

(19) **KG** (11) **57** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **C07J 5/00**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

---

(10) 1711675

(21) 4355323/SU

(22) 29.02.1988

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

(71)(73) Рихтер Гедеон Ведьесети Дьяр, РТ, НУ

(72) Дьердь Хайош, Чаба Молнар, Йожеф Тот, Арпад Кирай, Дьердь Фекете, Ласло Спорни, Лилла Форгач, Анна Боор, Пирошка Майор, Булчу Хереньи, НУ

(56) J. A. C. S, 1956, 78, 1909

J.A. C.S, 1959, 81, 1689

J.A. C.S, 1958, 80, 2338

Thalen A. and R. Brattsand. Synthesis and Antiinflammatory Properties of Budesonide. A new Non-halogenated Nucocorticoid with High Local Activity. - Arznei Forschung, 1979 29 (11), 1887

Патент ФРГ №2323215, кл. C07J 5/00, 1973.

Патент США №3037914, кл. 195-51, 1962

(54) **Способ получения 22(R,S)-11 $\beta$ , 21-дигидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона**

(57) Изобретение касается стероидов, в частности получения 22(R,S)-11 $\beta$ , 21-дигидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона, обладающего фармакологическим давлением на живой организм. Цель - создание способа получения указанного продукта с желаемым соотношением изомеров. Синтез ведут реакцией 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион-16, 17-метильный эфир циклоортомуравьиной кислоты с н-бутиральальдегидом при молярном соотношении 1 : 2, в среде тетрагидрофурана в присутствии уксусного ангидрида при комнатной температуре с последующим омылением полученного продукта в присутствии перхлорной кислоты. В этом случае получают целевой продукт с соотношением 22R:S изомеров 1:1, чистотой до 96 %.

Изобретение касается стероидов, в частности получения 11 $\beta$  21-дигидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисокси-прегна-1,4-диен-3,20-диона с 22R/S будезонида в соотношении изомеров 1:1.

Известны 16 $\alpha$ -гидроксикортикоидены, обладающие аналогичным или улучшенным

противофлогистическим действием как естественные гормоны коркового слоя надпочечника, например, гидрокортизон, при этом их незначительное отрицательное задерживающее натрий действие, которое оказывает влияние на содержание соли в организме, практически не принимается во внимание.

Известные кортикоид-16,17-циклоальдегидацетали, полученные из 16 $\alpha$ -гидроксикортикоиден, обладают противофлогистическим действием. Среди этих производных находят такие активные вещества, которые используются в терапии, как (22R,S)-11 $\beta$ , 21-дигидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион (в дальнейшем обозначается будезонид). Активное вещество, используемое в терапии, представляет собой смесь изомеров, содержащую примерно 50-50 % 22R-22S-изомер.

Такая смесь изомеров необходима в фармацевтической промышленности.

Целью изобретения является разработка такого синтеза, благодаря которому возможно получение конечного продукта с желаемым соотношением изомеров.

Известно, что будезонид с эпимерным соотношением 1:1 может быть получен с помощью следующего синтеза, который дает хороший выход и выгоден для промышленных условий. На первой стадии обычным образом ацетилируют 16 $\alpha$ -гидроксигидрокортизон в 21-положении. Производное ацетокси с помощью триметилортоформиата переводят в 16,17-цикло-ортоформиат, в котором циклический ортоформиат образует 1,2-двойную связь; полученное преднизолон-производное соединяют с бутиральдегидом и гидролизуют образованный будезонид-21-ацетат.

Изобретение основывается на значениях того, что кеталь, полученный реакцией обмена 16,17-циклоортоформиата с бутиральдегидом, содержит 22R- и 22S-эпимеры в соотношении 1:1. На хорошее эпимерное соотношение не оказывает влияния последнее ацетилирование. Важнейшей стадией предлагаемого способа является реакция обмена циклического ортоэфира с бутиральдегидом. Синтезом, содержащим вышеуказанный обмен, можно получать будезонид с эпимерным соотношением 1:1 и выходом 52 %. В соответствии с изобретением 11 $\beta$  16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-метилловый эфир циклоортомуравьиной кислоты обменивается с бутиральдегидом в присутствии кислого катализатора и при необходимости в присутствии связывающего воду средства в полярном апротонном растворителе и полученное 21-ацетокси-производное омыляется обычным путем в присутствии кислоты.

При обмене циклического эфира ортомуравьиной кислоты в циклический альдегидацеталь ацетильная группа 21-гидроксигруппы и D-кольцо остаются не поврежденными, и R- и S-изомеры образуются в 22-позиции в соотношении 1:1.

В качестве кислого катализатора можно использовать кислоту, перхлоркислоту, толуолсульфокислоту, метансульфокислоту, этансульфокислоту, пиридинтозилат, лютидинтозилат, колидинтозилат или серную кислоту, предпочтительнее перхлоркислоту, метансульфокислоту или пиридинтозилат. Расходуют от 0.1 до 2 моль катализатора на моль 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетоксипрегна-1,4-диен-3,20-диен-16,17-циклоортометилформиата. Вещества употребляют, как правило, в эквимольных количествах. Для того чтобы исключить нежелательные побочные реакции, работают при использовании водных кислот в качестве кислого катализатора в присутствии связывающего воду средства. В качестве связывающего воду средства используют уксуснокислый ангидрид или фосфорпентоксид.

Процесс обмена можно контролировать с помощью тонкослойной хроматографии. Для выделения конечного продукта реакционную смесь выливают в 100-200-кратное количество воды, рассчитанное на исходный материал использованного эфира ортомуравьиной кислоты, причем вода может содержать основание в незначительном избытке, эквивалентном к катализатору. В качестве основания можно указать на кислый углекислый натрий или кислый углекислый калий.

Конечный продукт фильтруют, экстрагируют водой с несмешиваемым растворителем, например, метилхлоридом, хлороформом или этилацетатом или

очищается обычным путем.

Пример 1. 22(R,S)-21-ацетокси-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

100 мл стабилизированного свободного от пероксида тетрагидрофурана смешивают с 2.0 мл (0.021 моль) 70 % водного раствора перхлоркислоты и по каплям при охлаждении и помешивании добавляют 5.7 мл (0.06 моль) уксуснокислого ангидрида. Раствор взбалтывают 15 мин при комнатной температуре и в атмосфере азота добавляют 1.8 мл (0.02 моль) дистиллированного бутиральдегида. К раствору добавляют 4.63 г (0.01 моль) 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-16, 17-циклоортометилформиата маленькими частями. Реакционную смесь перемешивают в течение 9 ч и отделяют избыток растворителя при пониженном давлении. Маслянистый осадок растворяют в этилацетате, экстрагируют 5 % водным раствором гидрогенкарбоната натрия и концентрируют. Т. пл. 168-171°C. Чистота (хроматография тонкой пленки при повышенном давлении) 97.1 %. Эпимерное соотношение 53:47.

Пример 2. 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

4.4 г 22(R,S)-21-ацетокси-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона, полученного по примеру 1 в атмосфере азота, растворяют в 66 мл метанола, добавляют 4.40 мл 70 % - водного раствора перхлоркислоты и оставляют на 8 ч. Реакционную смесь выливают в 880 мл воды, перемешивают 1 ч и фильтруют. Полученное сырое соединение (3.98 г) растворяют в метиленхлориде и переливают по каплям при помешивании в н-гексан. Выпавший очищенный продукт перекристаллизовывают из безводного этанола, получают 3.62 г (90.25 %) чистого титульного соединения, т. пл. 239-242°C.  $\alpha_D^{25}=99.8^\circ$  (C = 1 %, метилен-хлорид). Эпимерное соотношение 51.55:47.45. Чистота 98.2 %.

Пример 3. 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Проводят аналогично примеру 1, однако конечный продукт, содержащий осадок, вместо перекристаллизации и атмосферы азота при комнатной температуре в 66 мл метанола, растворяют 4.4 мл 70 % водного раствора перхлоркислоты, смешивают и оставляют на 8 ч. Реакционную смесь выливают в 880 мл воды, в течение часа перемешивают и фильтруют. Полученное титульное соединение растворяют в метиленхлориде и по каплям при помешивании переливают в н-гексан. Выпавший очищенный продукт перекристаллизовывают из безводного этанола, получают 3.68 г (91.74 %) чистого титульного соединения, т. пл. 239-242°C.  $\alpha_D^{25}=99.8^\circ$  (C = 1 %, метиленхлорид). Эпимерное соотношение 51.55:48.46. Чистота 98.2 %.

Пример 4. 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17, 21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-4-ен-3,20-дион-21-ацетат.

Смешивают 92 мл ацетонитрила, 2.0 мл 70 % водного раствора перхлоркислоты и 1.21 мл дистиллированного бутиральдегида в атмосфере азота при комнатной температуре. После 20 мин помешивания добавляют 4.0 г 16 $\alpha$ -гидрокси-гидрокортизон-21-ацетата маленькими частями в течение 30 мин. Обмен протекает в течение 30 мин. Реакционную смесь смешивают с 50 мл 5 % водного раствора гидрогенкарбоната калия в атмосфере азота, экстрагируют этилацетатом, промывают экстракт водой до нейтрального состояния, высушивают на сульфате- натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении. После перекристаллизации полученного масла (эпимерное соотношение 65:35) сначала из этанола и затем из эфира получают 2.6 г (57.59 %) чистого титульного соединения с эпимерным соотношением 70:30.

Пример 5. 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-21-ацетат.

Смешивают 70 мл бензола с 1.0 г (0.0021 моль) 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$  17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-4-ен-3,20-дион-21-ацетата, 0.64 г

бензойной кислоты и 0.72 г 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятят 24 ч при рефлюксе, после охлаждения промывают водой и 5 % водным раствором гидроксида натрия и нейтрализуют водой. После концентрирования перекристаллизовывают маслянистый осадок из метиленхлорида/н-гексана 1:5, получают 0.6 г (60.26 %) титульного соединения в эпимерном соотношении 84:16, чистота 96%.

Пример 6. 22(R,S)-1 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-4-ен-3,20-дион.

Смешивают 46 мл ацетонитрила, 1.21 мл (2.4 моль · экв) 70 % водного раствора хлорной кислоты и 0.69 мл (1.4 моль · экв) перегнанного бутиральдегида в атмосфере азота при комнатной температуре. После 20 мин перемешивания добавляют 2.0 г (0.0053 моль) 16 $\alpha$ -гидрокси-гидрокортизона маленькими частями в течение 30 мин. Реакция протекает в течение 1.5 ч. Реакционную смесь смешивают с 28 мл 5 % водного раствора гидрогенкарбоната калия в атмосфере азота, экстрагируют этилацетатом, промывают водой до нейтрального состояния, высушивают на сульфате натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Кристаллизуют полученное масло (2.2 г, эпимерное соотношение 75:25) из эфира. Таким образом, получают 1.8 г (78.7 %) чистого титульного соединения с т. пл. 191-198°C.

Пример 7. 22(R,S)-11 $\beta$ -16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиден-бисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

80 мл бензола смешивают с 0.92 г (0.0021 моль) 22(R,S)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-тетрагидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-4-ен-3,20-диона (соединение по примеру 6 с эпимерным соотношением 70.7:29.3), 0.64 г бензойной кислоты и 0.72 г 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятят в течение 27 ч при рефлюксе, промывают водой при охлаждении, затем 5 % водным раствором гидроксида натрия и опять водой. После концентрирования перекристаллизовывают маслянистый осадок из метиленхлорида/н-гексана 1:5. Таким образом получают 0.54 г (58.97 %) титульного соединения с эпимерным соотношением 86.5:13.5, чистота 94.2 %, т. пл. 240-243°C (разложение).

Пример 8. 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетоксипрегна-4-ен-3,20-дион-16,17-циклоортометилформиат.

5 г (0.0119 моль) 16 $\alpha$ -гидрокси-гидрокортизон-21-ацетата и 1.3 г (0.00582 моль) пиридинтозилата растворяют в 75 мл диметилформамида (содержание воды по Карлу Фишеру 0.05 %) при помешивании в атмосфере азота при комнатной температуре. Добавляют 5.3 мл триметилортоформиата и раствор перемешивают в течение 1.5 ч. Реакционную смесь переливают в 2 л 5 % водного раствора гидрогенкарбоната натрия и перемешивают в течение часа. После фильтрования перекристаллизовывают из безводного алкоголя с эфиром 2:5. Получают 5.95 г (90 %) титульного соединения, т. пл. 110-114°C, чистота 95.03 %.

Пример 9. 22(R,S)-21-ацетокси-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-16 $\alpha$ , 17-циклоортометилформиат.

300 мл бензола смешивают с 4.63 г (0.01 моль) 22(R,S)-21-ацетокси-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ -тригидроксипрегна-4-ен-3,20-дион-16 $\alpha$ , 17-циклоортометилформиата, 3.02 г (0.0248 моль) бензойной кислоты и 3.13 г 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятят 14 ч при рефлюксе и обрабатывают аналогично примеру 5. Таким образом, получают 3.18 г (69 %) диенового производного в качестве титульного соединения.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получать будезонид с требуемым соотношением изомеров и высоким выходом.

### Формула изобретения

Способ получения 22(R, S)-11 $\beta$ , 21-дигидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона с соотношением 22 R/S изомеров 1 : 1 обработкой производного 16 $\alpha$ -гидроксикортизона н-бутиральдегидом в среде апротонного полярного растворителя в присутствии перхлорной кислоты, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17-тригидрокси-21-ацетокси-pregна-1,4-диен-3,20-дион-16, 17-метилловый эфир циклоортомуравьиной кислоты в качестве производного 16 $\alpha$ -гидроксикортизона подвергают взаимодействию с н-бутиральдегидом при молярном соотношении 1 : 2 в среде тетрагидрофурана в качестве апротонного полярного растворителя в присутствии уксусного ангидрида при комнатной температуре и полученный 22(R,S)-21-ацетокси-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ , 17-бутилиденбисоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион омыляют в присутствии кислоты.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03