

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80975

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.05.1970 (P. 140661)

Pierwszeństwo: 14.05.1969 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1976

MKP C07c 173/06

Int. Cl². C07J 21/00



Twórcy wynalazku: Glen E. Arth, Gary H. Rasmusson

Uprawniony z patentu: Merck & Co. Inc. Rahway, New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 3-utlenionych 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwohalogenometyleno-20-spiroks-4-en-3-onów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-utlenionych 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwochlorowcometyleno-20-spiroks-4-en-3-onów, wykazujących aktywność przeciwandrogenną.

Związkom tym odpowiada wzór 1, w którym X oznacza chlor lub fluor, przy czym obydwa symbole X mogą być takie same lub różne, R' oznacza grupę metylową lub wodór, a R oznacza grupę metylenową ($-\text{CH}_2$) lub grupę ketonową ($>\text{C}=\text{O}$).

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są specyficznymi antagonistami androgenów i są użytecznymi środkami terapeutycznymi w leczeniu zaburzeń na tle hyperandrogennym. Są one szczególnie użyteczne w leczeniu trądzika wynikającego z hyperandrogenności. Mogą one być podawane doustnie, podskórnie lub miejscowo w postaci odpowiednich preparatów.

Niektóre z nowych związków zgodnie z wynalazkiem otrzymuje się według schematu 1 podanego na rysunku. Materiałem wyjściowym jest 20-spiroks-4,6-dien-3-on o wzorze 4', który otrzymuje się sposobem opisanym w opisie St. Zjedn. Am. nr 3 254 074.

Proces w którym otrzymuje się związek o wzorze 1a, powoduje podstawienie grupy halogenometylenowej przy podwójnym wiązaniu 6 : 7 w związku o wzorze 4, oraz wprowadzenie podwójnego wiązania 1 : 2 w pierścieniu A otrzymanego steroidu. Podwójne wiązanie 1 : 2 może być podstawione grupą metylenową, tak że tworzy się związek o wzorze 1a.

Podczas otrzymywania związku o wzorze 1a 1,2 α -metyleno-6,7-dwohalogenometyleno-20-spiroks-4-en-3-onu (związek o wzorze 4) 20-spiroks-4,6-dien-3-on poddaje się reakcji w rozpuszczalniku organicznym z trójhalegenopodstawionym octanem metalu alkalicznego o wzorze 10, w którym M może oznaczać sód, potas, itp. Y jest atomem chloru, a X ma to samo znaczenie co we wzorze 1. Stosunek molowy związku o wzorze 4 do halogenooctanu wynosi około 1 : 30, przy czym korzystnie stosuje się dziesięciokrotny nadmiar halogenooctanu. Temperatura reakcji wynosi 150–250°C, korzystnie 180–225°C. Reakcja zachodzi w ciągu 1–5 godzin, a zwykle w ciągu 2–3 godzin.

Rozpuszczalnikiem może być jakikolwiek rozpuszczalnik organiczny obojętny wobec reagentów. Korzystnie jest używać świeżo przedestylowanych rozpuszczalników, a przynajmniej rozpuszczalników wolnych od roz-

puszczonego tlenu. Do odpowiednich rozpuszczalników należą: eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego i eter dwumetylowy glikolu trójetylenowego. Rodzaj używanego trójhalegenoctanu metalu zależy od właściwości podstawników X w grupie 6,7 α -halegenometylenowej. Na przykład gdy pragnie się otrzymać 6,7-dwufluorometylen, stosuje się tróchlorooctan sodowy, a gdy pragnie się otrzymać 6,7 α -chlorofluorometylen, można stosować dwuchlorofluorooctan sodowy. W reakcji związku o wzorze 4 z halegenoocetanem sodowym otrzymuje się związek o wzorze 8,6,7 α -dwhalegeno-metyleno-20-spiroks-4-en-3-on. Związek ten oczyszcza się konwencjonalnymi metodami, po czym poddaje się go reakcji z 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinonem w ilości równomolowej do około jednomolowego nadmiaru, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen, ksylen lub toluen. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez krótki czas i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 1–8 godzin. Po zakończeniu reakcji odsącza się hydrochinon, który powstaje jako produkt uboczny przez redukcję chinonu. Otrzymany produkt o wzorze 9 (6,7 α -dwhalegenometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-on) oczyszcza się przez chromatografię na żelu krzemionkowym i eluowanie odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym takim, jak eter lub benzen.

Po oczyszczeniu związków o wzorze 9 dodaje się do roztworu w dwumetylosulfotlenku świeżo przygotowanego odczynnika Corey'a. (metyliden dwumetylosulfoksoniowy lub $\text{CH}_2 = \text{SO}(\text{CH}_3)_2$). Odczynnik ten stosuje się w około 5-krotnym nadmiarze molarnym, stosunek molarny związku o wzorze 9 do odczynnika Corey'a może wynosić 1 : 1,–5. Mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej 3–24 godzin, a następnie dodaje się wody. Otrzymany produkt 1,2 α -metyleno-6,7-dwhalegenometyleno-20-spiroks-4-en-3-on o wzorze 1a wytrąca się z roztworu i może być oczyszczany konwencjonalnymi metodami.

Należy podkreślić, że drugi proces (schemat 1) może być stosowany do otrzymywania związku o wzorze 1a (patrz schemat 2). Stwierdzono, że ten alternatywny proces jest szczególnie korzystny, gdy wymagane jest otrzymywanie 1,2 α -metyleno-6,7-dwuchlorometyleno-20-spiroks-4-en-3-onu.

W związku o wzorze 4 redukuje się grupę ketonową w położeniu 3 do grupy hydroksylowej (w związek o wzorze 11) za pomocą borowodorku sodowego, wodorku litowo-trójj-III-rzęd. butoksyglinowego lub wodorku glinowolitowego.

Następnie grupę hydroksylową poddaje się acylowaniu w celu ochrony jej w dalszej reakcji. W procesie acylowania stosuje się bezwodnik kwasu octowego w pirydynie do otrzymania pochodnej 3-acetoksyłowej (związek o wzorze 12). Ten ostatni związek poddaje się reakcji z fenilo-trójklorometylo-rtęcią i następuje wprowadzenie grupy 6,7-dwuchlorometylenowej (związek o wzorze 13), po czym usuwa się grupę acylową przez hydrolizę otrzymując związek o wzorze 14.

Odpowiednimi katalizatorami hydrolizy są węglan potasowy lub wodorotlenek sodowy w metanolu. 3-hydroksy steroid poddaje się następnie utlenieniu do pochodnej 3-ketonowej. Otrzymuje się 6,7 α -dwuchlorometyleno-20-spiroks-4-en-3-on o wzorze 8. Związek ten traktuje się dwuchlorodwucyjanobenzochinonem w celu otrzymania 6,7 α -dwuchlorometyleno-20-spiroks-1,4 α -dien-3-onu. Związek ten poddaje się reakcji z metylidem dwumetylosulfoksoniowym i otrzymuje się 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwuchlorometyleno-20-spiroks-4-en-3-on. Pochodne 6,7 α -chlorofluoro-dwufluorometylenowe można również otrzymać za pomocą odpowiedniego reagenta fenilo-trójhalegenometylo-rtęciowego.

Powyższy sposób dotyczy otrzymywania spiroksenonów zawierających proste grupy eterowe w pierścieniu spiroksenowym (to jest R oznacza grupę $-\text{CH}_2-$).

Następujący przykład wyjaśnia bliżej wynalazek.

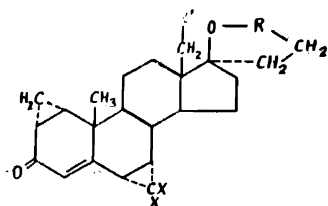
P r z y k ł a d I. 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwufluorometyleno-20-spiroks-4-en-3-on.

Roztwór reagenta Corey'a otrzymuje się przez dodanie 2,20 mg jodku trójmetylosulfoksoniowego do zawiesiny wodorku sodowego (40 mg 55% zawiesiny w oleju mineralnym) w 2 ml dwumetylosulfotlenku. Dodanie wodorku sodowego przeprowadza się w temperaturze pokojowej w strumieniu azotu. Po godzinie mieszanina klaruje się. 100 mg 6,7 α -dwufluorometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-onu rozpuszcza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku, po czym dodaje się do odczynnika Corey'a i pozostawia do przereagowania w ciągu nocy. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się około 20 ml wody. Produkt natychmiast wypada z roztworu. Odsącza się go i przemywa wodą, oraz oczyszcza przez przepuszczenie przez kolumnę wypełnioną w stosunku 100 : 1 żelą krzemionkowym. Kolumnę eluuje się benzenem a następnie 5% eterem w benzenie. Otrzymuje się 77,8 mg 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwufluorometyleno-20-spiroks-4-en-3-onu. Produkt przekrystalizuje się z heksanu, a następnie z eteru i eteru naftowego. Temperatura topnienia wynosi 155–158°C.

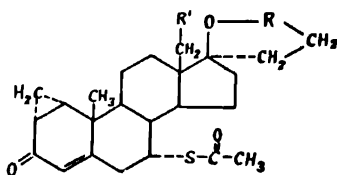
Stosując 6,7 α -chlorofluorometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-on i 6,7 α -dwuchlorometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-on oraz odczynnik Corey'a i postępując jak wyżej otrzymuje się odpowiednio 1,2 α -metyleno-6,7 α -chlorofluorometyleno-20-spiroks-4-en-3-on i 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwuchlorometyleno-20-spiroks-4-en-3-on.

Zastrzeżenie patentowe

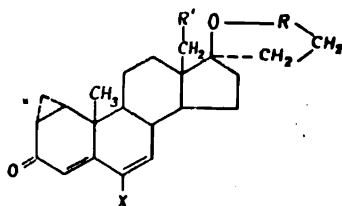
Sposób wytwarzania 3-utlenionych 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwuchalogenometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-on, z n a m i e n n y t y m, że na 6,7 α -dwuchalogenometyleno-20-spiroks-1,4-dien-3-on, działa się związkiem metylidenu dwumetylosulfoksoniowego w celu utworzenia żądanego 1,2 α -metyleno-6,7 α -dwuchalogenometyleno-20-spiroks-4-en-3-onu.



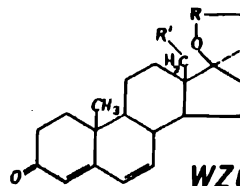
WZÓR 1



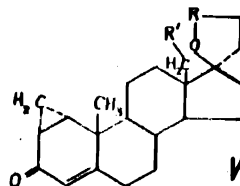
WZÓR 2



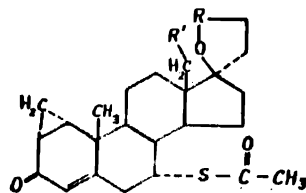
WZÓR 3



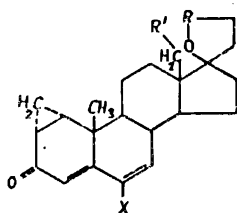
WZÓR 4



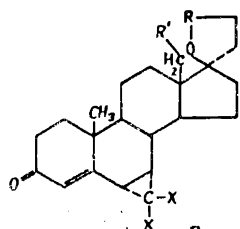
WZÓR 5



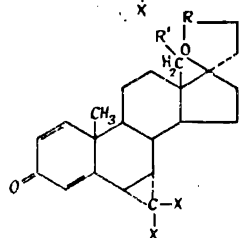
WZÓR 6



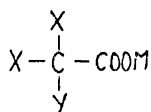
WZÓR 7



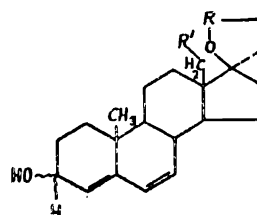
WZÓR 8



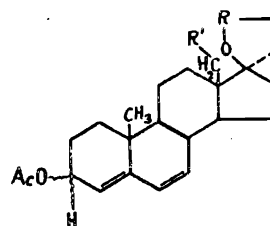
WZÓR 9



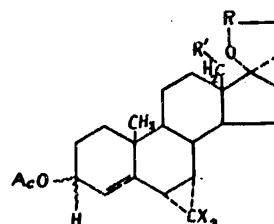
WZÓR 10



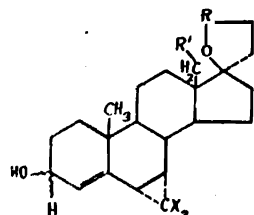
WZÓR 11



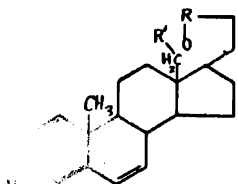
WZÓR 12



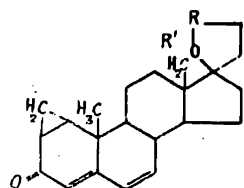
WZÓR 13



WZÓR 14



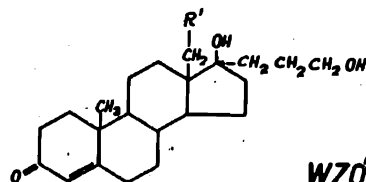
WZÓR 15



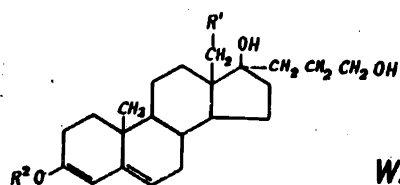
WZÓR 16



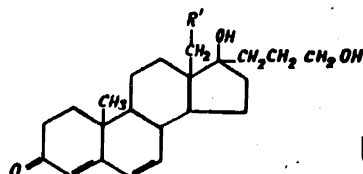
WZÓR 17



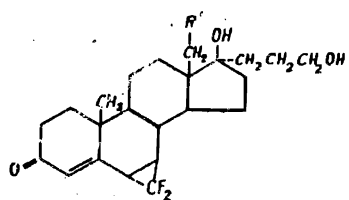
WZÓR 18



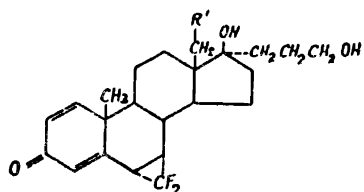
WZÓR 19



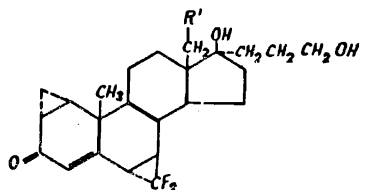
WZÓR 20



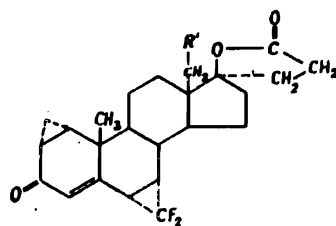
WZÓR 21



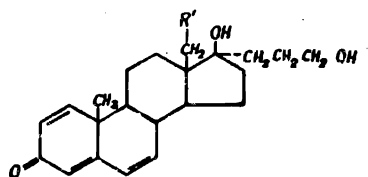
WZÓR 22



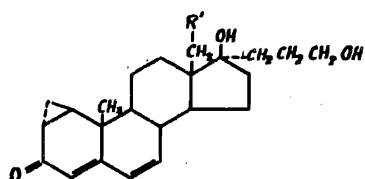
WZÓR 23



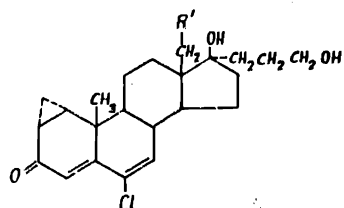
WZÓR 24



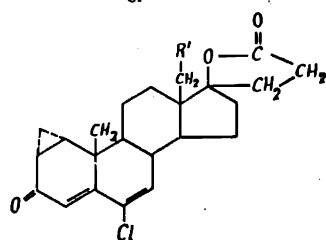
WZÓR 25



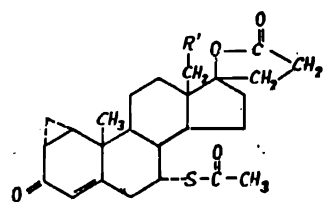
WZÓR 26



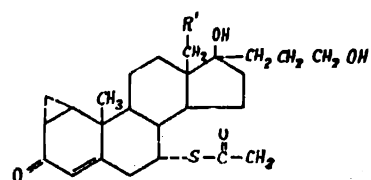
WZÓR 27



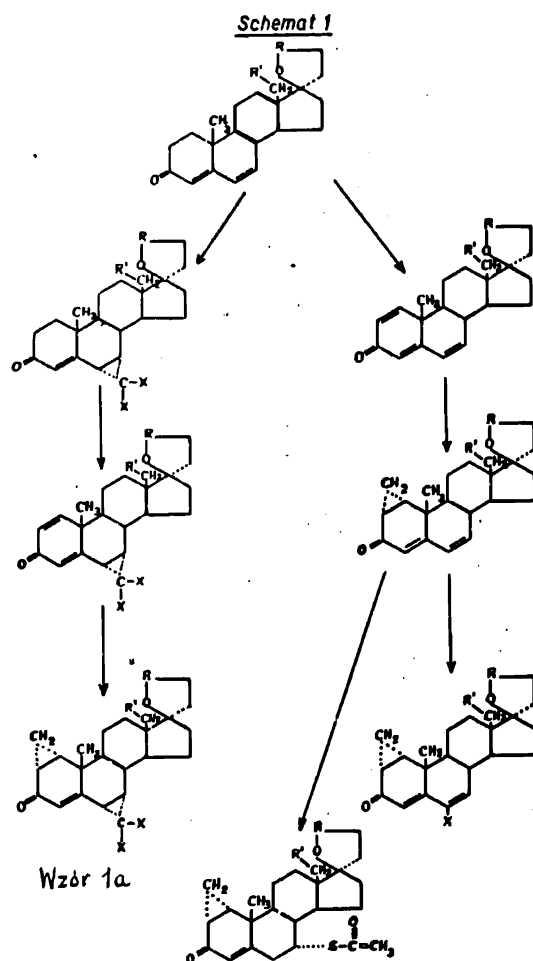
WZÓR 28

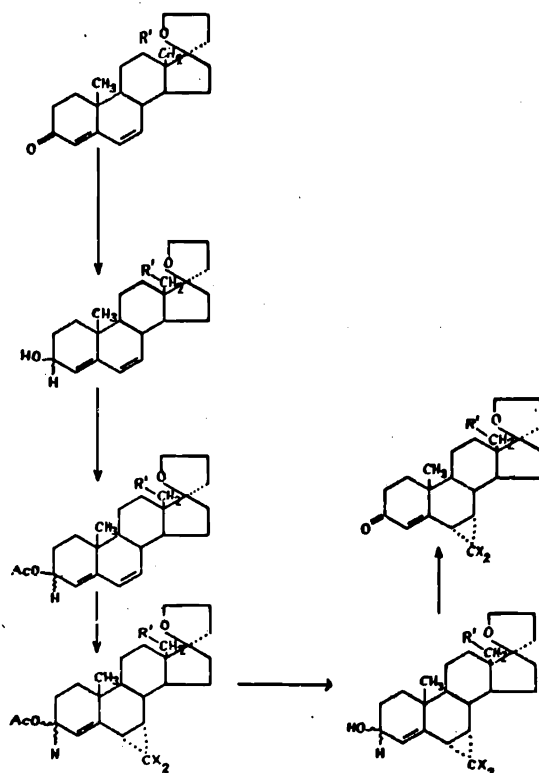
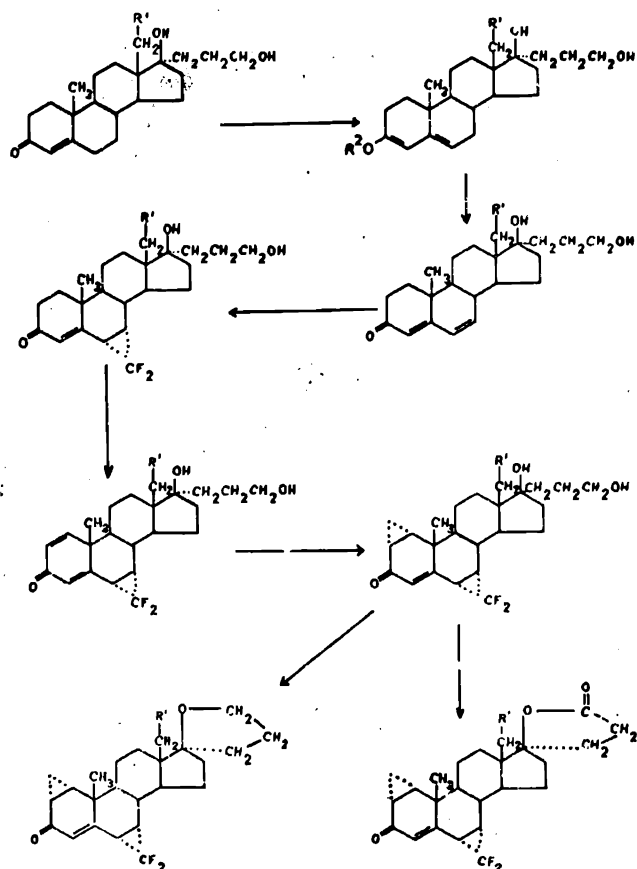
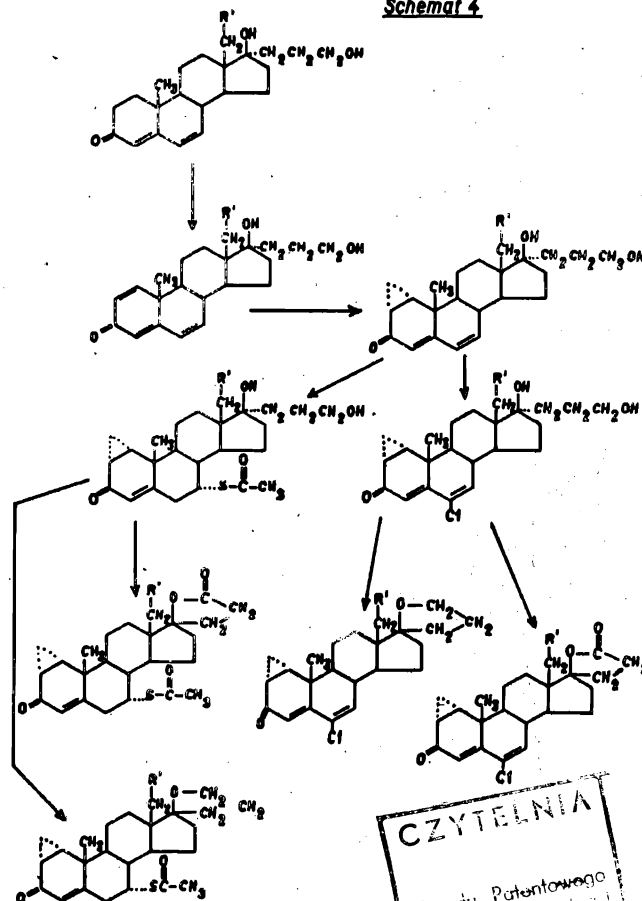


WZÓR 29



WZÓR 30



Schemat 2Schemat 3Schemat 4

CZYTELNIA
Urzędu Patentowego
Polski Związek Inżynierów