

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

72 733

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12o,25/04

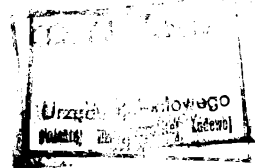
Zgłoszono: 03.07.1970 (P. 141 804)

Pierwszeństwo: 07.07.1969
24.04.1970 Austria

MKP C07c 173/00

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 09.12.1974



Twórcy wynalazku: Geza Schramm, Karl Schlögl
Uprawniony z patentu tymczasowego: Österreichische Stickstoffwerke Aktiengesellschaft,
Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych androstanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych androstanu o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie X—Y oznacza grupę o wzorze 2,3 lub 4, a A oznacza grupę $=C=O$, grupę o wzorze 5, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub aryłowy, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, albo oba symbole R oznaczają razem rodnik etylenowy, lub też A oznacza grupę o wzorze 6 albo 7, przy czym gdy A oznacza grupę $=C=O$, a ugrupowanie X—Y jest nasycone, wówczas pomiędzy atomami węgla w pozycjach 4 i 5 może znajdować się wiązanie podwójne.

W trakcie prac, mających na celu wykorzystanie występujących w przyrodzie alkaloidów sterydowych do wytwarzania na drodze rozkładu aktywnych pod względem farmaceutycznym pochodnych pregnanowych, usiłowano również dokonać rozkładu indolizynowego systemu pierścieniowego alkaloidów szeregu solanidanowego i typu solanidyny lub demisydyny. Rozkład taki musiał być jednak związany z otwarciem pierścienia E i/lub F. Ponieważ było wiadomo, że pierścień F, a zwłaszcza pierścień E indolizydynowego systemu pierścieniowego alkaloidów szeregu solanidanowego jest bardzo trwałe, przeto było korzystnie wprowadzać do pierścienia E zwłaszcza takie grupy funkcjonalne, które ułatwiają ten rozkład.

Z pracy K. Schreibera i C. Horstmann, Chem. Ber. 99 (1966), str. 3183 i następne, wiadomo, że w dającej się uzyskać przez odwodornienie dymisydyny soli $\Delta 22/N$ — imoniowej, przy utlenianiu nadtlutkiem wodoru w alkalicznym środowisku następuje otwarcie pierścienia F w pozycji 22,23 i powstaje kwas (25 s) -3 β -hydroksy-22-keto-22,23-seko-5-solanidan-23-owy. O utlenianiu związków, w których wiązanie podwójne znajduje się w pierścieniu E, a nie w pierścieniu F, brak jest dotychczas danych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że w aminosteroidach nienasyconych w położeniu $\Delta 20,22$, wywodzących się od alkaloidów szeregu solanidanowego, przy utlenianiu nadtlutkiem wodoru zostaje otwarty nie pierścień E w miejscu wiązania podwójnego, lecz pierścień F w pozycji 22,23, przy czym powstaje struktura karboksykwasu zdolnego do wytworzenia laktamu. Równocześnie do pierścienia E, w pozycji 20, zostaje wprowadzona grupa hydroksylowa.

W dalszych próbach otwierania pierścienia E okazało się, że powstające przy tym kwasy sekosolanidanowe hydroksylowane w pozycji 20 są niezwykle trwałe, toteż dla dalszego rozkładu konieczne było dokonanie tego rodzaju zmian konfiguracji pierścienia E, które umożliwiałyby rozkład z równoczesnym otwarciem pierścienia.

Stwierdzono również, że tego rodzaju zmianę struktury pierścienia E osiąga się wtedy, gdy dokona się redukcji ugrupowania laktamowego w pierścieniu E z wytworzeniem trzeciorzędowej aminy, którą można rozkładać różnymi sposobami. Reduktorem są przy tym kompleksowe wodorki glinu. Grupa kwasowa zostaje przy tym przeprowadzona w pierwszorzędową grupę alkoholową. Otrzymuje się wówczas czyste, jednorodne produkty, z prawie teoretyczną wydajnością, co jest zupełnie nieoczekiwane z uwagi na to, że produkty są wynikiem podwójnej redukcji cząsteczek skomplikowanej budowy. Tym samym dokonany został dalszy ważny krok w użytecznej do preparatywnych lub technicznych celów reakcji rozkładu alkaloidów szeregu solanidanowego. Produkty wytworzone sposobem według wynalazku posiadają w pozycji 20 tlenową grupę funkcyjną występującą w wielu cennych pod względem terapeutycznym pochodnych pregnanowych.

Zgodnie z wynalazkiem, nowe pochodne androstanu o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie X-Y i A mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że w roztworze wodnym lub w dobrze rozpuszczalnych w wodzie rozpuszczalnikach organicznych odpornych na działanie nadtlenu wodoru, a zwłaszcza w niższych alkoholach alifatycznych w alkalicznym środowisku w obecności wodnego roztworu alkaliów utlenia się za pomocą nadtlenu wodoru aminosteroidy o ogólnym wzorze 8, w którym X-Y mają wyżej podane znaczenie, zaś A' oznacza grupę o wzorze $=C=O$ lub o wzorze 9 albo 10, w których R' oznacza atom wodoru lub resztę acylową alifatycznego, aralifatycznego lub aromatycznego kwasu karboksylowego, albo sole imoniowe tych aminosteroidów. Następnie z mieszaniny reakcyjnej wytrąca się przez zakwaszenie utworzone kwasy 20-hydroksy-sekosolanidanowe o ogólnym wzorze 11, w którym A' oraz X-Y mają wyżej podane znaczenie, po czym kwasy te poddaje redukcji kompleksowymi wodorkami glinu w obecności obojętnego rozpuszczalnika. Grupy A' oznaczające grupę $=C=O$ przed redukcją przeprowadza się przy tym za pomocą reakcji z niższymi alifatycznymi alkoholami jedno i dwuhydroksylowymi w grupy ketalowe, które po redukcji przeprowadza się ewentualnie przez traktowanie kwasami z powrotem w grupę $=C=O$.

Otrzymane związki o wzorze 1 są uaktywnione w pozycji 20 i dlatego są szczególnie korzystne do stosowania w reakcjach dalszego rozkładu. Z faktu, że przy utlenianiu oprócz rozszczepienia pierścienia następuje również wprowadzenie grupy hydroksylowej do pierścienia E, wynika wyraźnie, że w grę nie wchodzi zwykłe przemieszczenie wiązania podwójnego przed utlenieniem.

Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza metanol i etanol, a jako alkalia korzystnie wodorotlenek sodu lub potasu, zaś reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 0–25°C.

Przy przerobieniu mieszaniny reakcyjnej po utlenianiu, zaleca się przede wszystkim oddestylowywać rozpuszczalnik i po usunięciu przez filtrację lub na drodze ekstrakcji drobnych ilości części nierozpuszczalnych w alkaliach, wytrąca się przez zakwaszenie, zwłaszcza kwasami nieorganicznymi, kwasy C_{20} – hydroksy-solanidanowe o wzorze 11. Otrzymane po przefiltrowaniu kwasy mogą być ewentualnie dodatkowo oczyszczone przez rekryształizację.

Sposobem według wynalazku można prowadzić redukcję bądź to w temperaturze pokojowej, bądź też podwyższonej, lecz nie wyższej od temperatury wrzenia rozpuszczalnika służącego za środowisko reakcyjne. Temperatura wpływa przy tym przyspieszająco na reakcję. Jeżeli jako substrat stosuje się związek o wzorze 1 i posiadający w pozycji 3 acylowaną grupę hydroksy, to w czasie redukcji grupa acylowa zostaje odszczepiona, a grupa hydroksylowa przechodzi w postać wolną. Jako czynniki redukujące, oprócz wodorku litowoglinowego i sodowoglinowego, można stosować przede wszystkim sól sodową dwuwodoro-bis-(2-metoksy-etoksy)-alaniny.

Przy prowadzeniu reakcji zaleca się dodawać powoli roztwór redukowanego związku o wzorze 11 w odpornym na działanie reduktora rozpuszczalniku, do sporządzonego uprzednio roztworu czynnika redukującego w tym samym rozpuszczalniku. Jeżeli reakcja ma w początkowym okresie zbyt burzliwy przebieg, to nadmierne ciepło reakcji winno być odprowadzane za pomocą ochładzania. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są na przykład eter dwuetylowy, dwuoksan, czterowodorofuran lub benzen.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się w zwykły sposób. Z reguły dokonuje się najpierw rozkładu nadmiaru czynnika redukującego przez dodanie wody. Po oddzieleniu wytwarzających się przy tym ewentualnie osadów można otrzymywać alkohol o wzorze 1 przez odparowanie rozpuszczalnika do suchej pozostałości. Produkty są przy tym tak czyste, że w wielu wypadkach rekryształizacja nie jest potrzebna dla dalszych procesów preparatywnych. W celu wytworzenia związku o wzorze 1, w którym A oznacza grupę $=C=O$, jako substraty stosuje się związki o wzorze 11, w którym grupa ketonowa w pozycji 3 jest chroniona przed działaniem reduktora za pomocą przeprowadzenia związku w ketal. Grupę ketalową należy następnie przeprowadzić ponownie w grupę ketonową na przykład przez traktowanie rozcieńczonymi kwasami. Reakcję przemiany grup ketonowych w aldehydoketonowe prowadzi się na przykład za pomocą alkoholi jedno-lub dwuhydroksylowych, w rozpuszczalniku organicznym, na przykład benzenie, w obecności śladów kwasu nadchlorowego. Jednakowoż może

następować wtedy równocześnie proces estyfikacji grupy karboksylowej, przede wszystkim wtedy, gdy jako katalizator stosuje się większe ilości kwasu nadchlorowego.

Substraty o wzorze 8 są nowymi związkami. Korzystny sposób ich otrzymywania polega na tym, że steroidy odpowiadające wzorowi 8, lecz nie posiadające podwójnego wiązania w pozycji 22, takie jak demisydyna lub solanidyna, odwodornia się przez traktowanie solami rtęci, a następnie z powstałej mieszaniny izomerów oddziela przez frakcjonowaną krystalizację z metanolu trudniej rozpuszczalną sól 22/N-imoniową od lepiej rozpuszczalnej soli 16/N-imoniowej. Sól 22/N-imoniowa przekształca się w środowisku alkalicznym w obecności mieszaniny wody i mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, w odpowiednie aminosteroidy, zawierające nienasycone wiązania w pozycji 22, 23. Związki te przez podgrzewanie do temperatury topnienia ulegają przegrupowaniu w związki o wzorze 8, które na bieżąco odsublimumuje się lub oddestylowuje.

Przykład I. Do mieszaniny 4,0 litrów metanolu z 224 ml 30% nadtlenu wodoru i 224 ml 30% wodorotlenku potasowego dodaje się mieszając 37,6 g solanid-5,20 (22)-dieno-3 β -olu. Mieszaninę pozostawia się dla przereagowania w temperaturze pokojowej w ciągu 30 godzin, a następnie oddestylowuje metanol pod obniżonym ciśnieniem. Zateżony w ten sposób roztwór rozcieńcza się 1,25 litra wody, obecne jeszcze produkty o charakterze zasadowym lub kwaśnym usuwa się przez wytrząsanie z chlorkiem metylenu. Z fazy wodnej, po oddestylowaniu pod obniżonym ciśnieniem resztek chlorku metylenu, wytrąca się za pomocą 50% kwasu siarkowego 3 β -hydroksy-androst-5-eno-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-3''-karboksylo]-propylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidon-5' w postaci drobnego osadu. Osad odsącza się, przemywa wodą w celu usunięcia kwasu i suszy. Wydajność wynosi 61,2% od wartości teoretycznej. Po rekrytalizacji z mieszaniny metanolu z wodą otrzymany kwas wykazuje następujące stałe fizyczne: temperatura topnienia: 242°C; $[\alpha]_D^{24} = -64,3^\circ$ (metanol). Roztwór 1,0 g 3 β -hydroksy-androst-5-eno-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-3''-karboksylo]-propylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidonu-5', rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu zadaje się 10 ml 70% benzenowego roztworu soli sodowej dwuwodoro-bis (2-metoksy-etoksy)-alaniny i mieszaninę utrzymuje w ciągu 6 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie przez ostrożne dodawanie wody rozkłada się nadmiar czynnika redukującego, mieszaninę zadaje $MgSO_4$, filtruje, a osad przemywa czterowodorofuranem. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 0,87 g 3 β -hydroksy-androst-5-eno-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-4''-hydroksy]-butylo-4'(R)-metylo 4'-hydroksy-pirolidyny w postaci bezbarwnej, drobno-krystalicznej pozostałości, chromatograficznej prawie jednorodnej. Pozostałość tę przekrytalizowuje się dwukrotnie z octanu etylu, otrzymując 0,58 g, to znaczy 62% teoretycznej ilości, produktu, stanowiącego bezbarwne iglaste kryształy o temperaturze topnienia 142–144°C i $[\alpha]_D^{20} = 39,2^\circ$ (metanol).

Przykład II. Do mieszaniny 3,2 litra metanolu, 180 ml 30% nadtlenu wodoru i 180 ml 25% ługu potasowego dodaje się mieszając 30 g 5 α -solanid-20(22)-en-3 β -olu. Mieszaninę pozostawia się dla przereagowania w temperaturze pokojowej w ciągu 25 godzin, a następnie odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór rozcieńcza się 1 litrem wody i obecne jeszcze substancje o charakterze zasadowym lub obojętnym usuwa przez ekstrakcję chlorkiem metylenu. Po oddestylowaniu pod obniżonym ciśnieniem resztek chlorku metylenu z fazy wodnej, wytrąca się za pomocą 50% kwasu siarkowego 3 β -hydroksy-5- α -androstano-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(3)-metylo-3''-karboksylo]-propylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidon-5' w postaci ziarnistego osadu. Osad ten po odsączeniu i przemyciu wodą do usunięcia śladów kwasu osusza się. Wydajność wynosi 85% wartości teoretycznej.

Po rekrytalizacji z metanolu kwas wykazuje następujące stałe fizyczne: temperatura topnienia: 263°C $[\alpha]_D^{23} = -23,8^\circ$ (metanol).

Roztwór 4,0 g 3 β -hydroksy-5-androstano-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-3''-karboksylo]-propylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidonu-5', rozpuszczonego w 160 ml bezwodnego czterowodorofuranu i 240 ml bezwodnego metanolu wkrapla się powoli do wrzącego roztworu 85 ml 70% benzenowego roztworu soli sodowej dwuwodoro-bis-(2-metoksyetoksy)-alaniny w 200 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę ogrzewa się dalej w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną, nadmiar czynnika redukującego rozkłada przez dodanie 30% ługu sodowego, fazę organiczną oddziela, przemywa wodą, osusza $NaCl$ i na koniec oddestylowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3 β -hydroksy-5- α -androstano-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-4''-hydroksy]-butylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidyny w postaci drobno-krystalicznej pozostałości.

Po rekrytalizacji z octanu etylu otrzymuje się 3,2 g produktu, co stanowi 85% wydajności teoretycznej. Produkt ma postać bezbarwnych iglastych kryształów o temperaturze topnienia 164–167°C i $[\alpha]_D^{22} = 9,9^\circ$ (metanol).

Przykład III. Roztwór 0,8 g wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I 3 β -hydroksy-androst-5-eno-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-3''-karboksylo]-propylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidonu-5' w mieszaninie 36 ml bezwodnego czterowodorofuranu i 24 ml bezwodnego benzenu wkrapla się powoli do wrzącego roztworu 10 ml 70% benzenowego roztworu soli sodowej dwuwodoro-bis-(2-metoksy-etoksy)-alaniny w 20 ml

bezwodnego benzenu. Po dwugodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną postępuje się w dalszym ciągu w sposób opisany w przykładzie II, przy czym uzyskuje się 0,67 g nieczyszczonego produktu, który po rekrytalizacji z octanu etylu daje 0,55 g, to znaczy 73% wydajności teoretycznej czystego 3 β -hydroksy-androst-5-eno-[16 β , 17 β -b]-1'-[2''(S)-metylo-4''-hydroksy]-butylo-4'(R)-metylo-4'-hydroksy-pirolidyny o temperaturze topnienia 145–146°C i $[\alpha]_D^{20} = -40,0^\circ$ (metanol).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych androstanu o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie X–Y oznacza grupę o wzorze 2, 3 lub 4, a A oznacza grupę =C=O lub grupę o wzorze 5, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub aryłowy, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, albo obydwa symbole R oznaczają grupę etylenową albo A oznacza grupę o wzorze 6 lub 7, przy czym w przypadku, gdy A oznacza grupę =C=O, a grupa X–Y jest nasycona, to między atomami węgla w pozycji 4 i 5 występować może wiązanie podwójne, znamienny tym, że zawierające grupę hydroksylową w pozycji 20 kwasy 22, 23-sekosolanidanowe o wzorze 11, w którym ma wyżej podane znaczenie, zaś A' oznacza grupę o wzorze =C=O, lub wzorze 9 albo 10 w których R' oznacza atom wodoru lub grupę acylową alifatycznego, aryloalifatycznego lub aromatycznego kwasu karboksylowego, redukuje się kompleksowymi wodorkami glinu w obecności obojętnego rozpuszczalnika, przy czym grupy =C=O ochrania się przeprowadzając je przed redukcją za pomocą reakcji z alkoholami jedno- i dwuhydroksylowymi w grupy ketalowe, a po dokonaniu redukcji, te grupy ketalowe przeprowadza się ewentualnie przez traktowanie kwasami z powrotem w grupy =C=O.

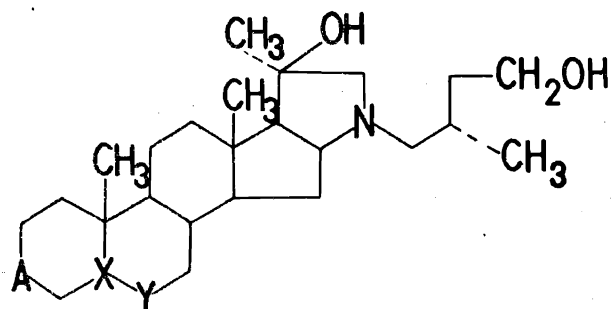
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces redukcji prowadzi się w podwyższonej temperaturze, nie wyższej niż temperatura wrzenia użytego rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że do uprzednio przygotowanego roztworu środka redukującego dodaje się powoli roztwór redukowanego kwasu seko-solanidanowego o wzorze 11, posiadającego w pozycji 20 grupę hydroksylową.

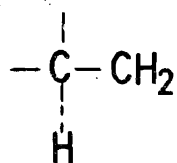
4. Sposób według zastrz. 1–3, znamienny tym, że jako czynnik redukujący stosuje się sól sodową dwuwodoro-bis (2-metoksyetoksy)-alaniny.

5. Sposób według zastrz. 1–4, znamienny tym, że stosowane jako substraty kwasy seko-solanidanowe o wzorze 11, wytwarzane są przez utlenianie nienasyconych w pozycji $\Delta^{20,22}$ aminosteroidów o ogólnym wzorze 8, w którym A' i X–Y mają znaczenie podane w zastrz. 1 lub związków imoniowych tych aminosteroidów, za pomocą nadtlenu wodoru w rozpuszczalniku dobrze rozpuszczalnym w wodzie lub wodnych roztworach alkalicznych i wysoce odpornym na działanie nadtlenu wodoru, takim jak niższy alkohol alifatyczny, w obecności wodnych roztworów alkaliów, a następnie przez wytrącanie ich z mieszaniny reakcyjnej przez zakwaszenie.

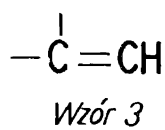
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że reakcję utleniania prowadzi się w temperaturze 0–25°C.



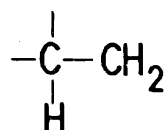
Wzór 1



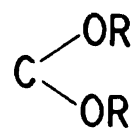
Wzór 2



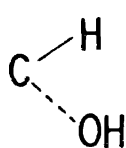
Wzór 3



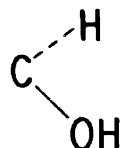
Wzór 4



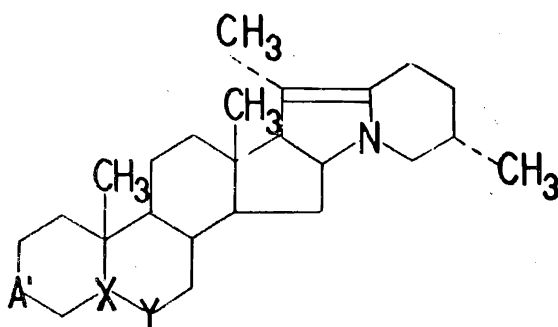
Wzór 5



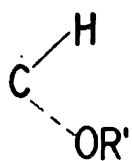
Wzór 6



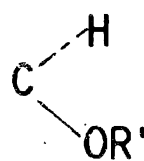
Wzór 7



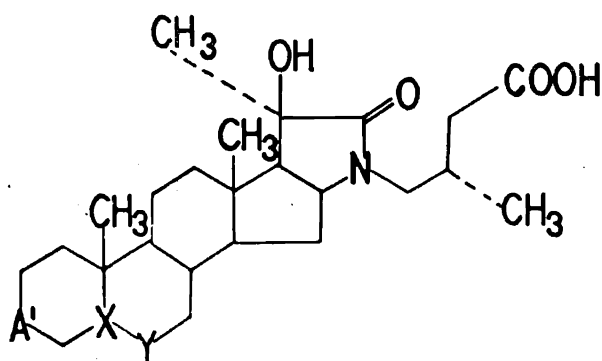
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11