

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83051

Patent dodatkowy
do patentu nr 75996

Zgłoszono: 15.12.1971 (P. 152175)

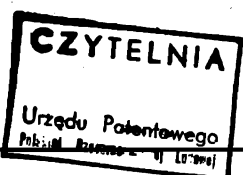
Pierwszeństwo: 18.02.1971 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1976

MKP C07c 169/00

Int. Cl.² C07J 5/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: VEB Jenapharm, Jena (Niemiecka Republika
Demokratyczna)

Sposób wytwarzania estrów steroidowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania mających zastosowanie terapeutyczne estrów steroidowych według patentu głównego nr 75 996.

Proponowano już, aby chlorki kwasowe o ogólnym wzorze R_1-SO_2-Cl , w którym R_1 oznacza resztę alkilową o co najmniej 2 atomach węgla, cykloalkilową, alicykliczną, aralkilową, alkoksylową, cykloalkoksylową, aryloksylową, aralkoksylową, alkaryloksylową, N,N-dwualkiloaminową, N-alkilo-N-cykloalkiloaminową, N-acylo-N-arylo-aminową lub polimetyleno-iminową poddawać reakcji w obecności pirydyny w niewielkiej tylko ilości, ze steroidoalkoholami lub steroidofenolami z utworzeniem odpowiednich nowych estrów o ogólnym wzorze $(R_1-SO_2-O)_n$ -steroid, przy czym n oznacza korzystnie liczby 1 i 2. Proponowano też następnie, aby chlorki kwasowe o ogólnym wzorze R_1-SO_2-Cl , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddawać reakcji ze związkami steroidowymi, np. pochodnymi cholestanu, pregnanu, androstanu lub estranu i zawierającymi co najmniej jedną dającą się acylować grupę hydroksylową, ilościowo w obecności chronionej sterycznie aminy, korzystnie z szeregu alifatycznego lub heterocyklicznego z utworzeniem związków steroidowych o ogólnym wzorze $R_1-(SO_2-O)_n$ -steroid, przy czym n oznacza korzystnie liczby 1 i 2.

Celem niniejszego wynalazku jest zbadanie możliwości terapeutycznego zastosowania cennych farmakologicznie estrów kwasów sulfonowych w od-

2

niesieniu do dalszej podstawowej substancji steroidowej.

Zadaniem wynalazku jest rozszerzenie wskazanej w patencie nr 75 996 metody prowadzenia procesu w sposób korzystny, pod względem ekonomicznym na określone pochodne szeregu gonanu.

Stwierdzono, że reakcję estryfikacji według patentu nr 75 996 za pomocą halogenków kwasowych o ogólnym wzorze R_1-SO_2-X , w którym R_1 oznacza resztę alkilową, alicykliczną, aralkilową, N,N-dwualkiloaminową lub polimetylenoiminową, a X oznacza korzystnie atom chloru lub bromu, można zastosować w obecności sterycznie chronionej aminy również do związków etylogonanowych o ogólnym wzorze 1 i 2, w których R_2 oznacza resztę hydroksylową, acyloksylową, alkoksylową lub trójmetylosiloksylową, R_3 oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, alkenylową lub alkinyłową albo R_2 i R_3 razem oznaczają atom tlenu, przy czym tworzą się estry kwasu sulfonowego o ogólnym wzorze 3 i 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Znaczenie sposobu według wynalazku polega na tym, że wytworzone nowe estry kwasu sulfonowego szeregu 13-etylogonanu mają cenne właściwości farmakologiczne. Związki te wykazują np. działanie estrogenne, antykoncepcyjne i ograniczające zawartość tłuszczów we krwi oraz nadają się do obniżania we krwi poziomu cholesterolu. Charakterystyczne jest przy tym to, że związki te po jed-

norazowej aplikacji działają przez dłuższy okres czasu. Ten efekt przedłużonego działania ma w zastosowaniach związków wytwarzanych według wynalazku w długookresowej terapii szczególne znaczenie. Dalsza zaleta polega na tym, że wytwarzanie nowych związków, podobnie jak w patencie głównym nr 75 996 przebiega praktycznie ilościowo, tak że gwarantuje ekonomicznie korzystną syntezę w skali produkcyjnej.

Wynalazek objaśniają bliżej następujące przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

1,038 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/ rozpuszcza się w 28 ml mieszaniny benzenu i trójetyloaminy i dodaje do tego roztworu, mieszając, w temperaturze pokojowej 1,22 ml chlorku propano-2-sulfonylu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wylewa się na lód. Po zakończeniu rozkładu nadmiaru chlorku kwasowego ekstrahuje się roztwór wyczerpująco eterem, przemywa połączone ekstrakty wodą do odczynu obojętnego, suszy za pomocą siarczanu sodu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. W celu odbarwienia otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości benzenu i ten roztwór sączy się przez cienką warstwę tlenku glinowego (obojętny, stopień aktywności I). Benzen usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje się bezbarwny krystaliczny produkt surowy, składający się z 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

1,10 g 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/ rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w 110 ml roztworu HCl w metanolu. Roztwór ten pozostawia się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, następnie zobojętnia się go za pomocą 5% go roztworu wodorowęglanu sodowego i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą do odczynu obojętnego i przekrystalizowuje z acetonu. W ten sposób otrzymuje się 0,790 g 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3615 (O—H); 3320 ($\equiv$ C—H); 1615, 1590, 1505 (pierścień ar-A); 1370, 1350, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 752); 275 nm (ϵ = 715) (CH₃OH).

Przykład II. Wytwarzanie 3-/cyklopentanosulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,038 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i 2,6-dwumetylopirydyny i 1,73 ml chlorku cyklopentanosulfonylu uzyskuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,87 g 3-cyklopentanosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3610 (O—H); 3315 ($\equiv$ C—H); 1610, 1595, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1175 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃)

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 735); 275 nm (ϵ = 700) (CH₃OH).

Przykład III. Wytwarzanie 3-/tolueno- α -sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,038 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójizopropylaminy i 2,58 g chlorku tolueno- α -sulfonylu uzyskuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,738 g 3-/tolueno- α -sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3620 (O—H); 3315 ($\equiv$ C—H); 1610, 1595, 1505 (pierścień ar-A); 1385, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 765); 275 nm (ϵ = 728) (CH₃OH).

Przykład IV. Wytwarzanie 3-pirolidynosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,038 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,66 ml chlorku piroolidynosulfonylu uzyskuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,65 g 3-pirolidynosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3620 (O—H); 3315 ($\equiv$ C—H); 1610, 1595, 1500 (pierścień ar-A); 1385, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 267,5 nm (ϵ = 795); 274,5 nm (ϵ = 730).

Przykład V. Wytwarzanie 3-dwuetyloamino-sulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,038 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,90 ml chlorku dwuetyloaminosulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,665 g 3-dwuetyloaminosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3620 (O—H); 3320 ($\equiv$ C—H); 1610, 1585, 1505 (pierścień ar-A); 1385, 1180 cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 787); 275 nm (ϵ = 715) (CH₃OH).

Przykład VI. Wytwarzanie 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -metoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 0,88 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -metoksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i 2,6-dwumetylopirydyny i 1,22 ml chlorku propano-2-sulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,460 g 3-/propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -metoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3320 ($\equiv$ C—H); 1610, 1590, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1345, 1190 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 790); 275 nm (ϵ = 755) (CH₃OH).

Przykład VII. Wytwarzanie 3-cyklopentanosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -walerianoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,031 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -walerianoksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 2,2 ml bromku cyklopentanosulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,709 g 3-cyklopentanosulfonyloksy-

-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -walerianoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3320 ($\equiv$ C—H); 1750 (O—C=O); 1615, 1590, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).
 $\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 780); 275 nm (ϵ = 730) (CH₃OH).

Przykład VIII. Wytwarzanie 3-pirolidynosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -acetoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 0,92 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -acetoksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,66 ml chlorku pirolidynosulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 0,810 g 3-pirolidynosulfonyloksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -acetoksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3320 ($\equiv$ C—H); 1745 (O—C=O); 1610, 1590, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).
 $\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 755); 275 nm (ϵ = 698) (CH₃OH).

Przykład IX. Wytwarzanie 3-propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -winylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,04 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -winylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,51 ml chlorku propano-2-sulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 3-propano-2-sulfonyloksy/-13 β -etylo-17 α -winylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3615 (O—H); 1640 (C=O); 1610, 1595, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1355, 1185 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).
 $\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 770); 275 nm (ϵ = 715) (CH₃OH).

Przykład X. Wytwarzanie 3-propano-2-sulfonyloksy/-13 β -17 α -dwuetylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

Z 1,04 g 3-hydroksy-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -trójmetylosiloksy-gonatrienu-1,3,5/10/, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,51 ml chlorku propano-2-sulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 3-propano-2-sulfonyloksy/-13 β ,17 α -dwuetylo-17 β -hydroksy-gonatrienu-1,3,5/10/.

$\nu_{\max}$: 3610 (O—H); 1615, 1590, 1500 (pierścień ar-A); 1370, 1345, 1190 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ = 740); 275 nm (ϵ = 705) (CH₃OH).

Przykład XI. Wytwarzanie 13 β -etylo-17 β -cyklopentanosulfonyloksy-gonen-4-onu-3.

Z 0,79 g 13 β -etylo-17 β -hydroksy-gonen-4-onu-3, mieszaniny 28 ml benzenu i trójetyloaminy i 1,73 ml chlorku cyklopentanosulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 13 β -etylo-17 β -cyklopentanosulfonyloksy-gonen-4-on-3.

$\nu_{\max}$: 1665, 1620 (Δ^4 -3-keto); 1385, 1180 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 238 nm (log = 4,2) (CH₃OH).

Przykład XII. Wytwarzanie 3-etanosulfonyloksy-13 β -etylo-gonatrienu-1,3,5(10)-onu-17.

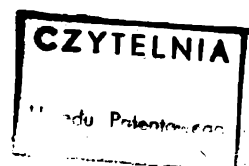
Z 1,05 g 3-hydroksy-13 β -etylo-gonatrienu-1,3,5(10)-onu-17, mieszaniny 31 ml trójetyloaminy, nitrometanu i 2,5 ml bromku etanosulfonylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 3-etanosulfonyloksy-13 β -etylo-gonatrienu-1,3,5(10)-onu-17.

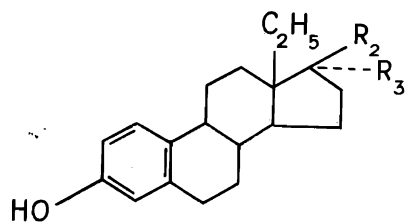
$\nu_{\max}$: 1745 (17-keto); 1610, 1590, 1500 (pierścień ar-A); 1370 (SO₂) cm⁻¹ (CHCl₃).

$\lambda_{\max}$: 268 nm (ϵ 770); 275 (ϵ = 730) (CH₃OH).

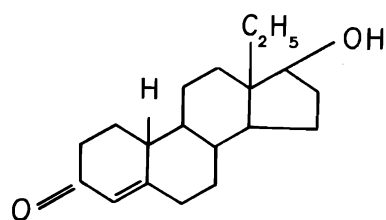
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów steroidowych według patentu głównego nr 75996, **znamienny tym**, że reakcję estyfikacji za pomocą halogenków kwasowych o ogólnym wzorze R₁-SO₂-X, w którym R₁ oznacza resztę alkilową, alicykliczną, aralkilową, N,N-dwualkiloaminową lub polimetylenoiminową, a X oznacza korzystnie atom chloru lub bromu, stosuje się w obecności chronionej aminy do związków etylo-gonanowych o wzorze 1 i 2, w których R₂ oznacza resztę hydroksylową, acyloksylową, alkoksylową lub trójmetylosiloksylową, R₃ oznacza atom wodoru, resztę alkilową, alkenylową lub alkinylową albo R₂ i R₃ razem oznaczają atom tlenu, uzyskując w ten sposób estry kwasu sulfonowego o ogólnym wzorze 3 i 4, w których R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

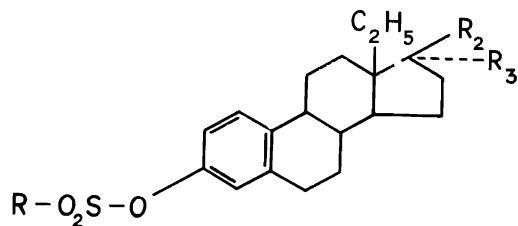




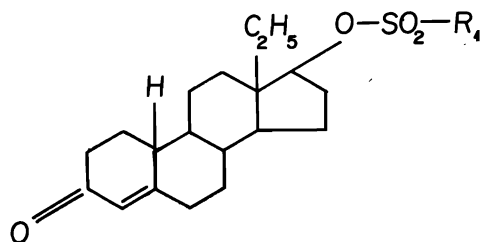
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

