

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
186387

Nemzetközi osztályozás:

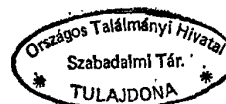
(51) NSZO₄
C 07 J 31/00

Bejelentés napja: (22) 1981. III. 12. (21) (624/81)

Elsőbbsége: (33) JP (32) 1980. III. 13. (31) (31 789/80)

Közzététel napja: (41) (42) 1984. XI. 30.

Megjelent: (45) 1987. X. 31.



Feltalálók: (72)

Okushima Hiromi vegyész, Kanagawa,
Fujimori Shinichiro vegyész, Kanagawa,
Furuya Rikizo vegyész, Kanagawa,
Hayakawa Shuzo vegyész, Kanagawa,
JP

Szabadalmas: (73)

Mitsubishi Chemical Industries
Limited, Tokió, JP

(54) Eljárás 7α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- - γ -laktón előállítására

(57) Kivonat

A találmány szerinti új eljárással spironolaktont állítanak elő, annak gyógyászati hatástalan 7β -izomerjéből. A találmány lehetővé teszi, hogy a spironolaktón előállítására szokásosan alkalmazott addíciós eljárásban hatékonyan elnyomják a nem kívánt melléktermékek képződését, a mégis képződő 7β -izomert viszont jó kitermeléssel konvertálják a gyógyászati hatásos 7α -izomerré oly módon, hogy a 7β -izomert tartalmazó kiindulási anyagot N-metil-2-pirrolidonban vagy N,N-dimetil-acetamidban oldva érintkeztetik a tiokarbonsavval.

186387

A találmány tárgya új eljárás 7α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -laktón (továbbiakban: spironolaktón) előállítására, amely eljárás a spironolaktón ipari méretű gazdaságos előállításához különösen kedvező feltételeket biztosít. Ennek igen nagy a jelentősége, mert a spironolaktont a terápiában igen hatékony aldosteron-antagonista, diuretikum-szerként alkalmazzák és a kitermelés javítása, különösen pedig a gyógyászatiilag hatástalan melléktermék keletkezésének megakadályozása vagy a mégis keletkező ilyen melléktermékek a hasznos céltermékké konvertálása csökkentheti a gyógyszer előállítása során az alapanyagigényt és a gyógyszer fajlagos előállítási költségét is. A találmány szerinti eljárással 7β -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -laktón (vagyis a spironolaktón gyógyászatiilag hatástalan 7β -izomerje) konvertálható a gyógyászatiilag hatásos spironolaktónná jó kitermeléssel.

Ismeretes, hogy a spironolaktont szokásosan úgy állítják elő, hogy 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont nagy feleslegben alkalmazott tioecetsavval reagáltatnak melegítés közben [J. Org. Chem., 27, 3325 (1962)]. Ilyen eljárás során azonban melléktermékként mintegy 25%-ban keletkezik a gyógyászatiilag hatástalan 7β -izomer. Ezért eddig is keresték annak lehetőségét, hogy a melléktermékként keletkezett 7β -izomert valamilyen módon a kívánt céltermékké konvertálják.

A technika állása szerinti egyik ilyen eljárás abban áll, hogy a fentemlített addíciós reakcióban nyert reakcióelegyet alkalmas tisztító eljárásnak vetik alá, pl. kristályosítják, hogy nagytisztaságú spironolaktont különítsenek el. A szűrlet vagy anyalúg viszonylag nagymennyiségű spironolaktont és a 7β -izomer mellékterméket tartalmazza.

A 7β -izomer a technika állása szerint pl. úgy alakítható spironolaktónná, hogy azt bázissal, pl. nátrium-hidroxiddal vagy nátrium-metiláttal kezeljük, így megkapjuk a főreakció ismert kiindulási anyagát, a 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont és azt a tioecetsavas addíciós reakciónak vetjük alá. Ezt a módszert „eliminációs-addíciós” módszernek nevezzük.

Kísérleteink során megállapítottuk, hogy az eliminációs-addíciós módszer néhány hiányossággal jár.

Az egyik, hogy a 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktón köztitermék előállításánál nem érhető el 90%-osnál nagyobb kitermelés és számottevő a keletkező melléktermék. Az ezen eljárással nyert 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-karbonsav- γ -laktón ezért nem elég tiszta ahhoz, hogy olyan tioecetsavas addíciós eljárás kiindulási anyagként alkalmazhassuk, amellyel nagytisztaságú spironolaktont akarunk nyerni; alkalmazása előtt általában tisztítani kell azt, így a tényleges kitermelés tovább csökken.

A módszer másik hátránya, hogy a nyers 7β -acetiltioszármazék mellett viszonylag nagymennyiségű spironolaktón is van a lúgos kezelésnek alávetett elegyben, amely tehát szintén visszaalakul a kiindulási anyaggá, 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktónná.

A harmadik hiányosság abból ered, hogy a 7β -izomernek és a spironolaktónnak a kiindulási 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktónná visszaalakítása után a 4,6-diént újra alá kell vetni a tio-

ecetsavas addíciós reakciónak (a spironolaktón előállítása céljából) és a reagensek ismét úgy egyesülnek, hogy melléktermékként a gyógyászatiilag hatástalan 7β -izomer is keletkezik; a céltermék spironolaktón összkitermelése tehát viszonylag alacsony.

Végül a fentiekből nyilvánvaló, hogy az eliminációs-addíciós módszer azért is messzemenően kedvezőtlen ipari-gazdasági szempontból, mert nagyszámú lépést és bonyolult folyamatokat foglal magában.

Kísérleteink azt is mutatták, hogy a 7α -acetiltio-4-én-3-on-szteroidok előállítására elterjedten alkalmazott addíciós eljárásnál, amely valamely 4,6-dién-3-on-szteroidszármazék és valamely tiokarbonsav reakciójában áll, a reakció meggyorsítható — és a nem kívánt melléktermékek keletkezése is hatékonyabban elnyomható —, ha a reakciót egy, a tiokarbonsavnál erősebb sav, pl. p-toluolszulfonsav jelenlétében hajtjuk végre. Az így javított addíciós eljárást ismertettük saját korábbi szabadalmi bejelentésünkben, amelyet az NSZK-ban 2 809 838 lsz.-mal hoztak nyilvánosságra.

További kísérleteink vezettek a jelen találmány alapját képező felismeréshez, amely szerint az ismert eljárások bármelyike során keletkező melléktermékek közül a spironolaktón gyógyászatiilag hatástalan 7β -izomerje kedvező feltételek között konvertálható a gyógyászatiilag hatásos 7α -izomerré, vagyis spironolaktónná, ha a 7β -izomert tartalmazó anyagot N-metil-2-pirrolidonban vagy N,N-dimetil-acetamidban oldva tioecetsavval érintkeztetjük.

A 7β -izomert tartalmazó kiindulási anyag lehet olyan elegy is, amely a 7β -izomer mellett egy vagy több további szteroid (származék)-ot is tartalmaz, sőt többnyire ilyen elegy lesz a találmány szerinti eljárásban a kiindulási anyag, hiszen a találmány szerinti eljárást — bár általában is alkalmazható a 7β -izomernek 7α -izomerré konvertálására — gyakorlatilag leginkább akkor alkalmazzuk, amikor a főreakció kísérőjelenségeként keletkező és nem kívánt melléktermékként kapott 7β -izomert kívánjuk a kitermelés növelése céljából spironolaktónná konvertálni, mégpedig közvetlenül a 7β -izomert (is) tartalmazó reakcióelegy további kezelése útján.

Az ilyen elegyben ott lehet a 7β -izomer mellett a 4,6-dién-3-oxo-szteroid (a főreakcióban kiindulási anyagként használt vegyület át nem alakult maradéka), továbbá lehet abban a céltermék elkülönítése után is kis mennyiségben megmaradt spironolaktón stb.

Ha a találmány szerinti eljárásban az ismert addíciós eljárás maradékeként kapott elegyet használjuk kiindulási anyagként, az általában tartalmazza a tioecetsavat és a 4,6-dién-3-oxo-szteroid-vegyületet is. Ez a 4,6-dién-3-oxo-szteroid-vegyület a 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktón.

Ha az ismert addíciós eljárással állítunk elő spironolaktont és az elkülönítés után kapott maradékot a találmány szerinti eljárásnak vetjük alá, a spironolaktont nagy összkitermeléssel kapjuk és szinte teljesen kizárható a kívánt célterméktől, a spironolaktontól eltérő melléktermékek képződése. Különösen előnyösen alkalmazható a találmány szerinti eljárás olyan maradékok kezelésére, amelyek N-metil-2-pirrolidon- vagy N,N-dimetil-acetamid-oldószerben lezajlott addíciós reakció utáni maradékok, mivel éppen ezek az oldószerek alkalmazandók a 7β -izomernek találmány szerinti kezelése során.

Az addíciós reakcióban az oldószert a 4,6-dién-3-oxo-

-szteroid kiindulási anyag grammjára számított 1—10 milliliteres, előnyösen 3—6 milliliteres mennyiségben alkalmazzuk, a tioecetsavat a szteroid kiindulási anyag móljára számított 1,1—20 mólnyi, előnyösen 1,5—7 mólnyi mennyiségben alkalmazzuk. Az addíciós reakció hőmérséklete 10—120 °C, előnyösen 30—100 °C, leginkább 50—85 °C. Kívánt esetben az addíciós reakciót más — a tioecetsavnál erősebb — sav jelenlétében vezetjük le, amelyet katalitikus arányban alkalmazunk.

Az addíciós reakció termék olyan elegy, amely tartalmazza a kívánt célterméket, vagyis a 7 α -izomert és a mellékterméket, vagyis a 7 β -izomert. A gyógyászatiilag hatásos 7 α -izomert (spironolakton) az elegyből hagyományos módon, pl. kristályosítás alkalmazásával könnyen elkülöníthetjük.

Amikor a kívánt célterméket, a 7 α -izomert kristályosítással tisztítjuk, általában a reakcióelegyhez megfelelő mennyiségű vizet vagy víz és poláros oldószer kombinációját adjuk és a kapott elegyet lehűtjük, majd szűrjük a kicsapott céltermék, a 7 α -izomer elkülönítése céljából.

A fennmaradó anyalúg (szűrlet), amelytől jó közeli-téssel elkülönítettük a célterméket, általában tartalmaz 7 β -izomert, kismennyiségű maradék 7 α -izomert és a reakció során át nem alakult kiindulási anyagot, a 4,6-dién-3-oxo-szteroid-vegyületet. A találmány szerinti eljárásban ezt a maradék-oldatot bepároljuk vagy az oldatból alkalmas módon, pl. kristályosítással, a 7 β -acetiltio-származékot tartalmazó további kristályterméket nyerünk, és az így nyert koncentrátumot, illetve kristályos terméket használjuk kiindulási anyagként, amelyből a tioecetsavval való érintkeztetés révén nyerjük a kívánt 7 α -acetiltio-származékot.

Annak révén, hogy oldószerként N-metil-2-pirrolidont vagy N,N-dimetil-acetamidot alkalmazunk, a 7 β -izomer konverziója 7 α -izomerré kiemelkedően nagymértékű, melléktermék keletkezése minimális és a keletkezett spironolakton teljesen stabil.

A találmány szerinti eljárásban a kiindulási anyagban jelenlevő 7 β -izomer egy móljára számítva a tioecetsavat 1,1 és 20 mól, előnyösen 1,5—7 mól közötti arányban alkalmazzuk. Ha a kiindulási anyag 7 α -izomert és/vagy 4,6-dién-3-oxo-szteroid-vegyületet is tartalmaz, előnyös a szteroid-vegyületek összmenyiségének minden egyes móljára vonatkoztatva 1,5—7 móllal növelni a tioecetsav mennyiségét.

A találmány szerinti eljárásban az oldószer a kiindulási szteroid-vegyületek grammnyi mennyiségére vonatkoztatva 1—10 ml, előnyösen 3—6 ml mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti reakcióban is elérhetjük a kiindulási anyag konverziós rátájának növelését, ha katalitikus mennyiségben olyan sav is jelen van, amely erősebb, mint az alkalmazott tioecetsav, pl. p-toluolszulfonsav.

A reakcióhőmérséklet 10 és 120 °C, előnyösen 30 és 100°, leginkább 50 és 85 °C közötti.

A találmány szerinti eljárás alkalmazása során a reakció lezajlása után a rendszerben levő 7 β -izomer aránya a 7 α -izomerhez megközelíti a 4 : 96 értéket, s eközben a 7 β -izomertől a kívánt 7 α -izomertől eltérő — nem kívánt — melléktermék egyáltalán nem, vagy csak nagyon csekély mértékben keletkezik. Ennek jelentőségét még növeli, hogy a keletkezett spironolakton kiemelkedően stabil.

A fenti általános ismertetés után a találmányt részletesebben néhány példa segítségével ismertetjük, amelyekre a találmány nem korlátozódik.

1. példa

5,00 g 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -lakton (99,5%-os tisztaság, 14,6 mmól), 15 ml N-metil-2-pirrolidon és 228 mg p-toluol-szulfonsav-monohidrát elegyét nitrogénatmoszférában 80 °C-ra melegítjük. Ezután 3,0 ml tioecetsavat adunk hozzá és az elegyet 2 órán át keverjük. 80 °C hőmérsékleten 5 ml ecetsavat adunk hozzá, majd 5 perc alatt 15 ml vizet csepegtetünk hozzá. Ennek a csepegtetéses hozzáadásnak a végén az elegyet fokozatosan lehűtjük 30 °C-ra 80 perc alatt. Hűtés közben az oldatból kicsapódik az acetiltio-származék. Ezután 12 perc alatt 16,5 ml metanol és 15 ml víz elegyét csepegtetjük a reakcióelegyhez, majd az elegyet további egy órán át keverjük 30 °C hőmérsékleten, majd szűrjük. Az így kapott kristályokat metanol és víz egyenlő arányú elegyével kétszer mossuk, 25—25 ml-nyi elegyet alkalmazva, majd vákuumban szárítjuk 70 °C hőmérsékleten. Kristályok alakban 4,7951 g száraz, tiszta spironolaktont nyerünk, melynek olvadáspontja 204,4—206,3 °C.

Az anyalúgot (szűrletet) ugyanakkor úgy kezeljük, hogy 125 ml vizet adunk hozzá és 20 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd szűrjük. A kapott kristályokat kétszer mossuk 25—25 ml vízzel és vákuumban 70 °C-on szárítjuk. A kapott száraz kristályok összesen 1,36 g-nyi mennyiségéből 82,9% a spironolakton és 17,1% a 7 β -acetiltio-származék.

Ebből a második lépésben nyert kristályhalmazból 1,004 g-nyi részt (mely szteroid-elegy, tehát 0,171 g 7 β -acetiltio-származékot és 0,833 g spironolaktonot tartalmaz) 3 ml N-metil-2-pirrolidonban oldva 80 °C-ra melegítünk 45 mg p-toluol-szulfonsav-monohidrát jelenlétében, nitrogénatmoszférában, majd 0,5 ml tioecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és nagy pontosságú folyadékromatográfálás alkalmazásával elemezzük.

Az elemzésből kitűnt, hogy a 7 β -acetiltio-származék 0,032 g-ra csökkent, a spironolakton mennyisége viszont 0,933 g-ra növekedett. Ezenkívül csekély mennyiségben 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -lakton is keletkezett.

A kapott elegyet 80 °C hőmérsékleten keverve, ahhoz 1 ml ecetsavat adunk, majd 3,5 ml vizet csepegtetünk hozzá. A csepegtetés befejezése után fokozatosan 30 °C-ra hűtjük a kapott elegyet; a hűtés közben kristályos alakban spironolakton csapódik ki. Ezután 3 ml metanolt és 3,5 ml vízből álló elegyet adunk hozzá és a kapott elegyet egy órán át keverjük.

A kapott iszapszerű oldatot szűrjük, a kiszűrt kristályokat egyenlő arányban metanolt és vizet tartalmazó elegy 10 ml-nyi mennyiségével mossuk, így 0,7781 g spironolaktonot kapunk, amelynek tisztasága 99,9%-os. A szűrlet és a mosóoldat elegyét nagy pontosságú folyadékromatográfálással elemezzük és azt találjuk, hogy az elegy 0,0324 g β -acetiltio-származékot és 0,1444 g spironolaktonot tartalmaz.

Hasonló volt az eredmény, amikor N-metil-2-pirrolidon helyett N,N-dimetil-acetamidot alkalmaztunk.

2. példa

0,119 g 7 β -acetiltio-származékot, 0,376 g spironolaktont és 0,008 g 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont tartalmazó 0,503 g-nyi szteroid-elegyet 1,5 ml N-metil-2-pirrolidonban oldunk és 60 °C-ra melegítjük nitrogénatmoszférában. Ezután 0,3 ml tioecetsavat adunk hozzá és a keverést 60 °C-on folytatjuk 5,5 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd nagypontosságú folyadék-kromatografálás alkalmazásával elemezzük. Az elemzés tanúsága szerint a 7 β -acetiltio-származék mennyisége 0,039 g-ra csökkent, 0,452 g spironolaktont kaptunk és 0,004 g 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont-mellékterméket.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 7 α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -laktont előállítására a megfelelő 7 β -izomerből, azzal jellemezve, hogy a 7 β -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -laktont tartalmazó kiindulási anyagot tioecetsavval érintkeztetjük N-metil-2-pirrolidon- vagy N,N-dimetil-acetamid-oldószerben.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a tioecetsavnál erősebb sav jelenlétében hajtjuk végre a reakciót.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan szteroid-elegyet alkalmazunk, amely 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont is tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagot a korábbi — a tioecetsav és a 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karbonsav- γ -laktont között oldószerben végbement — addíciós reakció maradékából vesszük, amely maradékot úgy kapjuk, hogy az addíciós reakció után a reakcióelegyből a célterméket, a 7 α -acetiltio-4-én-3-oxo-szteroidot elkülönítjük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagot N-metil-2-pirrolidon- vagy N,N-dimetil-acetamid-oldószerben végzett addíciós reakció maradékából vesszük.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az addíciós reakció után kapott reakcióelegyből a 7 α -izomert kristályosítással különítjük el és az így kapott maradékot használjuk fel a 7 β -izomer konverziójának kiindulási anyagaként.

Rajz nélkül