

(19)



(10) **LT 3697 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3697**

(51) Int. Cl.⁵: **C07J 71/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP1729**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00619, 1990 09 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8903219, 1989 10 02, SE**

(72) Išradėjas:

Robert Gerrit Hofstraat, NL
Petrus Hendricus Raijmakers, NL
Pieter Vrijhof, NL

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

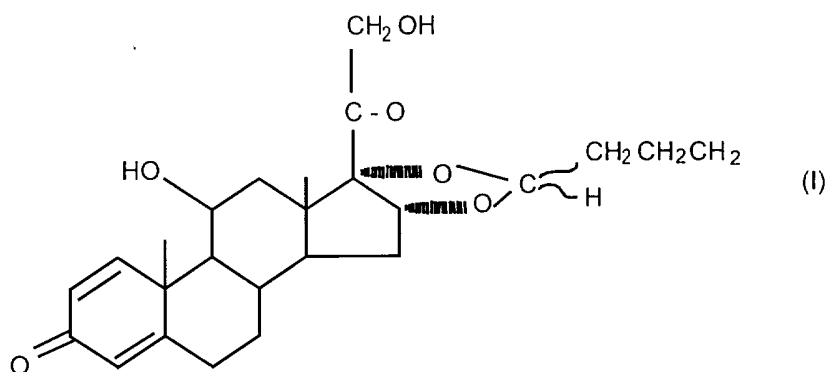
(54) Pavadinimas:

Budezonido gamybos būdas

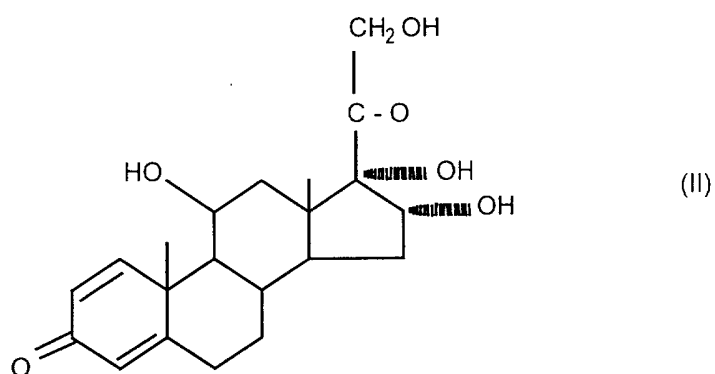
(57) Referatas:

Šiame išradime kalbama apie naują (22 R,S)-16 α , 17 α butildiendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (I) gavimo būdą, įvykdant 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20 diono (II) reakciją su butanaliu CH₃CH₂CH₂CHO acetonitrile, katalizatoriumi naudojant p-tolueno sulforūgštį.

Šis išradimas yra susijęs su nauju (22 R,S) - 16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 12-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (budezonido) gamybos būdu,



kurio metu 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionas (16 α -dihidroksiprednizolonas)



reaguoja su butanaliu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$. Reakcija vykdoma tirpiklyje, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui.

Iki šiol žinomu būdu, atskleistu Anglijos patente Nr. 1 429 922 budezonidas gaminamas, įvykdant 16 α -hidroksiprednizolono reakciją su

butanaliu dioksane, katalizatoriumi naudojant chloro perrūgštį. Produktas išskiriamas, reakcijos mišinį skiedžiant metileno chloridu. Neutralizavimas atliekamas, plaunant vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniliu. Toliau seka tirpiklio nugarinimas ir kristalinimas iš eterio/ligroino. Tolimesnis produkto valymas atliekamas chromatografijos būdu, pvz. naudojant Sephadex tipo įrenginį. Pagrindiniais dioksano trūkumais yra jo skvarbumas pro odą, sugebėjimas sudaryti peroksida. Kitu šio žinomo būdo trūkumu yra chloro perrūgštis, esanti stipriu oksidatoriumi. Naudojant šį katalizatorių, pablogėja reakcijos metu išsiskiriančio produkto kokybė. Dėl to, savo ruožtu, tolimesnis apdirbimas bei išgryninimas tampa sudėtingu ir brangiu.

Šio išradimo tikslas - sukurti naują būdą su žymiai kokybiškesne reakcija ir su paprastesniu bei ekonomiškesniu produkto išvalymo ir apdirbimo procesu.

Šį tikslą pasiekti leidžia šį išradimą atitinkantis procesas. Jo metu reakcija vykdoma acetonitrile, katalizatoriumi naudojant p-tolueno sulforūgštį.

Mažiau bazinio (palyginus su dioksanu) tirpiklio acetonitrilo ir silpnesnės, t.y. nesančios oksidatoriumi, p-tolueno sulforūgšties suderinimo dėka reakcija tampa žymiai kokybiškesnė. Palyginus su aukščiau aptartu dioksano bei chloro perrūgšties panaudojimu pagrįstu procesu, dabar išvalymas bei apdirbimas supaprastėja ir tampa ekonomiškesniais.

Pagal vieną iš patogiausių šio išradimo įgyvendinimo variantų reakcija nutraukiama, tuo tikslu papildomai įpilant vandens ir pakoreguojant reakcijos mišinio pH. Tai gali būti atliekama, į vandenį papildomai įpilant natrio hidrokarbonato. Tuomet įvyksta produkto kristalizacija. Kristalai nufiltruojami, ištirpinami metileno chloride ir

metanolyje, o po to kristalizuojami, tuo tikslu įpilant tinkamo angliavandenilio, tokio, kai ligroinas, heksanas, cikloheksanas arba heptanas ir gaunamas nevalytas produktas. Atlikus jo perkristalinimą metanolyje/vandenyje, gaunamas grynas budezonidas.

Šį išradimą atitinkantis budezonido gamybos procesas vyksta dviem etapais.

1 Etapas. Nevalytas budezonidas.

Įvykdoma 16α -hidroksiprednizolono reakcija su butanaliu acetonitrile. Kaip katalizatoriaus įdedama p-tolueno sulforūgštis. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu bei vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu. Ataušinus iki $5-15^{\circ}\text{C}$, kristalizuotas produktas nufiltruojamas ir plaunamas vandeniu. Po to drėgna arba išdžiovinta medžiaga ištirpinama metileno chloride. Jeigu buvo naudojama drėgna medžiaga, pašalinama skiedimo metu susidariusi vandeninė fazė. Įdedama metanolio ir susidaręs nevalytas budezonidas nusodinamas, tuo tikslu įpilant ligroino arba kitokio tinkamo angliavandenilio (pvz., heksano, heptano ar cikloheksano), kuris po to nufiltruojamas.

2 Etapas. Budezonidas.

Nuvalytas budezonidas ištirpinamas metanolyje maždaug 60°C temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas pro tankų filtrą ir atliekamas produkto kristalizavimas, tuo tikslu įpilant vandens. Po aušinimo iki $5-20^{\circ}\text{C}$, filtravimo ir plovimo metanoliu/vandeniu budezonidas džiovinamas vakuume $40-45^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Palyginus su iki šiol žinomais procesais, šis yra paprastesnis, ekonomiškesnis ir mažiau pavojingas sveikatai.

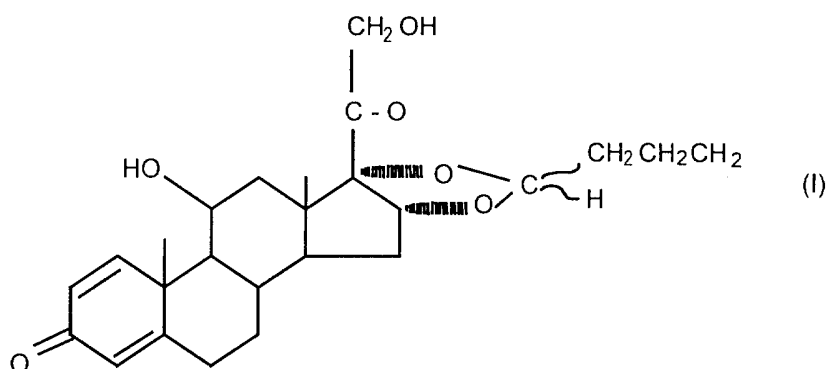
Darbinis pavyzdys

Reakcija vykdoma azote. 15,4 g p-tolueno sulforūgšties ištirpinama 200 ml acetonitrilo. Į šį tirpalą įpilama 50,0 g 16α -dihidroksiprednizolono ir 17,6 g butanalio. Temperatūra pakyla iki 25°C . Per 30 min. didžioji medžiagos dalis ištirpsta. Netrukus po to produktas pradeda kristalizuotis. Po 3 valandų reakcija nutraukiama, įpilama 75 ml vandeninio prisotinto natrio hidrokarbonato tirpalo ir tada prasideda produkto kristalizacija. Išdžiovintas produktas ištirpinamas metileno chloride ir metanolyje ir kristalizuojamas, tuo tikslu įpilant ligroino (barometrinis slėgis - 40-65). Susidaro grynas budezonidas.

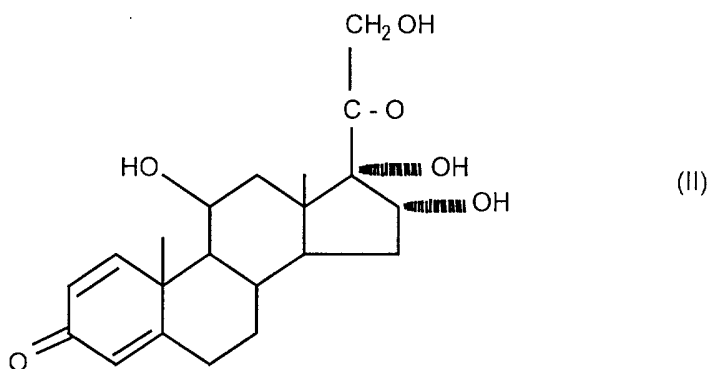
Nuvalytas budezonidas perkristalinamas iš metanolio vandens. Gaunamas grynas budezonidas su izomerų santykiu A:B 1:1 (aukšto slėgio skysčių chromatografija), $[\alpha]^{25}_{100-0^{\circ}}$ (c = 0,2; CH_2Cl_2); M^*430 (teoriškai 430,5).

Apibrėžtis

1. (22 R,S)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono



gavimo būdas, kurio metu 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroksipregna 1,4-dien-3,20-dionas



tirpiklyje dalyvaujant katalizatoriui reaguoja su butanaliu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$,
b e s i s k i r i a n t i s t u o , k a d r e a k c i j a v y k s t a a c e t o n i t r i l e , k a t a l i z a t o r i u m i
naudojant p-tolueno sulforūgštį.

2. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija nutraukia, įpilant vandens ir pakoreguojant reakcijos mišinio pH.

3. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo kad reakcijai baigiantis susidarantys kristalai nufiltruojami, ištirpinami metileno chloride ir metanolyje, o po to kristalizuojami, tuo tikslu įpilant tinkamo angliavandenilio, tokio kaip ligroinas, heksanas, cikloheksanas ar heptanas ir susidaro nevalytas produktas, kuris po to perkristalinamas metanolyje/vandenyje ir gaunamas grynas budezonidas.