

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 140 353

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 84 04 18 /P. 247302/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 85 10 22

Opis patentowy opublikowano: 88 03 30



Int. Cl.⁴ C07J 7/00

Twórcy wynalazku: Maria Skibińska, Jadwiga Smolińska,
Teresa Uszycka-Horawa, Edward Stochlak
Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa /Polska/

SPOSÓB OCZYSZCZANIA OCTANU BETAMETAZONU

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania octanu betametazonu tj. 21-octanu 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihydroksy-16 β -metylo-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Octan betametazonu jest znanym lekiem **przeciwzapalnym**, składnikiem czynnym preparatów Celestone, Chronodose, Celestan Depot.

Octan betametazonu otrzymuje się najczęściej z octanu 9 β , 11 β -epoksy-16 β -metylo- Δ^1 -korteksolonu przez reakcję z fluorowodorem /Taub D. i współ. J. Am. Chem. Soc. 82, 4012 /1960/; patent brytyjski nr 901 092/. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny acetonu i eteru lub acetonu i heksanu. Według patentu brytyjskiego nr 901 092 wydajność czystego octanu betametazonu wynosi 47 %, a według Tauba dochodzi do 60 %. Te stosunkowo niskie wydajności czystego związku są spowodowane znacznymi stratami przy krystalizacji surowego produktu, który zanieczyszczony jest w dość znacznym stopniu ubocznymi produktami reakcji fluorowodorowania.

Stwierdzono, że znacznie lepsze wyniki uzyskuje się wyodrębniając z mieszaniny produktów po fluorowodorowaniu octan betametazonu w postaci solwatu z benzenem. Zdolność octanu betametazonu do tworzenia solwatu z rozpuszczalnikami nie była dotąd opisana w literaturze.

Sposobem według wynalazku do zanieczyszczonego /surowego/ octanu betametazonu, lub do roztworów zanieczyszczonego octanu betametazonu w rozpuszczalnikach organicznych o temperaturze wrzenia od 35°C do 80°C, albo do roztworów mieszanin poreakcyjnych zawierających octan betametazonu wraz z ubocznymi produktami reakcji, dodaje się benzen, po czym usuwa rozpuszczalniki organiczne, ewentualnie w postaci azeotropu z benzenem, i wydziela czysty chromatograficznie krystaliczny solwat octanu betametazonu z benzenem. Do rozpuszczenia zanieczyszczonego octanu betametazonu stosuje się takie rozpuszczalniki organiczne jak: alkohole, estry i ketony alifatyczne lub chlorowcoalkany, korzystnie aceton i dichlorometan.

Również sposobem według wynalazku zanieczyszczony octan betametazonu rozpuszcza się w benzenie, uzyskany roztwór zatęża i wydziela krystaliczny solwat octanu betametazonu z ben-

zenem. Obecność benzeny w kryształach solwatu octanu betametazonu potwierdziła widmo w podczerwieni /charakterystyczny pik przy 670 cm^{-1} / oraz badanie wykonane metodą termomikroskopową. Przy obu wariantach postępowania sposobem według wynalazku, zanieczyszczenia pozostają rozpuszczone w benzenie. W celu usunięcia benzeny z solwatu ogrzewa się go w temperaturze $105\text{--}110^{\circ}\text{C}$, do stałej masy. Ubytek masy wynosi około 15 %, co świadczy o tym, że na jedną cząsteczkę octanu betametazonu przypada jedna cząsteczka benzeny. Ten skład solwatu potwierdziła również analiza elementarna.

Sposób według wynalazku pozwala na selektywne oddzielenie octanu betametazonu od produktów ubocznych tworzących się również w innych procesach jego otrzymywania jak na przykład: przy wymianie jodu w 21,21-dijodo-16 β -metylo-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dione, lub w czasie acetylacji betametazonu.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d I. W polietylenowym reaktorze zaopatrzonym w polietylenowe mieszadło umieszcza się 4,5 ml 70 %-owego kwasu fluorowodorowego i 1 ml tetrahydrofuranu. Zawartość reaktora chłodzi się do temperatury około -30°C , a następnie wsypuje się porcjami 0,7 g 21-octanu 16 β -metylo-9 β , 11 β -epoksy-17 α , 21-dihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu i kontynuuje mieszanie przez 4 h utrzymując temperaturę -25 do -30°C . Po upływie tego czasu zawartość reaktora wkrapla się przy mieszaniu do mieszaniny 9,5 ml 25 %-owej wody amoniakalnej z 15 ml lodowatej wody. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 0,72g **surowego octanu betametazonu**. Produkt rozpuszcza się w 70 ml benzeny i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 5 ml. Wytrącone kryształy sączy się, przemywa niewielką ilością benzeny i suszy na powietrzu do stałej masy. Otrzymuje się 0,630 g czystego chromatograficznie /analiza w układzie benzen-aceton 4:1/ octanu betametazonu w formie solwatu z benzenem.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ / cm^{-1} / 670 /benzen/; 1050 /ester/; 1580 /wiązania podwójne/; 1650 /3-keton/; 1710 /20-keton/; 1735 /21-octan/; 3350 /grupy hydroksylowe/; UV λ_{max} 240 nm; $a_{1\text{cm}}^{1\%}$ 290; temperatura topnienia $205\text{--}210^{\circ}\text{C}$ /około 100°C obserwuje się zmętnienie kryształów/.

Dla $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{F}$ wyliczono: C 70,4 %; H 7,23 %

otrzymano: C 70,11 %; H 7,10 %.

Po wysuszeniu w temperaturze 105°C do stałej masy otrzymano 0,535 g /72,8 % wyd. teor./ octanu betametazonu.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ / cm^{-1} / 1050 /ester/; 1580 /wiązania podwójne/; 1650 /3-keton/; 1710 /20-keton/; 1735 /21-octan/; 3350 /grupy hydroksylowe/; UV: λ_{max} 240 nm; $a_{1\text{cm}}^{1\%}$ 350; temperatura topnienia $206\text{--}210^{\circ}\text{C}$.

Dla $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_6$ wyliczono: C 66,34 %; H 7,19 %

otrzymano: C 66,02 %; H 7,09 %.

P r z y k ł a d II. Reakcję fluorowodorowania przeprowadzono jak w przykładzie I. Surowy produkt rozpuszczono w 16 ml mieszaniny benzen-chloroform 2:1, wymieszano roztwór z 0,5 g florisilu, odsączone, przemyto 30 ml chloroformu i połączone przesącze odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w 3,5 ml acetonu, dodano 20 ml benzeny, zagęszczono do objętości około 3 ml. Wytrącone kryształy odsączone, przemyto niewielką ilością benzeny i wysuszono na powietrzu do stałej masy. Otrzymano 0,593 g czystego chromatograficznie octanu betametazonu w formie solwatu z benzenem.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ / cm^{-1} / 670 /benzen/; 1050 /ester/; 1580 /wiązania podwójne/; 1650 /3-keton/; 1715 /20-keton/; 1740 /21-octan/; 3350 /grupy hydroksylowe/; UV λ_{max} 240 nm; $a_{1\text{cm}}^{1\%}$ 303; temperatura topnienia $213\text{--}216^{\circ}\text{C}$; /około 100°C obserwuje się zmętnienie kryształów/.

Dla $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{F}$ wyliczono: C 70,4 %; H 7,23 %

otrzymano: C 70,51 %; H 7-19 %.

Po wysuszeniu w temperaturze 105°C do stałej masy otrzymano 0,5 g /68 % wyd. teor./ octanu betametazonu.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} / \text{cm}^{-1}$ / 1050 /ester/; 1580 /wiązania podwójne/; 1650 /3-keton/; 1715 /20-keton/; 1740 /21-octan/; 3350 /grupy hydroksylowe/; $\text{UV } \eta_{\text{max}} 240 \text{ nm}$; $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 360$; temperatura topnienia 214–216°C.

P r z y k ł a d III. 0,63 g 21,21-Dijodo-16 β -metylo-9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, 7 ml acetonu 0,06 ml kwasu octowego i 0,63 g bezwodnego octanu potasowego ogrzewano do wrzenia przez 2 h następnie schłodzono i przesączono. Przesącz zagęszczono do połowy objętości, dodano 20 ml benzenu i ponownie zagęszczono do objętości około 2 ml. Wytrącone kryształy odsączono, przemyto benzenem i wysuszono na powietrzu do stałej masy. Otrzymano 0,435 g czystego chromatograficznie octanu betametazonu w formie solwatu z benzenem.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} / \text{cm}^{-1}$ / 670 /benzen/; 1050 /ester/; 1580 /wiązania podwójne/; 1650 /3-keton/; 1710 /20-keton/; 1735 /21-octan/; 3350 /grupy hydroksylowe/; $\text{UV } \eta_{\text{max}} 240 \text{ nm}$; $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 288$; temperatura topnienia 208–211°C /około 100°C obserwuje się zmętnienie kryształów/. Po wysuszeniu w temperaturze 105°C do stałej masy otrzymano 0,365 g octanu betametazonu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie I.

P r z y k ł a d IV. Mieszaninę 0,4 g betametazonu 3 ml pirydyny i 0,2 ml bezwodnika octowego pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Na drugi dzień roztwór wylewa się przy mieszaniu do 20 ml lodu zawierającego 3 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór miesza się przez 1 h, odsącza wytrącony osad, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i suszy. Otrzymuje się 0,425 g octanu betametazonu. Produkt rozpuszcza się w 4 ml dichlorometanu, dodaje 16 ml benzenu i zagęszcza roztwór do objętości około 2,5 do 3 ml. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa niewielką ilością benzenu i suszy na powietrzu do stałej masy. Otrzymuje się w ten sposób 0,49 g solwatu benzenowego octanu betametazonu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie I.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób oczyszczania octanu betametazonu, z n a m i e n n y t y m, że do zanieczyszczonego octanu betametazonu, lub do roztworów zanieczyszczonego octanu betametazonu w rozpuszczalnikach organicznych o temperaturze wrzenia od 35°C do 80°C, albo do roztworów mieszanin poreakcyjnych zawierających octan betametazonu wraz z ubocznymi produktami reakcji, dodaje się benzen, następnie oddestylowuje rozpuszczalniki organiczne lub ewentualnie ich azeotropy z benzenem, wydziela krystaliczny solwat octanu betametazonu z benzenem, po czym ogrzewa go w temperaturze 105–110°C w celu usunięcia benzenu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się alkohole, estry i ketony alifatyczne lub chlorowcoalkany, zwłaszcza aceton i dichlorometan.