

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

52611

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25/04

Zgłoszono: 09.VI.1964 (P 104 813)

Pierwszeństwo: 12.VI.1963 Stany Zjednoczo-
ne Ameryki

MKP C 07 t 169/00

Opublikowano: 5.I.1967

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: John Fried

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania androsten-4-oli-17 i ich 19-nor pochodnych podstawionych w pozycji 17 chlorowcowanym nienasyconym węglowodorowym łańcuchem bocznym

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania androsten-4-oli-17 i ich 19-nor pochodnych podstawionych w pozycji 17 α -chlorowcowanym nienasyconym węglowodorowym łańcuchem bocznym, zawierającym maksimum 3 atomy węgla oraz 17-estrów i -eterów tych nowych związków.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosowane doustnie i pozajelitowo działają jak aktywne środki progestacyjne. Związki te są przedstawione na rysunku wzorem 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a Z oznacza nienasycony chlorowcowany węglowodorowy łańcuch boczny zawierający 2—3 atomów węgla, taki jest trójfluorowinyłowy, trójfluoropropynyłowy lub chlorowcoetynyłowy taki jak chloro- lub bromoetynyłowy.

Związkami wyjściowymi w sposobie według wynalazku są androsten-4-on-17 i odpowiedni związek 19-nor, mianowicie estren-4-on-17. Pierwszy z nich wytwarza się drogą utleniania 17 β -hydroksy-androstenu-4 na przykład kwasem chromowym w środowisku acetonu. Związki wyjściowe przedstawia wzór 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane.

Sposób według wynalazku polega ogólnie na nukleofilnym przyłączeniu związków metaloorganicznych nienasyconych węglowodorów, jak np. związków Grignarda, do grupy ketonowej w pozycji 17 substratu sterydowego. Reakcję tę prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

2

W wyniku reakcji androsten-4-onu-17 lub 19-nor pochodnej, czyli estren-4-onu-17 z chlorowcoetynem otrzymuje się odpowiedni związek 17 α -chlorowcoetynowy o wzorze 1, w którym Z oznacza rodnik chlorowcoetynowy.

Korzystne jest wytwarzać chlorowcoetyln in situ drogą reakcji 1,2-dwuchloroetyleny (korzystnie w postaci cis) z metylolitem w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Na przykład, 17 α -chloroetynyloandrosten-4-ol-17 wytwarza się przez dodanie roztworu cis-1,2-dwuchloroetyleny w eterze do eterowego roztworu metylolitu w temperaturze 0°C, po czym całość miesza się w atmosferze azotu w ciągu 1—2 godzin, a następnie dodaje substrat sterydowy i miesza uzyskaną mieszaninę w ciągu dalszych kilku godzin.

Reakcję prowadzi się, chociaż niekoniecznie, w atmosferze obojętnego gazu, co wpływa na zmniejszenie reakcji ubocznych.

Podstawnik trójfluorowinyłowy wprowadza się drogą reakcji substratu sterydowego z bromkiem trójfluorowinyłomagnezowym. Na przykład 17 α -trójfluorowinylo-estren-4-ol-17 wytwarza się drogą reakcji estren-4-onu-17 z bromkiem trójfluorowinyłomagnezowym w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego w temperaturze otoczenia.

Związki 17 α -trójfluoropropynyłowe wytwarza się według wynalazku drogą reakcji odpowiedniego związku posiadającego w pozycji 17 grupę ketono-

wą z trójfliuoropropynem uprzednio potraktowanym bromkiem etylomagnezowym. Na przykład 17 α -trójfliuoropropynyloandrosten-4-ol-17 wytwarza się drogą reakcji androsten-4-onu-17 z produktem

reakcji trójfliuoropropynu z bromkiem etylomagnezowym w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Związki o wzorze 1 można następnie przeprowadzać w estry lub etery.

17-estry wytwarza się drogą reakcji substratu sterydowego z czynnikiem acylującym na przykład bezwodnikiem lub halogenkiem kwasu alkanokarboksylowego, w obecności czynnika zasadowego, korzystnie trzeciorzędowej aminy, np. pirydyny. Ponieważ grupa wodorotlenowa jest zahamowana przestrzennie trzeciorzędową grupą wodorotlenową, estryfikacja następuje z pewnymi trudnościami i wymaga zwykle bardziej ostrych warunków niż w przypadku zwykłych grup hydroksylowych. Korzystnie jest prowadzić reakcję w łaźni parowej w ciągu co najmniej 5 godzin.

17-etery wytwarza się na przykład drogą reakcji odpowiedniego związku posiadającego w położeniu 17 β grupę hydroksylową z halogenkiem alkilowym i tlenkiem srebra w rozpuszczalniku takim jak dwuetyloformamid. Odpowiednimi halogenkami alkilowymi są tu jodek metylu, jodek etylu, jodek n-propylu, jodek n-butyli itp. Mogą one być również wytwarzane drogą reakcji sterydu z siarczanem lub halogenkiem alkilowym w środowisku alkalicznym. Na przykład związek posiadający w położeniu 17 β grupę hydroksylową poddaje się reakcji z siarczanem dwuetylowym w wodnym środowisku alkalicznym, otrzymując związek metoksyłowy, bądź też 17 β -hydroksysteryd poddaje się reakcji z halogenkiem takim jak chlorek benzylu, w obecności wodoroku metalu alkalicznego takiego jak wodorek sodowy w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak aromatyczny węglowodór, szczególnie benzen lub toluen, otrzymując eter 17-benzylotoksyłowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są środkami progestacyjnymi i mają zastosowanie w leczeniu różnych dolegliwości ludzkich wymagających terapii hormonami progestacyjnymi. Środki te można stosować bądź same, bądź w połączeniu z nośnikiem farmaceutycznym, którego dobór zależy od właściwości aktywnego związku i wymogów farmaceutycznych. Na ogół związek podaje się w dawkach podobnych wielkością do dawek innych środków progestacyjnych, takich jak noretisteron w postaci tabletek, proszków, kapsułek, eliksirów lub syropów, szczególnie odpowiednich przy stosowaniu doustnym. Dla zastosowania pozajelitowego stosuje się ciekłe rozcieńczalniki w warunkach sterylnych.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie 17 α -chloroetynyloestren-4-olu-17.

Do 6 ml 1,4 N roztworu metylolitu (wytworzonego przez wprowadzenie litu do jodku metylu w suchym roztworze eterowym w atmosferze azotu w temperaturze około 10°C (w 50 ml eteru wysuszonego nad sodem dodaje się roztwór 3,4 g (2,64 ml) cis-1,2-dwuchloroetyleny w 10 ml eteru wysuszo-

nego nad sodem w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 0°C. Mieszaninę reakcyjną w atmosferze azotu miesza się w ciągu dalszych 2 godzin, po czym w ciągu 20 minut wprowadza się 100 mg estren-4-onu-17 w 10 ml eteru wysuszonego nad sodem. Całość miesza się w ciągu około 15 godzin, a następnie wlewa do lodowatej wody, odsącza i ekstrahuje osad eterem. Ekstrakty wymywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i usuwa rozpuszczalnik. Po chromatografii osadu na zasadowym tlenku glinowym drogą działania eterem naftowym i eluowania mieszaninami eteru naftowego z eterem, otrzymuje się żądany produkt.

W ten sam sposób wytwarza się 17 α -bromoetynyloestren-4-ol-17; 17 α -chloroetynyloandrosten-4-ol-17 i 17 α -bromoetynyloandrosten-4-ol-17, stosując odpowiedni związek posiadający w pozycji 17 grupę ketonową i zastępując 1,2-dwuchloroetylen odpowiednim związkiem dwubromowym. Reakcje prowadzi się drogą mieszania reagentów w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w eterze, w temperaturze 5–10°C w ciągu 10–20 godzin.

Przykład II. Wytwarzanie 17 α -trójfliuorowinyloestren-4-olu-17.

Wytwarza się roztwór 1 g estren-4-onu-17 w 10 ml benzenu zawierającego równą ilość eteru przez wprowadzenie sterydu do 15 ml benzenu, oddestylowanie 5 ml rozpuszczalnika, ochłodzenie mieszaniny i dodanie eteru. Następnie dodaje się 10 ml roztworu czterowodorofuranowego zawierającego 0,1 ml bromku trójfliuorowinylo-magnezowego i miesza się całość w ciągu około 16 godzin w temperaturze 20–30°C. Po rozcieńczeniu mieszaniny wodą i ekstrahowaniu eterem wymywa się połączone ekstrakty wodą, aż do uzyskania słabo zasadowych płuczek, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odsącza, a rozpuszczalnik usuwa. Osad chromatografuje się na zasadowym tlenku glinowym drogą działania eterem naftowym i eluowania mieszaninami eteru naftowego z eterem, otrzymując żądany produkt.

W podobny sposób wytwarza się 17 α -trójfliuorowinyloandrosten-4-ol-17, stosując androsten-4-on-17 jako substancję wyjściową. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego w temperaturze 15–40°C w ciągu 8–20 godzin.

Przykład III. Wytwarzanie 17 α -trójfliuoropropynyloestren-4-olu-17.

Okrągłodenną kolbę trójszyjną o pojemności 50 cm³ wyposaża się w acetonowy skraplacz z suchym lodem, wkraplacz i mieszadło magnetyczne. Po wprowadzeniu 210 mg magnezu oczyszcza się całość azotem i suszy płomieniem. Do magnezu dodaje się 5 ml suchego eteru, a następnie w ciągu 15 minut wkrapla się, mieszając, 1 ml bromku etylu w 5 ml eteru. Po przereagowaniu całej ilości magnezu, wdestylowuje się 5 ml trójfliuoropropynu (wytworzonego drogą reakcji kwasu propiolowego z czterofluorkiem siarki) i skrapla w skraplaczu w ciągu 1 godziny. Po ogrzaniu się mieszaniny do temperatury pokojowej oddestylowuje się nadmiar gazowego trójfliuoropropynu i dodaje się roztwór

500 mg wysuszonego drogą azeotropowej destylacji z benzenu estren-4-onu-17 w 5 ml benzenu i 5 ml suchego eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się wody i ekstrahuje mieszaninę eterem. Ekstrakty wymywa się wodą, aż do uzyskania słabo zasadowych płuczek, suszy nad siarczanem sodowym i stęża w próżni. Osad chromatografuje się na 20 g zasadowego tlenku glinowego drogą działania eterem naftowym i eluowania mieszaniną 8 części eteru naftowego i 2 części eteru, otrzymując żądany produkt.

W podobny sposób wytwarza się 17 α -trójfluoropropynyloandrosten-4-ol-17 z androsten-4. onu-17. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego w temperaturze 15–40° C w ciągu 8–20 godzin.

Przykład IV. Wytwarzanie eterów. Mieszaniną 500 mg 17 α -chloroetynyloestren-4-olu-17, 10 ml dwumetyloformamidu, 20 ml jodku etylu i 1,5 grama tlenku srebra miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 dni, po każdym dniu dodając dalsze 0,5 g tlenku srebra. Po 4 dniach dodaje się 100 ml chloroformu, miesza się całość w ciągu 1 godziny i odsacza. Przesącz odparowuje się do stanu suchego, a pozostały olej chromatografuje się nad wymytym kwasem tlenkiem glinowym i eluuje mieszaninami eteru z eterem naftowym, otrzymując 17 α -chloroetynylo-17-metoksyestren-4.

W ten sam sposób wytwarza się wiele eterów związków wytworzonych zgodnie z przykładami I, II i III, na przykład etery 17 β -metoksy-, etoksy-, cyklopentyloksy-, benzyloksy-, acetyloksy i cykloheksyloksy.

Przykład V. Wytwarzanie estrów. 100 mg 17 α -bromoetynyloestren-4-olu-17 ogrzewa się przez noc z 1 ml bezwodnika octowego i 1,2 ml pirydyny

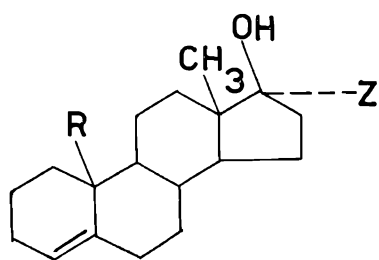
w łaźni parowej, po czym wlewa się mieszaninę do lodu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt wymywa się wodą i stęża, a po chromatografowaniu go nad wymytym kwasem tlenkiem glinowym i eluowaniu mieszaninami eteru naftowego z eterem otrzymuje się 17-acetoksy-17 α -bromoetynyloestren-4-ol-17.

Estry można również wytwarzać z zastosowaniem halogenków kwasowych. Na przykład, 100 mg 17 α -trójfluoropropynyloestren-4-olu-17 ogrzewa się przez noc z 1 ml chlorku kaproilu i 1,2 ml pirydyny w łaźni parowej, po czym wlewa się mieszaninę do lodu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt wymywa się wodą i stęża, a po chromatografowaniu go nad wymytym kwasem tlenkiem glinowym i eluowaniu mieszaninami eteru naftowego z eterem, otrzymuje się 17-kaproiloksy-17 α -trójfluoropropynyloestren-4.

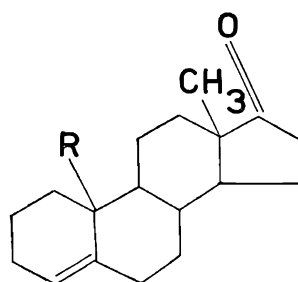
Według opisanych wyżej sposobów wytwarza się szereg estrów związków wytworzonych zgodnie z przykładami I, II, III, na przykład octany, propioniany, butyrany i benzoesany.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania androsten-4-oli-17, i ich 19-nor pochodnych podstawionych w pozycji 17 α -chlorowcowanym nienasyconym węglowodorowym łańcuchem bocznym o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a Z oznacza rodnik chlorowcoetylowy, trójfluoropropynyłowy lub trójfluorowinyłowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z chlorowcoetynem, albo z produktem reakcji trójfluoropropynu z bromkiem etylomagnezowym, albo z bromkiem trójfluorowinyłomagnezowym.



WZÓR 1



WZÓR 2