ vagy egy karbonsavban, főleg kis szénatomszámú alifás karbonsavban /például ecetsav vagy propionsav/ végezzük. Karbonsavak helyett származékaik, például savamidok, mint a dimetil-formamid, vagy nitrilek, mint az alacsony szénatom-

számu alkilnitrilek, például acetonitril is használhatók. Jól használhatók a különböző oldószerek elegyei is, főleg egy éter /például dioxán/ elegye kis szénatomszámu alifás karbonsavval. Az elméleti klórmennyiség nagy feleslegével dolgozhatunk, azonban általában a sztöchiometrikus mennyiséget használjuk. A klórozást előnyösen alacsony hőmérsékleten, körülbelül $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, például $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, sötétben végezzük. A reakció ideje normál esetben több óra vagy nap, például 7 napig is terjedhet. Az eljárás egyik különösen előnyös fogantatási módjánál a kiindulási anyagként alkalmazott szteroidot az előbb említett oldószerek egyikében, például dioxánban oldjuk, majd klórozószer, például klór kis szénatomszámu karbonsavval, például propionsavval készített oldattal elegyítjük, és ezt az oldatot az előbb említett hőmérsékleten több napon át állni hagyjuk.

Az 1,2-kettőskötést azonban még két különböző klórtartalmu vegyület keverékével is klórozhatjuk, amely vegyületek közül az egyik pozitív, a másik negatív klóriót ad le. Pozitív klóriót leadó szerekként például klórozott savamidok vagy savimidek, mint például a klór-szukcin-imid, vagy klór-acetamid, jönnek számításba, negatív klóriót leadó szerként pedig például a sósav és alkálifém-kloridok. A fent említett oldószerek a klór ilyen reagensekkel történő addicionáltatásához is használhatók.

Kivánt esetben a klórozás előtt a 11-hidroxicsoporthat védhetjük. Erre a célra előnyösen trifluor-ecetsavas észterezést alkalmazunk. A trifluor-acetátokat a kiindulási anyagnak trifluor-ecetsav-kloriddal vagy -anhidriddel történő reagáltatásával kapjuk önmagában ismert módon. Ez az észtercsoport, - mint ismeretes - hidrolitikus vagy szolvolitikus uton könnyen lehasítható, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidokkal, - karbonátokkal, -hidrogén-karbonátokkal vagy -acetátokkal, például alkoholos vagy vizes-alkoholos /például metanolos/ oldatban, vagy magával az alkohollal. A 11-trifluor-acetátcsoporthat szolvolizálásának egyik különleges kivitelezési módja az 1 593 519 számu NSZK-beli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás, amely főleg akkor jön számításba, ha a 17-es és/vagy 21-es észtercsoportokat érintetlenül kell hagyni; az eljárás lényege, hogy a 11-észtercsoportot kis szénatomszámu alkoholban egy olyan sav sójával kezeli, melynek pK_a értéke 2,3 és 7,3 között van, ilyen például nátrium- vagy káliumazid, vagy nátrium- vagy káliumformiát, adott esetben a só katalitikus mennyiségű is lehet. A 11-trifluor-acetát-csoport hidrolizise más bázikus anyagokkal is elérhető, például aminokkal, főleg heterociklusos bázisokkal, mint például a piridin vagy kollidin. Végül a 2 144 405 számu Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánossághozozatoli irat szerinti eljárás is szóba jöhet, amelynél kavasavgéllal végzik az elszappanosítást.

A 11-hidroxí-védőcsoport lehasítása közvetlenül a klóraddíció után történhet, vagy adott esetben a klórozás után elvégzendő, bázissal lehasítandó sósav lehasításával egyidejűleg. Adott esetben a védőcsoportot csak a sósavnak bázissal való lehasítása után lehet eltávolítani.

Az 1,2-kettőskötésre történő klóraddíció után kapott 1,2-diklór-származékból a sósavat célszerűen bázikus szerrel hasítjuk le. Bázisok szerként számításba jönnek például a ter-

cier szerves nitrogénbázisok, ilyenek a kis szénatomszámu alifás aminok, például a trietil-amin, vagy heterociklusos bázisok, például a piridin és homológjai, mint a kollidin, vagy aromás bázisok, például az N,N-dialkil-anilin. Szervetlen bázisok és használhatók, különösen az említett 11β -hidroxivédőcsoport eltávolításához használt alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, például kálium- vagy nátriumacetát, vagy -hidrogénkarbonát, vizes-alkoholos oldatban, valamint a megfelelő hidroxidok. A dehidrohalogénezést előnyösen körülbelül 20 és 100 °C közötti hőmérséklet-intervallumban, és 1/2-30 óra alatt végezzük, attól függően, hogy nagyobb vagy kisebb hőmérsékleten dolgozunk. A dehidrohalogénező szert előnyösen feleslegben használjuk.

a b/ eljárásváltozat szerint a III általános képletű vegyület 9,11-kettőskötésre ismert módon hipoklórossavat addicionáltatunk oly módon, hogy vizes hipoklórossavval, vagy hipoklórossavat leadó szerrel, például N-klór-karbonsav-amidokkal vagy-imidekkel /lásd 3 057 887 sz. amerikai szabadalmi leírás/ kezeljük víz és/vagy valamely iners oldószer jelenlétében, ilyen iners oldószer lehet egy tercier alkohol, például butanol, egy éter, például a dietiléter, metil-izopropil-éter, dioxán vagy egy keton, például az aceton, adott esetben a kezelést erős sav jelenlétében végezzük. Ennek az eljárásnak előnyös foganatosítási módja, amikor terc-butil-hipoklorittal dolgozunk iners, vízzel nem elegyedő oldószerben, például egy nitro-szénhidrogénben, perklórsav jelenlétében /lásd a 2 011 559 számú NSzK-beli szabadalmi leírást/.

A c/ eljárásváltozat szerint a IV általános képletű kiindulási anyag 9β , 11β -oxido-csoportját önmagában ismert módon sósavval reagáltatjuk, a reakciót vizes közegben vagy iners szerves oldószerben végezhetjük.

Kivánt esetben a 17-es és/vagy 21-es helyzetű észterezett hidroxicsoportokat szabad hidroxicsoportokká alakíthatjuk át. Ezt ismert módon végezzük, például előnyösen alkálifémek, különösen a nátrium vagy kálium hidroxidjaival, karbonátjaival vagy hidrogén-karbonátjaival, például vizes vagy vizes-alkoholos oldatban. Előnyösen a nátrium-hidrogén-karbonát vizes-metanolos, vagy etanolos oldatát alkalmazzuk.

A 17,21-észtercsoport 21-észtercsoportjának szelektív elszappanosítását ismert módon végezzük, például erős savval, mint a perklórsav, alkoholos, például metanolos oldatban, előnyösen szobahőmérsékleten; ily módon a 17-monoészter keletkezik. A 17-monoészter másik előállítási módja, hogy a ciklikus 17-21-ortokarbonsav-észtert egy gyenge szerves savval, például oxálsavval reagáltatjuk.

Kivánt esetben a találmány szerinti eljárással 17-es és/vagy 21-es helyzetű szabad hidroxicsoportokat észterezhetünk. Az észterezést ugyancsak ismert módon végezzük, például úgy, hogy a szteroid-alkoholt egy sav, például szerves sav, különösen karbonsav reakcióképes származékával reagáltatunk. Ezeknek a savaknak különösen a kloridjait vagy az anhidridjeit használjuk, előnyösen egy tercier bázis, mint a piridin vagy kollidin jelenlétében. Ha a 17,21-dihidroxivegyületekben mindkét csoportot, vagy a 21-észterekben a 17α -hidroxicsoportot akarjuk észterezni, úgy az említett reakcióképes savszármazékokkal acilezünk erős sav, főleg aromás szulfonsav, például p-toluolszulfonsav jelenlétében, ami katalizátorként hat.

Előnyös ilyenkor a 11-hidroxicsoportot, például trifluor-acetáttá való átalakítással előnyösen átmenetileg megvédeni, mivel a 17-hidroxicsoport észterezésének reakciókörülményei között a 11-hidroxicsoport is könnyen acileződik. A 11-trifluor-acetoxi-csoportot, a már előbb említett eljárással, szelektíven, könnyen visszaalakíthatjuk szabad hidroxicsoporttá. Ortoésztert úgy nyerhetünk, ha a 17,21-szteroid-diolt $R'-C/OR''/_3$ típusu ortoészterrel reagáltatjuk /ahol R' hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R'' pedig alkilcsoportot jelent/, erős sav, például p-toluol-szulfonsav jelenlétében, iners szerves oldószerben, például aromás szénhidrogénben, így benzolban vagy homológjaiban.

Elsősorban az ortopropion- és ortoecet-sav ortoésztereit állítjuk elő.

A fenti leírt módszerekhez szükséges kiindulási anyagok ismertek, vagy ismert módon előállíthatók.

A találmány az eljárás azon fogatosítási módjaira is vonatkozik, amelynél a kiindulási anyagot a reakciókörülmények között képezzük.

A találmány az I általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására is vonatkozik.

A gyógyszerkészítményeknél elsősorban a helyileg alkalmazható gyógyszerkészítmények jöhetnek szóba: krémek, kenőcsök, paszták, habok, tinkturák és oldatok, melyek hatóanyag-tartalma körülbelül 0,005 és 0,1 % között van, továbbá orális adagolású készítmények, mint tabletták, drazsék és kapszulák, valamint parenterális adagolású készítmények.

A krémek olaj-víz-emulziók, melyek víztartalma több, mint 50 %. Olajkomponensként elsősorban zsiralkoholokat, például lauril-, cetil- vagy sztearilalkoholt, zsirsavakat, például palmitin- vagy sztearin-savat, folyékony és szilárd viaszokat, például izopropil-mirisztátot, gypjuzsirt vagy méhviaszt és/vagy szénhidrogéneket, például vazelint /petrolátum/, vagy paraffinolajat alkalmazunk. Emulgeátorként főleg hidrofil tulajdonságú felületaktív anyagok jönnek számításba; mint a megfelelő nemionos emulgeátorok: például polialkoholok zsirsavészterei, vagy azok etilénoxid-adduktjai, például poliglicerín-zsirsavészterek, vagy poli-oxietilén-szorbitán-zsirsavészterek /Tweens/, továbbá poli-oxietilén-zsiralkoholéterek vagy -zsirsavészterek, vagy a megfelelő ionos emulgeátorok, mint a zsiralkoholszulfátok alkálifémsói, például nátrium-lauril-szulfát, nátrium-cetil-szulfát, vagy nátrium-sztearil-szulfát, melyeket általában zsiralkoholok, például cetilalkohol vagy sztearilalkohol jelenlétében használunk. A vizes fázis adalékai többek között olyan szerek, melyek a krém kiszáradását csökkentik, például polialkoholok: glicerin, szorbit, propilén-glikol és/vagy polietilén-glikolok, továbbá adalékanyagok a konzerváló anyagok, illatanyagok stb.

A kenőcsök víz-olajban emulziók, melyek maximálisan 70%, előnyösen 20-50% vizes fázist tartalmaznak. Zsíros fázisként elsősorban szénhidrogéneket, például vazelint, paraffinolajat és/vagy keményparaffinokat alkalmazunk, melyek a víz megkötő képesség javításának céljára előnyösen hidroxivegyületeket is tartalmaznak; ilyenek a zsiralkoholok, vagy azok észterei, például a cetilalkohol vagy gypjuzsir-alkoholok, illetve a gyp-

juzsir. Emulgeátorként lipofil szerek használatosak, például szorbitánzsírsavészterek, /Spans/, mint a szorbitánoleát és/vagy szorbitán-izosztearát. A vizes fázis adalékai többek között a nedvességmegkötő szerek, ilyenek a polialkoholok, például a glicerín, propilén-glikol, szorbit és/vagy polietilén-glikol, valamint a tartósítószer, illatanyagok stb.

A zsíroskenőcsök vízmentesek és alapanyaguk különösen szénhidrogén, például paraffin, vazelin, és/vagy folyékony paraffinok, továbbá természetes vagy részben szintetikus zsírok, például kókuszszírsav-triglicerid, vagy előnyösen keményített olajok, például hidrogénezett földimogyoró- vagy ricinusolaj, továbbá a glicerín zsírsav-féleszterei, például glicerín-mono- és -disztearát, tartalmaznak továbbá például a kenőcsöknél említett, vízfelvételt javító zsíralkoholokat, emulgeátorokat és/vagy adalékokat is.

A paszták tulajdonképpen olyan krémek és kenőcsök, amelyek váladékot megkötő puder-komponenseket, így fénoxidokat, például titánoxidot, vagy cinkoxidot, továbbá talkumot és/vagy alumíniumszilikátot tartalmaznak a nedvesség vagy váladék megkötésére.

A habokat nyomás alatti tartályokból adagoljuk, ezek aeroszol alakjában levő folyékony olaj-vízben emulziók, melyekben hajtóanyagként halogénezett szénhidrogéneket, például klór-fluor-alkánokat: diklór-difluor-metánt és diklór-tetrafluor-etánt használunk. Olajfázisként többek között szénhidrogéneket, például paraffinolajat, zsíralkoholokat, cetilalkoholt, zsírsavésztereket: izopropil-mirisztátot és/vagy más viaszokat alkalmazunk. Emulgeátorként többek között olyan keveréket használunk, amely egyrészt főleg hidrofil tulajdonságú alkotóból, például poli-oxietilén-szorbitán-zsírsavészterből /Tweens/ és a főleg lipofil tulajdonságú alkotóból, például szorbitán-zsírsavészterből /Spans/ áll. Ezen kívül a habok szokásos egyéb adalékokat, például tartósítószeret stb. is tartalmaznak.

A tinkturák és oldatok alapja általában egy vizes-etanolos oldat, amelyhez többek között nedvességet visszatartó szerként az elpárolgás megakadályozására polialkoholokat: glicerin, glikolokat és/vagy polietilén-glikolt, továbbá az etanol által a bőrből kivont zsír pótlására zsírozó tulajdonságú, a vizes keverékben oldódó lipofil szereket, például kisszenatom-számú polietilén-glikolok zsírsavésztereit, és ha szükséges, továbbá segéd- és adalékanyagokat adalékolnak.

A helyileg használandó gyógyszerkészítményeket ismert módon állítjuk elő, például a hatóanyag szuszpendálásával vagy oldásával az alaphordozóanyagban, vagy annak egy részében, ha szükséges. Ha a hatóanyagot oldatként dolgozzuk fel, úgy a hatóanyagot általában emulgeálás előtt az egyik fázisban oldjuk, szuszpenzióként történő feldolgozásánál emulgeálás után a hordozó egy részével összekeverjük, és aztán hozzáadjuk a készítmény további részéhez.

A helyileg alkalmazott gyógyszerkészítményeken kívül a melegvérűeknél olyan enterális, például orális, valamint parenterális adagolású készítmények is szóba jönnek, amelyek a gyógyszerhatóanyagot egyedül, vagy egy gyógyászati alkalmas hordozóanyaggal együtt tartalmazzák. Ezek a gyógyszerkészítmények 0,01-10% hatóanyagot tartalmaznak, és kiszerezésük dóziségségénként történik, például drázsék, tabletták,

kapszulák, kupok vagy ampullák alakjában. Előállításuk ismert módon történik, például hagyományos keveréssel, granulálással, drazsirozással, oldással, vagy liofilizálással.

A hatóanyag adagolása a melegvérű fajától, a kortól, az egyéni állapottól, valamint a használat módjától, stb. függ.

A találmány szerinti vegyületeket takarmány adalékanyagaiként is alkalmazhatjuk.

A találmányt az alábbi példákban közelebbről ismertetjük. A hőmérsékleteket Celsius fokokban adjuk meg.

1. példa

34,57 g 2-klór-6 α -fluor-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-pregnán-1,4,9-trién-3,20-dion-21-acetátot 2000 ml-es lombikban 700 ml terc-butanollal elegyítünk, majd keverés közben nitrogénatmoszférában 35 ml 10 %-os perklórsav-oldatot, majd pedig 10 ml terc-butyl-hipokloritot adunk hozzá. 2 órás folyamatos keverés után a szteroid teljesen feloldódik, majd 5 óra múlva ismét kristályos anyag válik ki. Ekkor 360 ml vizet adunk hozzá, tovább keverjük, majd leszivatjuk. A csapadékot 200 ml metanol és víz 1:1 elegyével, majd vízzel alaposan átmoszuk, és vákuumban szárítjuk. A bepárolt anyalugot etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk és nátriumszulfát fölött szárítjuk. A száraz terméket acetonban oldjuk, majd melegen állati szénnel kezeljük. A leszűrt oldatot toluollal elegyítjük, az acetont vákuumban elpárologtatjuk, a kivált kristályokat leszivatjuk, toluollal mossuk, majd vákuumexszikkátorban szárítjuk. A termék a 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregnán-1,4-dién-3,20-dion-21-acetát /2,9 α -diklór-parametazon-21-acetát/, olvadáspontja 124°. UV abszorpciós spektruma $\lambda_{\max}$ 249 nm / ϵ = 12952/. Kitermelés : 55-65 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

35 g 2-klór-parametazon-21-acetátot oldunk 70 ml piridinben és 210 ml dimetil-formamidban, az oldatot -15-20°-ra lehütjük, majd -10-15°-on keverés közben kb. 15 perc alatt 22 ml, 3 g kéndioxidból és 90,4 g mezil-kloridból /metán-szulfonsav-klorid/ készített oldatot csepegtetünk hozzá. Az elegyet a hőmérséklet tartásával még további 20 percig keverjük, aztán óvatosan /különösen kezdetben/ vizet csepegtetünk hozzá, miközben a 0,-5° hőmérsékletet tartjuk. Ezután az elegyet 1500 ml vízbe öntjük, és 30 percig keverjük. Utána leszivatjuk, és vízzel mossuk. A csapadékot 700 ml forrásban lévő metanolban oldjuk, majd a forrásban lévő oldatot 210 ml vízbe öntjük. A kivált kristályokat lehütjük 0°-ra, leszivatjuk, metanol és víz 1:1 arányu elegyével mossuk és exszikkátorban szárítjuk. A termék 2-klór-6 α -fluor-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-pregnán-1,4,9-trién-3,20-dion 21-acetát, melynek olvadáspontja 130-148° között van.

2. példa

10 g 2,9 α -diklór-parametazon-21-acetátot /2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-acetát/ 250 ml metanolban oldunk és nitrogén-atmoszférában 0°-ra lehütjük. Utána 0°-on 15 percen belül hozzá-csepegtetjük az 5 g káliumkarbonátból, 70 ml vízből és 70 ml metanolból készített és az oxigéntől nitrogén bevezetésével megtisztított oldatot. Az elegyet ezután 0°-on 45 percig keverjük. Az oldathoz ezután 10 ml 50 %-os ecetsavat adunk, míg

enyhén savas kémhatást nem mutat, a metanolt vákuumban teljesen elpárologtatjuk, a kapott szuszpenziót leszűrjük, a csapadékot vízzel mossuk és erősen leszivatjuk. A csapadékot acetonban oldjuk, vákuumban bepároljuk, és súlyállandóságig szárítjuk. Utána aceton-toluol-elegyből átkristályosítjuk, és így tiszta 2,9-diklór-parametazont kapunk, melynek olvadáspontja 240-250° /bomlás közben/. Kitermelés: 80-90%.

3. példa

2 g 2,9-diklór-parametazont keverés közben 10 ml piridinben oldunk, hozzátöltjük 4 ml trimetil-ecetsav-klorid és 10 ml piridin 0°-on elegyített oldatát és 1 óra hosszat 20°-on állni hagyjuk. Utána jég hozzáadásával etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot 2N sósavval, aztán vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A csapadékot II aktivitású 50 g alumíniumoxidon szűrjük, a szüredékből kapott csapadékot metanol-vizelegyből átkristályosítjuk. Az így kapott 2,9-diklór-parametazon-21-pivalát /trimetil-acetát/ 261-262°-on olvad bomlás közben. Kitermelés: 50-70%.

4. példa

11,92 g 2,9-diklór-parametazont 50 ml tetrahidrofuranban oldunk, 20°-on 12 ml ortopropionsav-trietilészter és 500 mg p-toluol-szulfonsavval elegyítjük, és 20°-on 1 óráig állni hagyjuk. Ezután hozzáadunk 4 ml piridint, vákuumban egy kicsit bepároljuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot ötször vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kb. 150 ml metilén-kloridban oldjuk, frissen desztillált izopropil-étert adunk hozzá, és melegítéssel kissé besűrítjük. Lehűtéskor a 2,9-diklór-parametazon etil-17,21-ortopropionátja válik ki, melyet leszivatunk, izopropil-éterrel mosunk és szárítunk. Olvadáspont 223-237° /bomlás közben/. Kitermelés: 50-70%.

5. példa

1,5 g 2,9-diklór-parametazon-17-propionátot 10 ml piridinben oldunk, hozzáadunk 0°-on 5 ml propionsav-anhidridet és egy órán át 0°-on állni hagyjuk. Ezután jeget adunk hozzá, és újabb egy óráig hagyjuk állni. Ezután etil-acetátban oldjuk, 2N sósavval, vízzel, káliumkarbonáttal és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk.

A csapadékot metanolból kikristályosítjuk, és a kapott 2,9-diklór-parametazon-17,21-dipropionátot még tovább tisztítjuk: az észter kapott mennyiségét 50 g kovagélen kromatografáljuk, eluálószerként metilénkloridot használva. A 4-13 frakciókat egyesítjük és aceton-metanol-os oldatból átkristályosítjuk. Az így nyert észter 135°-on olvad. Kitermelés 50-70%.

A kiindulási anyagot a következő módon kapjuk:

5 g 2,9-diklór-parametazon-17,21-etil-ortopropionátot 220 ml metanolban és 1,4 g oxálsav /dihidrát/ 12 ml vízben való oldatában keverés közben 50°-ra melegítjük, így 5 perc alatt tiszta oldat képződik. Egy óra múlva vizet adunk hozzá, vákuumban besűrítjük, 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot kétszer 100 ml 2N káliumhidrogénkarbonáttal és jéggel, valamint háromszor vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A csapadékot acetonban oldjuk, toluollal elegyítjük, a keveréket felmelegítjük, és az acetont ledesztilláljuk. Lehűtéskor kiválik a 2,9-diklór-parametazon-17-propionát, melynek olvadáspontja 239-248° /bomlás közben/.

6. példa

1 g 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxipregnán-1,4-dién-3,20-diont feloldunk 5 ml piridinben, az oldatot lehűtjük 0°-ra, 2 ml valeriánsav-anhidriddel elegyítjük, majd 0°-on két órán át állni hagyjuk. Jég hozzáadása után az elegyet 20°-on 15 percig állni hagyjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített etil-acetát-extraktumokat 2N sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk, 30 g II aktivitású alumíniumoxiddal töltött oszlopon szűrjük, és etil-acetáttal után mossuk. A besűrített szüredéket aceton-izopropiléter-oldatból átkristályosítjuk, az így kapott 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17-trihidroxipregnán-1,4-dién-3,20-dion-21-valerát /2,9 α -diklór-parametazon-21-valerát/ 188-191°-on olvad.

7. példa

10 g 9 α -klór-6 α -fluor-11 β ,17,21-trihidroxil-16 α -metilpregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-dipropionátot 800 ml dioxánban oldunk, az oldatot 5°-ra hűtjük, összekeverjük 50 ml, 7,7 %-os propionsavas klóroldattal és a reakciókeveréket 5 napon át 5°-on állni hagyjuk. Kloroformmal végzett hígítás után 10 %-os káliumjodid-oldattal, majd 10 %-os nátriumtioszulfát-oldattal és végül jéghideg, 1n nátriumhidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban kb. 40°-on bepároljuk. Az amorf alakban keletkező 1,2-diklór-addíciós terméket 285 ml piridinben oldjuk és 15 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióoldatot jeges vízzel hígítjuk és kloroformmal extraháljuk, majd a szerves fázisokat egymás után jéghideg, 1n sósav-oldattal háromszor és vízzel egyszer semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 50-szeres sulymennyiségű kovasavgélen kromatografáljuk. A metilénkloriddal és metilénklorid-aceton-eleggyel /99:1/ eluált frakciókat bepárlás után metilénklorid-metanol-elegyből átkristályosítva tiszta, 135°-on olvadó 2,9 α -diklór-6 α -fluor-11 β ,17,21-trihidroxil-16 α -metilpregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-dipropionátot /2,9 α -diklór-parametazon-dipropionátot/ kapunk. A kitermelés az elméleti érték kb. 55-70 %-a.

8. példa

a 7. példa szerint kapott 2,9 α -diklór-parametazon-17 α ,21-dipropionát 10 g mennyiségét 250 g metanolban oldjuk és nitrogén-atmoszférában 0°-ra hűtjük. Az oldathoz 15 perc alatt 0° hőmérsékleten 7 g kálium karbonátból, 100 ml vízből, valamint 100 ml metanolból készített és nitrogén átvezetésével oxigénmentesített oldatot csepegtetünk. Ezután a reakciókeveréket még másfél órán keresztül 0°-on keverjük, enyhén savas kémhatású 14 ml 50 %-os ecetsavoldattal, majd sok vízzel elegyítjük, és a kivált terméket metilénkloridban felvesszük, a szerves extraktumot semleges kémhatásig mossuk, szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A maradékot aceton-toluol-elegyből kristályosítva tiszta 2,9 α -diklór-parametazont kapunk, amelynek olvadáspontja 240-250°. /bomlás közben/. A kitermelés 80-90 %.

9. példa

2,8 g 2-klór-6 α -fluor-9 β ,11-epoxi-17,21-dihidroxil-16 α -metilpregna-1,4-dién-3,20-dion-21-valerát 140 ml kloroformmal készített oldatába jégűtés közben, 30 perc alatt száraz sósav-

gázt vezetünk, és a reakciókeveréket további 30 percen keresztül, jéghűtés közben állni hagyjuk. Kloroformmal végzett higitás után jéghideg, telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 20-szoros súlymennyiségű alumíniumoxidon /II aktivitás/ szűrjük, eluálószerként metilénkloridot alkalmazva. A bepárolt eluátumokat metilénklorid-metanol-éter-elegyből átkristályosítva 2,9 α -diklór-6 α -fluor-11 β , 17, 21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-valerátot /2,9 α -diklór-parametazon-21-valerátot/ kapunk, amelynek olvadáspontja 192-193°. Kitermelés az elméleti érték kb. 60-70 %-a.

10. példa

1,5 g 2-klór-6 α -fluor-9 β , 11-epoxi-17, 21-dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-pivalátot 75 ml kloroformban oldunk, majd az oldatot jéghűtés közben, 30 perc alatt száraz sósavgázzal kezeljük. További 30 percen keresztül jéghűtés közben állni hagyjuk, majd kloroformmal higitjuk, telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, szerves fázisokat szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers termékből éterrel végzett kezelés után kristályokat kapunk, amelyekből, metilénklorid-metanol-éter-elegyből átkristályosítva, 244-245°-on olvadó 2,9 α -diklór-6 α -fluor-11 β , 17, 21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-pivalátot /2,9 α -diklór-parametazon-21-pivalátot/ nyerünk. Kitermelés kb. 60-70 %.

11. példa

10 g 2,9 α -diklór-parametazon-21-valerátot /2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-valerátot/ 250 ml metanolban oldunk és az oldatot nitrogénatmoszférában 0°-ra hűtjük. Ezután 15 perc alatt 0°-on hozzácepegtetünk 5 g káliumkrabonátból, 70 ml vízből, valamint 70 ml metanolból készített és nitrogén átvezetésével oxigénmentesített oldatot. A reakciókeveréket még 45 percen keresztül 0°-on keverjük, az oldatot enyhén savas kémhatásig 10 ml 50%-os ecetsavval és sók vízzel elegyítjük, a kivált terméket metilénkloridban felvesszük, a szerves extraktumot semleges kémhatásig mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot acetontoluol-elegyből kristályosítva tiszta 2,9 α -diklór-parametazont kapunk, amelynek olvadáspontja 240-250° /bomlás közben/. A kitermelés kb. 80-90 %.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17, 21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékok - ahol a képletben

R_1 és R_2 jelentése egy-egy szabad, vagy valamely 1-8 szénatomos alkánkarbonsavval észterezett hidroxilcsoport, vagy

R_1 és R_2 együtt egy 1-5 szénatomos ortoalkánkarbonsavból vagy a szénsavból származó ciklusos 17, 21-diészter-csoportot is jelenthet -

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a/ egy II általános képletű vegyületben, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, adott esetben a 11-hidroxi-csoport átmeneti védelme közben, az 1,2-kettős kötésre klórt adicionálunk,

- és a kapott 1,2-diklór-vegyületből sósavat hasítunk le, vagy
- b/ egy III általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, hipoklórossavval, vagy hipoklórossavat leadó szerrel kezelünk, vagy
- c/ egy IV általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, sósavval, vagy sósavat leadó szerrel kezelünk,
- és kívánt esetben valamely a/, b/ vagy c/ változattal előállított I általános képletű vegyületben, ahol az R_1 és R_2 csoportok legalább egyike észterezett, legalább az egyik észterezett hidroxilcsoportot szabad hidroxilcsoporttá alakítjuk, és/vagy valamely I általános képletű vegyületben, ahol az R_1 és R_2 csoportok legalább egyike szabad hidroxilcsoport, adott esetben a 11-hidroxicsoport átmeneti védelme mellett legalább az egyik szabad hidroxilcsoportot észterezzük.
2. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárásváltozat fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagot iners szerves oldószerben elemi klórral reagáltatjuk.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy iners szerves oldószerként rövidszénláncu alifás vagy ciklikus étert, rövidszénláncu halogénezett szénhidrogént, rövidszénláncu karbonsavat, vagy ezek keverékeit használjuk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyag dioxános oldatát propionsavban oldott klórral reagáltatjuk.
5. Az 1-4. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót alacsony hőmérsékleten és sötétben végezzük.
6. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárásváltozat fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagot két vegyület keverékével reagáltatjuk, amelyek közül az egyik negatív és a másik pozitív klórint ad le.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy klórozott karbonsav-amidot, vagy -imidet használunk sósav vagy alkálifém-klorid jelenlétében.
8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót rövidszénláncu alifás vagy ciklikus éterben, rövidszénláncu halogénezett szénhidrogénben, vagy rövidszénláncu karbonsavban, vagy ezek keverékében hajtjuk végre.
9. Az 1-8. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a klór-1,2-kettőskötésre történő addíciója előtt a 11 β -hidroxicsoportot trifluor-ecetsavval védjük.
10. Az 1-9. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a klóraddícióval kapott 1,2-diklór-szteroidból bázikus szerrel hasítjuk le a sósavat.
11. A 10. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus szerként tercier szerves nitrogénbázist használunk.
12. A 11. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy piridint, vagy homológjait, vagy N,N-dialkil-anilint használunk.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus szerként alkálifémek, vagy alkáli földfémek hidroxidjait, karbonátjait, hidrogénkarbonátjait vagy acetátjait alkalmazzuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kálium- vagy nátrium-acetátot használunk vizes-alkoholos oldatban.

15. A 10-14. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a sósav lehasítása előtt, vagy azzal egyidejűleg a 11^β-trifluoracetoxi-csoportot hidrolitikusan vagy szolvolitikusan visszaalakítjuk 11-hidroxici-csoporttá.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a hidrolizishez alkálifémek vagy alkáli földfémek hidroxidjait, karbonátjait, hidrogénkarbonátjait, vagy acetátjait használjuk, vizes, alkoholos, vagy vizes-alkoholos közegben.

17. Az 1. igénypont szerinti b/ eljárásváltozat foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagokat N-klór-karbonsav-amidokkal vagy -imidekkel reagáltatjuk víz és/vagy iners oldószer, adott esetben erős sav jelenlétében.

18. Az 1. igénypont szerinti b/ eljárásváltozat foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagokat iners oldószerben terc-butil-hipoklorittal reagáltatjuk, perklórsav jelenlétében.

19. Az 1. igénypont szerinti c/ eljárásváltozat foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagokat sósavval vizes közegben vagy szerves oldószerben reagáltatjuk.

20. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a 17- és/vagy 21-helyzetű észterezett hidroxicsoportokat alkálikus elszappanosítással szabad hidroxicsoportokká alakítjuk.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy alkálikus elszappanosító szerként alkálifém-karbonátot vagy -hidrogénkarbonátot használunk, vizes, vagy vizes-alkoholos közegben.

22. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy egy 17,21-diésztert a 21-észter-csoport szelektív hidrolizise céljából 17-monoészter képződése közben alkoholos oldatban erős savval elszappanosítunk.

23. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy egy ciklikus 17,21-ortokarbonsav-észtert a 21-észtercsoport szelektív hidrolizise céljából 17-monoészter képződése közben gyenge savval elszappanosítunk.

24. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kapott 17- és vagy 21-helyzetben legalább egy szabad hidroxicsoporttal rendelkező vegyületeket valamely sav reakcióképes funkcionális származékával reagáltatjuk.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az észterezés előtt a 11-hidroxici-csoportot trifluor-acetát-csoporttá alakítva védjük.

26. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyületek előállí-

tására, amelyeknél a ciklikus 17,21-észter-csoport ortokarbon-savból származó, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

27. Az 1-21. és 24. és 25. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, 2,9 α -diklór-6 β -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-acetát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

28. Az 1-21. és 24. és 25. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 2,9 α -diklór-6 β -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-21-pivalát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

29. Az 1-19. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, a 2,9 α -diklór-6 β -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion etil-17,21-ortopropionátjának előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

30. Az 1-24. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, 2,9 α -diklór-6 β -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17-mono-propionát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

31. Az 1-19., 24. és 25. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, 2,9 α -diklór-6 β -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-dipropionát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

32. Az 1-21. és 24. és 25. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, 2,9 α -diklór-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 β ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion-17,21-dipropionát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulóanyagokat alkalmazunk.

33. Az 1-25. igénypont bármelyike szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületből - ahol R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott - és a-
dott esetben más, az I általános képletű vegyületekkel szinergista hatást nem eredményező ismert hatóanyagból a gyógyszerek készítésénél szokásos hordozó és segédanyagokkal kombinálva, drazsékat, tablettákat, kapszulákat, kupokat, oldatokat, krémeket, kenőcsöket, habokat, tinkturákat vagy hasonlókat készítünk.

1 db rajz

