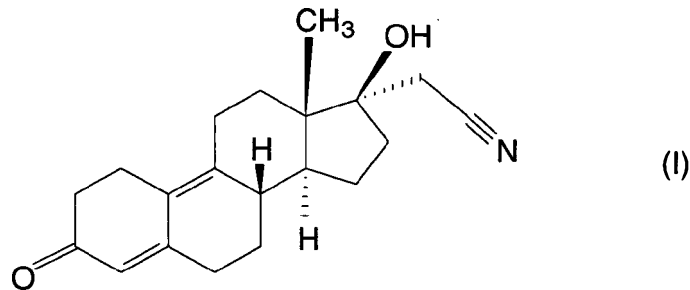


**KIVONAT**

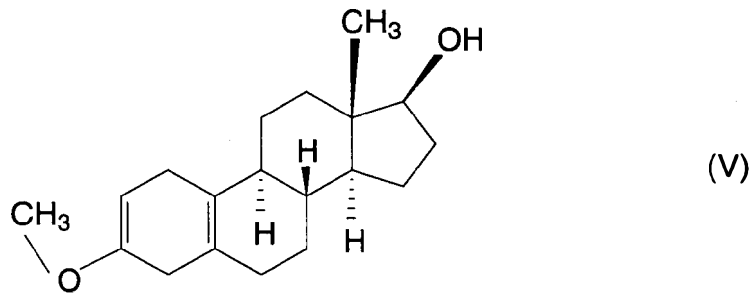
Nagy tisztaságú  $17\alpha$ -cianometil- $17\beta$ -hidroxi-ösztira-4,9-dién-3-on és eljárás előállítására

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**



$17\alpha$ -cianometil- $17\beta$ -hidroxi-ösztira-4,9-dién-3-on (a továbbiakban dienogest) (V) képletű

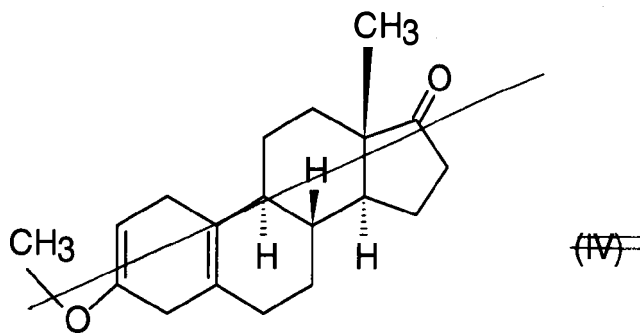


3-metoxi- $17$ -hidroxi-ösztira- $2,5(10)$ -diénből nagy tisztaságban történő előállítására. A találmány további tárgyát a nagy tisztaságú  $17\alpha$ -cianometil- $17\beta$ -hidroxi-ösztira- $4,9$ -dién- $3$ -on és az ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. A találmány szerinti gyógyászati készítmények, a gyógyászati készítményekben szokásos töltő, hígító és formulálási segédanyagok mellett hatóanyagként vagy legalább egyik hatóanyagként a legfeljebb  $0,1\%$  összes szennyező komponens, és ezen belül a kimutathatósági határ ( $0,02\%$ ) alatti mennyiségű  $4$ -bróm-dienogestet tartalmazó, nagy tisztaságú dienogestet tartalmaznak.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy

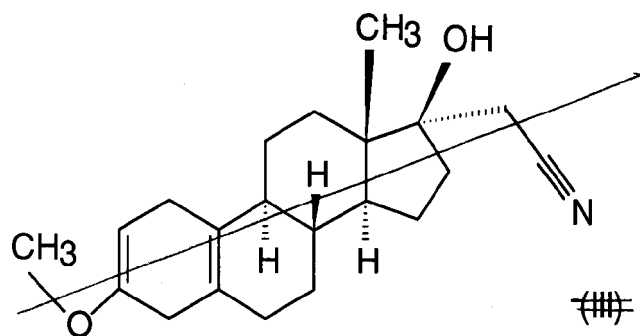
i.) az (V) képletű  $3$ -metoxi- $17$ -hidroxi-ösztira- $2,5(10)$ -diént indifferens szerves oldószerben ciklohexanon jelenlétében alumínium-izopropiláttal reagáltatjuk melegítés közben,

ii.) az így kapott ~~(IV) képletű~~



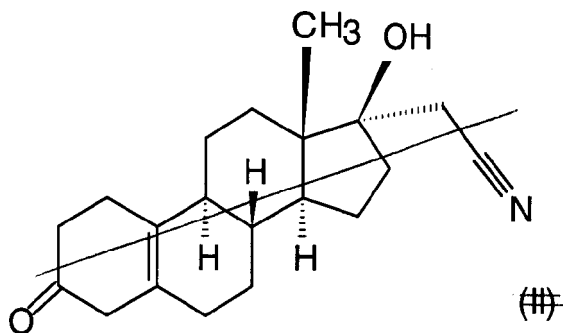
3-metoxi-ösztira-2,5(10)-dién-17-ont cianometil-lítiummal reagáltatjuk 0- -30 °C közötti hőmérsékleten,

5 iii.) az így nyert ~~(III) képletű~~



10 3-metoxi-17α-cianometil-17β-hidroxi-ösztira-2,5(10)-diént tetrahydrofurános oldatban egy erős szerves savval reagáltatjuk,

iv.) a kapott ~~(II) képletű~~



15 17α-cianometil-17β-hidroxi-ösztir-5(10)-én-3-ont piridines oldatban 0-60 °C közötti hőmérsékleten 1-1,5-szeres moláris feleslegű piridínium-tribromiddal reagáltatjuk,

majd a kapott (I) képletű nyers dienogestet átkristályosítással és preparatív nagy nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk.

Jellemző képlet: (I), (V).

ME

ME

P050 1132

3 1 3 7 0

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A 1

5

10

Szolgálati találmány

15

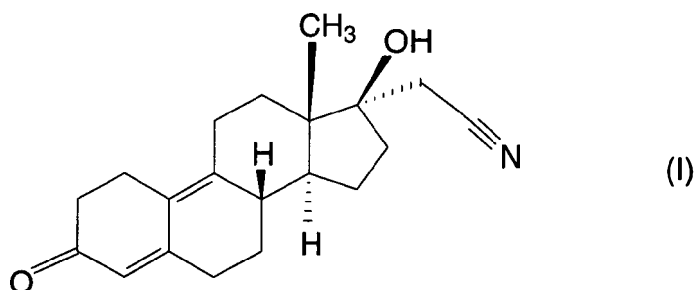
20 Nagy tisztaságú  $17\alpha$ -cianometil- $17\beta$ -hidroxi-ösztro-4,9-dién-3-on és eljárás előállítására

RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

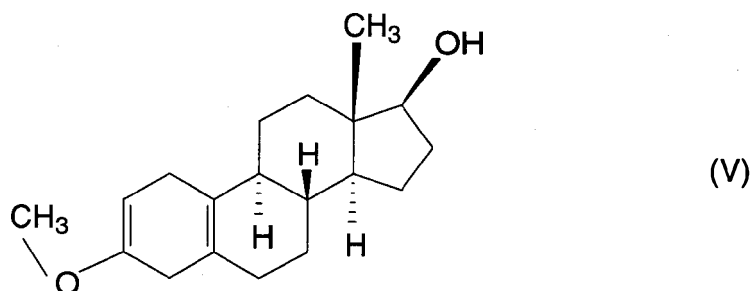
25 A feltalálók: DANCSI Lajosné dr. 60 %, Budapest,  
MAHÓ Sándor 20 %, Budapest,  
Dr. ARANYI Antal 10 %, Érd,  
HORVÁTH János 10 %, Budapest.

30 A bejelentés napja:

A találmány tárgyát új eljárás képezi az (I) képletű



5 17α-cianometil-17β-hidroxi-ösztira-4,9-dién-3-on (a továbbiakban dienogest) (V) képletű



3-metoxi-17-hidroxi-ösztira-2,5(10)-diénből nagy tisztaságban történő előállítására. Ez a ható-  
 10 anyag a fogamzásgátló készítmények progesztogén komponenseként, a hormonpótlásban, illetve  
 az endometriózis elleni készítményekben kerül alkalmazásra. A találmány további tárgyát a nagy  
 tisztaságú 17α-cianometil-17β-hidroxi-ösztira-4,9-dién-3-on és az ezt tartalmazó gyógyszerké-  
 szítmények képezik. A találmány szerinti gyógyászati készítmények, a gyógyászati készítmé-  
 nyekben szokásos töltő, hígító és formulálási segédanyagok mellett hatóanyagként vagy legalább  
 15 egyik hatóanyagként a találmány szerinti nagy tisztaságú dienogestet tartalmazzák.

A nagy tisztaságú dienogest meghatározáson itt, és a leírásban mindenhol olyan  
 dienogestet értünk, amelyben az összes szennyező komponens legfeljebb 0,1 % lehet, és amely  
 csak a kimutathatósági határ (0,02 %) alatti mennyiségben tartalmaz 4-bróm-dienogestet.

Az (I) képletű dienogest szintézisére az irodalomból ismert eljárások általában az ösztiron  
 20 totálszintetikus intermediereiből indulnak ki. Az eljárások közti különbség lényege, hogy a cél-  
 vegyületre jellemző két kettőskötés vagy már eleve benne van a kiinduló molekulában, vagy  
 nincs, és ez esetben a szintézis zárólépésében alakítják ki azt.

A DD 132,497 sz. német szabadalmi leírás szerint 3-metoxi-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-  
 ösztra-2,5(10)-diént egy alkálifém-cianiddal reagáltatva 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-3-enoléter-  
 származékot nyernek. Ezt követően a vegyületet hidrolizálják, majd brómozással és az ezt követő  
 dehidrobrómozással nyerik 32 %-os nyeredékkal az (I) képletű dienogestet. A kapott dienogest  
 5 tisztaságát olvadásponttal (204 - 214 °C) és forgatóképességgel ( $[\alpha]_D^{25} = -290^\circ$ , piridin, c=0,5%)  
 jellemzik. A kiindulási anyagként használt 3-metoxi-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-ösztra-2,5(10)-dién a  
 DD 80,023 sz. szabadalmi leírás alapján az önmagában ismert módon előállított (V) képletű 3-  
 metoxi-17-hidroxi-ösztra-2,5(10)-dién 17-es hidroxil-csoportjának Oppenauer-oxidációjával ka-  
 pott 17-oxo-származék dimetil-szulfónium-metiliddel történő reagáltatásával állítható elő.

10 A DD 160,418 sz. német szabadalmi leírásban foglalt eljárás a fenti eljárás oly módon  
 módosított változata, hogy eszerint az (V) képletű vegyületet először 3,3-dimetoxi-17-hidroxi-  
 ösztr-5(10)-énné alakítják, a 17-es hidroxil-csoportot Oppenauer-oxidáció helyett piridínium-  
 klorokromáttal oxidálják, majd dimetil-szulfónium-metiliddel képezik a 17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiránt,  
 melyet alkálifém-cianiddal reagáltatva nyerik a 3,3-dimetoxi-17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztr-  
 15 5(10)-ént. Ezt kénsavval elbontva a 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztr-5(10)-ént kapják, melyből  
 brómozással és az ezt követő dehidrobrómozással 48 %-os kihozattal nyerik a dienogestet. Az  
 eljárás összes nyeredéke: 24 %.

A DD 296,495 sz. német szabadalmi leírás egy olyan egy edényes eljárást mutat be,  
 amely szerint első lépésben a kiindulási keto-szteroidot, melynek 3-helyzetében egy vagy két  
 20 alkoxi-csoporttal védett hidroxil-, illetve oxo-funkció van, egy szerves oldószerben, alacsony hő-  
 mérsékleten, lítium-alkilek, illetve lítium-dialkil-amidok és acetonitril reagáltatásával in situ kép-  
 zett cianometil-lítiummal reagáltatják. Így a 17-helyzetű oxo-csoport helyén egy hidroxil- és egy  
 17-ciano-metil-csoportot alakítanak ki, a kapott reakcióelegyet vízzel kezelik, és a kapott 17-  
 hidroxil-17-ciano-metil-származékot elkülönítik, vagy direkt savas hidrolízissel dienogestté ala-  
 25 kítják. A végterméket 3,3-dimetoxi-ösztra-5(10),9(11)-dién-17-on-ból kiindulva 82 %-os  
 nyeredékkal, míg 3,3-(1,3-propiléndioxi)-ösztra-5(10),9(11)-dién-származékból kiindulva 80 %-  
 os nyeredékkal kapják. A termék tisztaságát 208–211,5 °C olvadásponttal jellemzik. A szintézis,  
 ha a kiindulási vegyületként használt 17-oxo-származék előállítását is beleszámoljuk, mintegy 6  
 lépésből áll.

30 Az EP 0 776 904 sz. szabadalmi leírás szerint 3,3-(2,2-dimetil-propilén-1,3-dioxi)-4,5-  
 szeko-ösztr-9-én-5,17-dionból első lépésben ösztra-4,9-dién-3,17-diont állítanak elő. Ezt 3,3-  
 etiléndioxi-ösztra-5(10),9(11)-dién-17-onná alakítják, majd dimetil-szulfónium-jodiddal reagál-

tatva 17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-származékot nyernek, melyet kálium-cianiddal reagáltatva nyerik a 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztro-5(10),9(11)-dién-3-etilén-ketált. Ezen vegyület ketál-csoportjának sósavas hidrolízisével nyerik végül a dienogest végterméket >98 %-os tisztaságban.

A fentiekben ismertetett, (V) képletű 3-metoxi-17-hidroxi-ösztro-2,5(10)-diénből kiinduló  
5 eljárások szerint először vagy 3,3-dialkoxi-ketál-5(10)-én származékot képeznek, majd azt 17-keto-vegyületté oxidálják, melyet dimetil-szulfónium-metiliddel 17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-származékká alakítanak, melyből alkáli-cianiddal képezik a 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-származékot. Ezt savasan hidrolizálva, majd brómozva és dehidrobrómozva nyerik 6 reakciólépésben az (I) képletű dienogestet.

10 A másik, szintén az (V) képletű vegyületből induló eljárás szerint a 17-es hidroxil-csoport Oppenauer-oxidációját követően állítják elő a 17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-származékot, melyet alkáli-cianiddal nyitva, a kapott 3-enolétert hidrolizálva, brómozás és dehidrobrómozás után nyerik 5 reakciólépésben a dienogestet.

15 A fent említett másik módszer szerint az 3,3-etiléndioxi-ösztro-5(10),9(11)-dién-17-ont vagy közvetlenül reagáltatják cianometil-lítiummal, vagy először spiro-oxiránná alakítják és alkáli-cianiddal nyitva az oxirán gyűrűt nyerik a 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-származékot, melyből ketál-hidrolízissel jutnak az (I) képletű végtermékhez.

A DD 132,497 sz. és az EP 0,776,904 sz. szabadalmi leírások szerint eljárva a 17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirán-származékok 17-keto-vegyületekből való előállítására dimetil-szulfónium vegyületekkel költséges és környezetvédelmi szempontból nem előnyös. Az oxirán-gyűrű alkáli-cianidokkal történő nyitása szintén súlyos munkavédelmi, és a reakcióelegy feldolgozása során környezetvédelmi problémákat okoz.  
20

A hivatkozott szabadalmi leírásokban a minőséget általában csak olvadásponttal és legfeljebb anyagtartalommal jellemzik. A korszerű gyógyszerkönyvi követelmények ma már számos  
25 egyéb vizsgálati módszert, például vékonyréteg- és folyadék-kromatográfiás tartalmi és szennyezettségi meghatározást követelnek meg, továbbá megszabják és limitálják a szennyező komponensek számát, mennyiségét is.

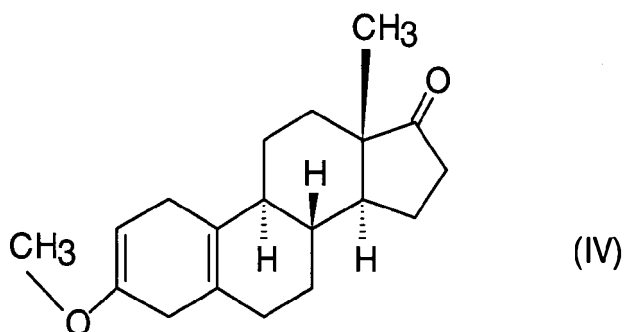
Fenti hátrányok kiküszöbölésére célul tűztük ki az ismerteknél rövidebb, gazdaságosabb és környezetbarát, iparilag megvalósítható szintézisút kidolgozását, melyben előnyösen az  
30 ösztro-5(10),9(11)-dién-17-ont totálszintézis intermedierét, az (V) képletű 3-metoxi-17-hidroxi-ösztro-2,5(10)-diént alkalmazzuk kiindulási anyagként.

További célul tűztük ki, hogy a termék nagy tisztaságú legyen, azaz összesen legfeljebb 0,1 % szennyezést és 4-bróm-dienogestet a 0,02 %-os kimutatási határ alatt tartalmazzon, ami így alkalmas különböző kiszuerelésű gyógyszerformák előállítására.

Találmányunk alapja az a meglepő felismerés, hogy az (V) képletű vegyületből kiindulva (III) képletű vegyület előállításához szükségtelen a 17 $\beta$ -oxirán-származék képzése, majd az epoxid alkáli-cianiddal történő nyitása, valamint szükségtelen az (V) képletű vegyület 3-enoléter szerkezetéből 3,3-dialkoxi-ketál átalakítást végezni, majd a 17-es hidroxil-csoport oxidációját piridínium-klorokromáttal végezni. A találmányunk szerinti reakciókörülmények között eljárva az (V) képletű vegyület az A-gyűrű károsodása (aromatizáció) nélkül igen jó nyeredékkal (90 %) oxidálható az Oppenauer-oxidáció körülményei között. Ilyen módon sikerült a szakirodalomból ismert eljárásokhoz képest rövidebb, összesen 4 lépésből álló szintézist kidolgoznunk.

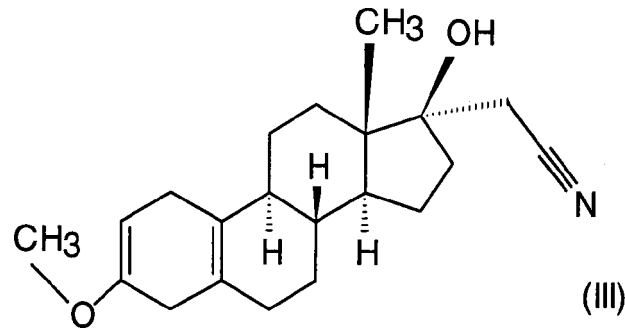
A találmány szerint az (I) képletű dienogestet úgy állítjuk elő, hogy

- i.) az (V) képletű 3-metoxi-17-hidroxi-ösztro-2,5(10)-diént indifferens szerves oldószerben ciklohexanon jelenlétében alumínium-izopropiláttal reagáltatjuk melegítés közben,
- ii.) az így kapott (IV) képletű



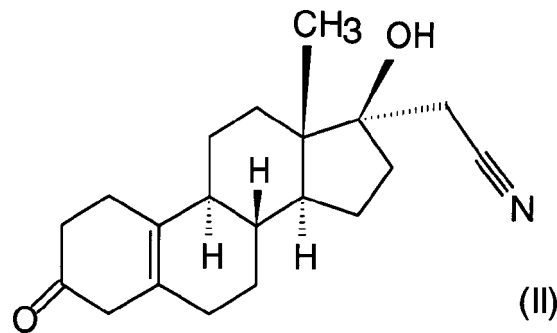
3-metoxi-ösztro-2,5(10)-dién-17-ont cianometil-lítiummal reagáltatjuk 0- -30 °C közötti hőmérsékleten,

- iii.) az így nyert (III) képletű



3-metoxi-17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztira-2,5(10)-diént tetrahydrofurános oldatban egy erős szerves savval reagáltatjuk,

5 iv.) a kapott (II) képletű



10 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztir-5(10)-én-3-ont végül piridines oldatban 0–60 °C közötti hőmérsékleten 1–1,5-szeres moláris feleslegű piridínium-tribromiddal reagáltatjuk,

majd a kapott (I) képletű nyers dienogestet átkristályosítással és preparatív nagy nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk.

Előnyösen az ii.) lépést -10 és -20 °C közötti hőmérsékleten, az iv.) lépést pedig 25-50 °C közötti hőmérsékleten, 1,05-szoros moláris feleslegű piridínium-tribromiddal hajtjuk végre.

15 Az átkristályosítást előnyösen acetontól, etil-acetáttól, acetonitriltől, metil-alkoholtól, etil-alkoholtól, ezek vízzel alkotott különböző arányú elegyből, valamint diklór-metán és diizopropiléter vagy izopropil-alkohol vagy terc.-butil-metiléter különböző arányú elegyből végezhetjük.

20 Az így nyert átkristályosított terméket a nagy tisztaság elérése céljából preparatív nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tovább tisztítjuk állófázisként szilikagélt, mozgófázisként diklór-metán és etil-acetát, diklór-metán és metil-terc.-butil-éter, vagy diklór-metán és acetont alkalmazva. Az eluátumból a diklór-metánt eltávolítjuk, majd a kapott nagy tiszta-

ságú dienogestet vagy az alkalmazott eluens másik komponensével azonos oldószerből, így etil-acetátból, metil-terc.-butil-éterből, acetonból, vagy diizopropiléterből, metilalkoholból, etilalkoholból, vagy ezek vízzel alkotott különböző arányú elegyből nyerjük ki.

Eljárásunk előnyei:

- 5 - ipari méretben megvalósítható szintézis, mely a kiviteli példákban leírt méreten felül, műszaki problémák fellépése, illetve a termék minőségének romlása nélkül tovább nagyítható,
- a szintézis kiindulási vegyülete, az (V) képletű 3-metoxi-17-hidroxi-ösztro-2,5(10)-dién könnyen hozzáférhető nagyipari termék,
- 10 - az alkalmazott szintézis lépések száma 4, szemben a szakirodalmi eljárások 5-6-8-as lépésszámával,
- az egyes szintézis lépésekben a találmányunk szerinti reakciókörülmények alkalmazásával a technika állásából megismertnél lényegesen jobb k hozatalokat érünk el. Minden lépés nyeredéke 80 % feletti, így összességében 50 % feletti k hozatal érhető el.
- 15 - Az előállított nagy tisztaságú dienogest minősége jobb, mint a gyógyszerkönyvek által támasztott minőségi követelmények. A szennyező anyagok mennyiségét nagynyomású folyadék-kromatográfiával vizsgáltuk. Ezen mérések alapján a termék legfeljebb 0,1 %-os összes szennyezettséget mutat, és a forgalomban lévő készítményekben 0,1 %-os mennyiség felett kimutatható 4-bróm-dienogest szennyezés a mi termékünkben a 0,02 % kimutatósi határ alatti értékű.
- 20 - A cianometilezési reakcióban környezetvédelmi és gazdaságossági szempontokat figyelembe véve nem alkalmazunk sem alkáli-cianidokat valamint dimetil-szulfónium-származékokat, sem költséges és veszélyes butil-lítiumot – helyettük a hexil-lítium hexános oldatát használjuk.
- 25 A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik a találmány tárgyának korlátozása nélkül.

**1. példa**

**3-Metoxi-öszttra-2,5(10)-dién-17-on**

106,3 g (0,52 mól) alumínium-izopropilátot feloldunk 2 liter vízmentes toluolban, majd 720 ml ciklohexanon és 0,35 g 2,6-di-terc.-butil-4-metil-fenol hozzáadása után beadagoljuk a 5 100 g (0,307 mól) 3-metoxi-17-hidroxi-öszttra-2,5(10)-diént. A reakcióelegyet 108 - 110 °C hőmérsékletre melegítve 1 órán át keverjük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük. A kész reakcióelegyet 20 - 25 °C-ra hűtjük, majd 200 ml vizet hozzáadva 1 órán át keverjük. A kivált alumínium-hidroxid csapadékot szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson mintegy 250 ml térfogatra töményítjük. A még meleg – mintegy 60 °C hőmérsékletű – sűrítményhez 200 ml metilalkohol és 100 ml víz elegyét adjuk, a keletkezett kristály szuszpenziót 10 20 - 25 °C-ra hűtjük. 1 óra keverés után a cím szerinti kristályos terméket szűrjük, majd vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk.

Kitermelés: 76,4 g (87 %).

Tartalom: min. 98 % (HPLC).

15 Olvadáspont: 106 – 110 °C.

**2. példa**

**3-Metoxi -17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-öszttra-2,5(10)-dién**

410 ml (1,012 mól) hexil-lítium 2,5 mólos oldatát 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal hígítjuk, majd az oldatot -20 °C-ra hűtve 58 ml (1,112 mól) acetonitrilt adunk hozzá. Az így 20 elkészített cianometil-lítium szuszpenzióhoz -20 - -10 °C hőmérsékleten 144,8 g (0,506 mól) 3-metoxi-öszttra-2,5(10)-dién-17-on 1,45 liter tetrahidrofurános oldatát adjuk, majd -10 - -20 °C-on történő keverés után vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáljuk a reakció lejátszódását. A reakció lezajlása után a reakcióelegyhez 640 ml vizet adunk, a fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist kétszer 60 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson 720 ml térfogatra töményítjük. A 25 sűrítményt 20 - 25 °C-ra hűtjük, 720 ml vizet adunk hozzá, a kivált kristályos terméket szűrjük, majd vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A cím szerinti nyers terméket etilalkoholból kristályosítjuk.

Kitermelés: 143,4 g (86,5 %).

Tartalom: min. 98 % (HPLC).

30 Olvadáspont: 145 - 150 °C.

### 3. példa

#### 17 $\alpha$ -Cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-öszt-5(10)-én-3-on

100,8 g (0,8 mól) oxálsav-dihidrátot 560 ml vízben oldunk, majd hűtés közben hozzáad-  
juk 131 g (0,4 mól) 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-3-metoxi-öszt-2,5(10)-dién 1050 ml  
5 tetrahidrofuránnal készített oldatát. Egy óra 20 - 25 °C-on történő keverés után a keletkezett kris-  
tály szuszpenziót 134 g nátrium-hidrogén-karbonát 5,6 liter vízzel készült oldatához adjuk inten-  
zív keverés közben. A kristály szuszpenziót 1 óra keverés után szűrjük, a kristályos terméket vá-  
kuumban 50 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A cím szerinti nyers terméket  
etil-acetátból kristályosítjuk.

10 Kitermelés: 107 g (85,6 %).

Tartalom: min. 98 % (HPLC).

Olvadáspont: 170 - 175 °C.

### 4. példa

#### 17 $\alpha$ -Cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-öszt-4,9-dién-3-on (nyers dienogest)

15 142 g (0,45 mól) 17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-öszt-5(10)-én-3-on 850 ml piridinnel ké-  
szített 20 - 25 °C hőmérsékletű oldatához 150 g (0,47 mól) piridínium-tribromid 640 ml piridin-  
nel készült oldatát adagoljuk, miközben külső hűtés nélkül engedjük 50 °C-ig emelkedni a reak-  
cióelegy hőmérsékletét. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 320 ml tömény kénsav 5,6  
liter vízzel készült oldatához csurgatjuk intenzív keverés közben. A kivált kristályos terméket  
20 szűrjük, majd vákuumban 60 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A cím szerinti  
nyers terméket acetontól kristályosítjuk.

Kitermelés: 116 g (83 %).

Hatóanyag tartalom: min. 97 % (HPLC).

4-Bróm-dienogest szennyezés: max. 1 % (HPLC).

25 Olváspont: 210 - 213 °C.

$[\alpha]_D^{20} = - 318^\circ$  (c=1%, diklór-metán).

### 5.példa

#### Dienogest tisztítása preparatív HPLC-vel

30 5 cm átmérőjű 60 cm hosszú axiális tömörítésű fémoszlopba 1,4 liter diklór-metánban  
szuszpendált 510 g szilikagél-töltünk (Uetikon C-gél C-490, 15 - 35  $\mu$ m szemcseméretű), majd  
az oszlopot 2,5 liter diklór-metán - etil-acetát 70 : 30 tf.% eluens eleggyel kondicionáljuk. 8,5 g  
nyers dienogestet 210 ml diklór-metánban oldva injektálunk az oszlopra. Ezt követően 85

ml/perc sebességgel fenti eluenst nyomatunk át az oszlopon. Detektáláshoz UV-detektort alkalmazunk. A 3,6 liter egyesített tiszta frakciót betöményítjük, majd etil-acetátos oldószercserét hajtva végre etil-acetátból kristályosítjuk a dienogestet, melyet vákuumban max. 60 °C-on tömegállandóságig szárítunk.

5 Kitermelés: 7,53 g (90,6 %).

Összes szennyezés: maximum 0,1 % (HPLC).

Egyedi szennyezések: maximum 0,02 % (HPLC).

Olvadáspont: 211 - 214 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -322^\circ$  (c=1%, diklór-metán).

10

### 6.példa

#### Dienogest tisztítása preparatív HPLC-vel

2,6 cm átmérőjű, 46 cm hosszú üvegoszlopba száraz töltési módszerrel 120 g szilikagélt töltünk (UETIKON C-GEL C-490 15 – 35 µm szemcseméret), majd diklór-metán - aceton 90 : 10tf.% összetételű eluenssel nedvesítjük és kondicionáljuk. 2 g nyers dienogestet 50 ml diklór-metánban oldunk, és az oldatot eluens pumpa segítségével felvisszük az oszlopra. Ezt követően 10 ml/perc áramlási sebességgel fenti összetételű eluenst nyomatunk át az oszlopon. A detektáláshoz UV detektort alkalmazunk. A 0,7 liter tiszta frakciót betöményítjük, majd acetonos oldószercserét hajtva végre acetonból kristályosítjuk a dienogestet, melyet vákuumban max. 60 °C-on tömegállandóságig szárítunk.

15 Kitermelés: 1,77 g (88,5 %).

Összes szennyezés: maximum 0,1 % (HPLC).

Egyedi szennyezések: maximum 0,02 % (HPLC).

Olvadáspont: 211 - 214 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -322^\circ$  (c=1%, diklór-metán).

25

### 7. példa

#### Dienogest tisztítása preparatív HPLC-vel

2,6 cm átmérőjű, 46 cm hosszú üvegoszlopba száraz töltési módszerrel 120 g szilikagélt töltünk (UETIKON C-GEL C-490 15 – 35 µm szemcseméret), majd diklór-metán - metil-terc.-butil-éter 80 : 20 tf.% összetételű eluenssel nedvesítjük és kondicionáljuk. 2 g nyers dienogestet 50 ml diklór-metánban oldunk, és az oldatot eluens pumpa segítségével felvisszük az oszlopra. Ezt követően 10 ml/perc áramlási sebességgel fenti összetételű eluenst nyomatunk át az oszlopon. A detektáláshoz UV detektort alkalmazunk. A 0,6 liter tiszta frakciót betöményítjük, majd

metil-terc.butil-éteres oldószercserét hajtva végre metil-terc.-butil-éterből kristályosítjuk a dienogestet, melyet vákuumban max. 60 °C-on tömegállandóságig szárítunk.

Kitermelés: 1,6 g (80,0 %).

Összes szennyezés: maximum 0,1 % (HPLC).

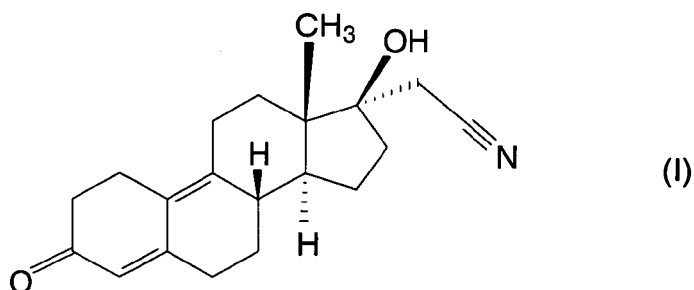
5 Egyedi szennyezések: maximum 0,02 % (HPLC).

Olvadáspont: 211 - 214 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -322^\circ$  (c=1%, diklór-metán).

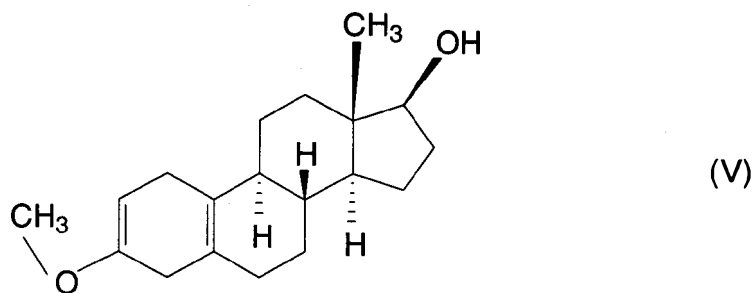
**Szabadalmi igénypontok:**

1. Eljárás az (I) képletű



5

17α-cianometil-17β-hidroxi-ösztira-4,9-dién-3-on (a továbbiakban dienogest) (V) képletű

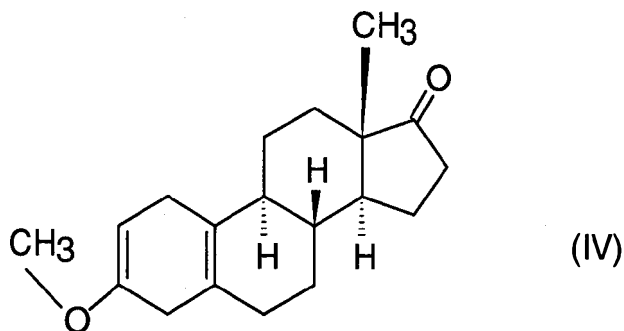


10 3-metoxi-17-hidroxi-ösztira-2,5(10)-diénből nagy tisztaságban történő előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy

i.) az (V) képletű 3-metoxi-17-hidroxi-ösztira-2,5(10)-diént indifferens szerves oldószerben ciklohexanon jelenlétében alumínium-izopropiláttal reagáltatjuk melegítés közben,

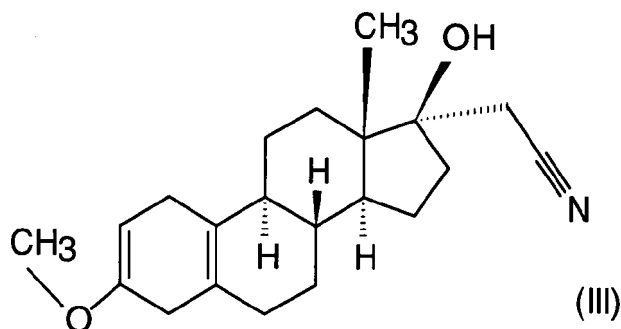
ii.) az így kapott (IV) képletű

15



3-metoxi-ösztira-2,5(10)-dién-17-ont cianometil-lítiummal reagáltatjuk 0- -30 °C közötti hőmérsékleten,

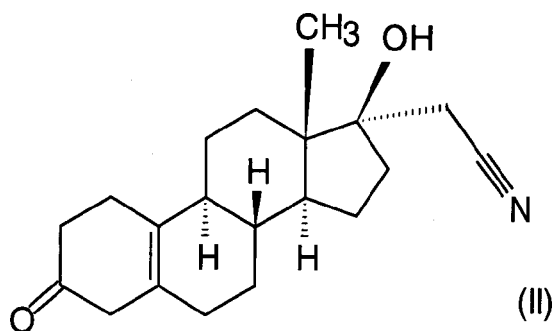
iii.) az így nyert (III) képletű



3-metoxi-17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztira-2,5(10)-diént tetrahidrofurános oldatban egy erős szerves savval reagáltatjuk,

iv.) a kapott (II) képletű

10



17 $\alpha$ -cianometil-17 $\beta$ -hidroxi-ösztir-5(10)-én-3-ont piridines oldatban 0-60 °C közötti hőmérsékleten 1-1,5-szeres moláris feleslegű piridínium-tribromiddal reagáltatjuk,

15 majd a kapott (I) képletű nyers dienogestet átkristályosítással és preparatív nagy nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az i.) lépés szerinti oxidációt toluolos közegben, 20-25-szörös moláris feleslegben alkalmazott ciklohexanon jelenlétében, 100-120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

20 3. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az ii.) lépésben reagensként alkalmazott cianometil-lítiumot hexil-lítiumból és acetonitrilből in situ állítjuk elő.

4. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az ii.) lépésben a cianometilezési reakciót 0 °C és -30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
5. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az ii.) lépésben a cianometilezési reakciót -10 °C és -20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
- 5 6. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az ii.) lépésben a cianometil-lítium reagenst kétszeres moláris mennyiségben alkalmazzuk.
7. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az iii.) lépés szerinti savas kezelést tetrahidrofurános közegben, valamely két- vagy hárombázisú szerves savval hajtjuk végre.
- 10 8. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az iii.) lépésben a savas kezelést kétszeres moláris feleslegben vett oxálsav-dihidráttal hajtjuk végre.
9. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az iv.) lépésben a (II) képletű vegyületet 1,05-szörös moláris mennyiségű piridínium-tribromiddal reagáltatjuk.
- 15 10. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az iv.) lépésben a (II) képletű vegyületet 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk piridínium-tribromiddal.
11. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az iv.) lépésben a (II) képletű vegyületet 25 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk piridínium-tribromiddal.
- 20 12. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az (I) képletű dienogest preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás tisztítását szilikagél adszorbenzen végezzük.
13. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az (I) képletű dienogest preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás tisztítását 70:30 tf.% összetételű diklór-metán/etil-acetát, vagy 80:20 tf.% összetételű diklór-metán/metil-terc.-butil-éter, vagy 90:10 tf.% összetételű diklór-metán/acetonelegy eluensként történő alkalmazásával hajtjuk végre.
- 25 14. Az előző igénypontok szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás tisztítással kapott (I) képletű dienogest kristályosítását etil-acetát, acetone, metil-terc.-butil-éter, diizopropiléter, acetoneitril, metil-alkohol, etil-alkohol, vagy ezek vízzel alkotott különböző arányú elegyének alkalmazásával hajtjuk végre.
- 30

15. Legfeljebb 0,1 % összes szennyező komponenst, és ezen belül a kimutathatósági határ (0,02 %) alatti mennyiségű 4-bróm-dienogestet tartalmazó, nagy tisztaságú dienogest.

16. Gyógyászati készítmények, amelyek a gyógyászati készítményekben szokásos töltő, hígító és formulálási segédanyagok mellett hatóanyagként vagy legalább egyik hatóanyagként a legfeljebb 0,1 % összes szennyező komponenst, és ezen belül a kimutathatósági határ (0,02 %) alatti mennyiségű 4-bróm-dienogestet tartalmazó, nagy tisztaságú dienogestet tartalmaznak.

INTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.



Rajzolok a leírásba.

MK

