

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69487

Patent dodatkowy
do patentu

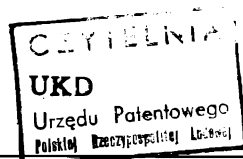
Kl. 12o,25/05

Zgłoszono: 30.III.1968 (P 126 137)

Pierwszeństwo: 31.III.1967 Niemiecka Republika
Federalna

MKP C07c 169/34

Opublikowano: 30.XI.1973



Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Niemiecka,
Republika Federalna i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych 17-hydroksy- lub 17-acyloksy-6 β , 7 β -epoksy- 1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 17-hydroksy- lub 17-acyloksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionów.

„Acył” oznacza tu rodnik kwasowy pochodzący od kwasów stosowanych zwykle w chemii steroidów do estryfikacji. Do kwasów tych należą te kwasy karboksylowe, które zawierają do 15 atomów węgla w cząsteczce. Kwasy te mogą być także nienasycone, o budowie rozgałęzionej, wielozasadowe lub mogą zawierać podstawniki na przykład takie jak: grupy wodorotlenowe, aminowe, ketonowe lub atomy chlorowców. Odpowiednie są także kwasy cykloalifatyczne, aromatyczne, aromatyczno-alifatyczne lub heterocykliczne, które również mogą zawierać wymienione wyżej podstawniki. Jako najodpowiedniejsze kwasy nadające się do wprowadzania rodnika acylowego do steroidu należy wymienić kwas octowy, propiniowy, kapronowy, enantowy, n-undecylowy, oleinowy, trójmetylooctowy, chlorowcooctowy, dwuchlorooctowy; cyklopentylpropinowy, fenylpropiniowy, fenoksyoctowy, dwualkiloaminiooctowy, piperidynoocowy, bursztynowy, benzeosowy. W celu otrzymania substancji rozpuszczalnych w wodzie stosuje się głównie kwasy nieorganiczne, na przykład kwas siarkowy i fosforowy.

Nowe 6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-steroidy wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Odnaczają się one nadzwyczaj silnym działaniem właściwym gestagenom, zwłaszcza po podaniu doustnym. Szczególną

2

zaletą tych związków stanowi to, że nie wykazują one praktycznie żadnego ubocznego działania antyandrogenowego. Stwierdzono niespodziewanie, że te nowe gestageny w ogóle nie hamują jajczkowania nawet wówczas, gdy stosuje się je w wysokich dawkach.

Z danych liczbowych zawartych w tablicy wynika wyższość nowych związków otrzymanych sposobem według wynalazku nad dotychczas stosowanymi preparatami. Tablica zawiera dane dotyczące nowego 17-acetoksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu (I). Jako substancja porównawcza służy znany gestagen 6-chloro-17-acetoksy-4,6-pregnadien-3,20-dion (II).

Działanie gestagenowe badano za pomocą zwykłego testu Clauberg'a. Jako wartość progową określono całkowitą dawkę powodującą przekształcenie Endometrium co najmniej u dwóch spośród trzech badanych królików. Hamowanie jajczkowania określono przez zbadanie jajowodów.

W celu zbadania ubocznego działania antyandrogenowego podawano codziennie w ciągu 7 dni per os (p.o.) substancję testową wykastrowanym szczurom-samcom. Zwierzęta otrzymywały w tym czasie podskórnie po 0,1 mg propionianu testosteronu dziennie. 8-go dnia zwierzęta zabito i zważono ich gruczoły płciowe. Określono procentowo działanie hamujące rozwój pęcherzyków nasiennych (p.n.) i gruczołu krokowego (g.k.) spowodowane przez substancję testową.

Tablica

Substancja	Test Clauberg'a p.o. Wartość progowa (mg)	Hamowanie jajczkowania p.o.		Test antyandrogenowy		
		dawka (mg)	Hamowanie %	dawka (mg)	Hamowanie (%)	
					p.n.	g.k.
I	0,001	10,0	0	10,0	30	3
				3,0	0	0
				1,0	0	0
II	0,03	1,0—3,0	50	3,0	44	45
				1,0	18	15
				0,3	0	0

Związki będące przedmiotem sposobu według wynalazku i wykazujące biologicznie czynne działanie, stosuje się głównie do leczenia zaburzeń ginekologicznych takich jak: pierwotny i wtórny długotrwały Amenorrhoe, zaburzenia cyklu miesięcznego spowodowane niedostateczną działalnością ciała żółtego, Endometriose, Uterushypoplusia, dolegliwości przedmiesiączkowe i Mastopathia.

Dozowanie zależy od stopnia ciężkości danego przypadku chorobowego. Wykłe podaje się 5—100 mg dziennie. Preparaty lecznicze produkuje się w zwykły sposób mieszając substancje biologicznie czynne z odpowiednimi dodatkami, nośnikami i substancjami smakowymi. Do zażywania doustnego wchodzi w grę zwłaszcza tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, zawiesiny lub roztwory.

Sposobem według wynalazku 17-hydroksy- lub 17-acyloksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-diony wytwarza się, jeżeli na 6 β -hydroksy- lub 6 β acyloksy-7 α chlorowcosteroidy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową, X oznacza atom chloru lub bromu, a Ac — grupę acylową działa się zasadami w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w stosunku do reagentów i ewentualnie estryfikuje się wolną grupę wodorotlenową znajdującą się w pozycji 17.

Dodanie zasady powoduje zamknięcie pierścienia oksiranowego w pozycji 6,7-steroidu.

Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim rozpuszczalniki mieszające się z wodą, takie jak metanol, etanol, aceton, czterowodorofuran, dwumetylosulfotlenek lub mieszaniny tych rozpuszczalników na przykład mieszaninę etanolu z acetonem.

Jako zasady stosuje się węglany i kwaśne węglany metali alkalicznych, jak na przykład węglan potasowy i kwaśny węglan sodowy, wodorotlenki metali alkalicznych, jak na przykład wodorotlenek potasu i wodorotlenek sodu, alkoholany metali alkalicznych, jak na przykład trzeciorzędowy butylan potasowy i inne.

Zależnie od mocy zastosowanej zasady i od temperatury otrzymuje się w wyniku reakcji mniejszą lub większą ilość produktu zmydlenia. Dobierając odpowiednio warunki reakcji można otrzymać wolne lub zestryfikowane 17 α -hydroksysteroidy. Stosując na przykład węglan potasowy w etanolu i acetonie i prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej otrzymuje się 6 β , 7 β -epoksyd steroidu za-

wierający niezmienioną grupę acyloksy w pozycji 17 α . Stosując te same składniki reakcji i prowadząc ją na gorąco otrzymuje się po 20 godzinach epoksyd, w którym grupa 17-acyloksy ulega znacznemu zmydleniu. Jeżeli jako zasadę użyć wodorotlenek potasowy, wówczas już po krótkim czasie reakcji w temperaturze pokojowej tworzy się 6 β , 7 β -epoksyd z wolną grupą wodorotlenową w pozycji 17 α .

Chcąc powtórnie zestryfikować lub zacylować grupę wodorotlenową w pozycji 17 steroidu, należy w tym celu zastosować reaktywną pochodną kwasu w obecności związków o odczynie zasadowym. Reakcję tę przeprowadza się korzystnie na gorąco za pomocą bezwodnika lub chlorku kwasowego i w obecności pirydyny.

6 β -hydroksy- lub 6 β -acyloksy-7 α -chlorowcosteroidy stosowane jako substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku nie były dotychczas opisane w literaturze. Można je otrzymać z odpowiednich nienasyconych steroidów.

I tak na przykład przez reakcję między 17-acyloksy-1 α , 2 α -metyleno-4,6-pregnadien-3,20-dionem, N-bromo- lub N-chloroimidem kwasu bursztynowego i wodą w obecności kwasu nadchlorowego w dioksanie można otrzymać następujące 6 β -hydroksy-7 α -chlorowcosteroidy:

7 α -bromo- 6 β -hydroksy-17-acetoksy- 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 185—185,5°C.

7 α -bromo-6 β -hydroksy-17-heksanoiloksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, w postaci oleju.

7 α -chloro-6 β -hydroksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 239—239,5°C.

Przez reakcję między 17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4,6-pregnadien-3,20-dionem a N-bromo- lub N-chloroimidem kwasu bursztynowego i odpowiednim kwasem karboksylowym w czterowodorofuranie nasyconym chlorowodorem otrzymuje się na przykład: z kwasem octowym:

7 α -bromo-6 β , 17-dwuacetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 194—195°C,

7 α -chloro-6 β , 17-dwuacetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 237—238°C,

z kwasem mrówkowym:

7 α -bromo-6 β -formyloksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 217—218,5°C,

7 α -chloro-6 β -formyloksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dion, o temperaturze topnienia 247—248°C.

Przykład I. 10,0 g 7 α -bromo-6 β -hydroksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszcza się w 200 ml etanolu i 100 ml acetonu. Następnie dodaje się roztwór 10 g węglanu potasowego w 25 ml wody i miesza w ciągu 48 godzin w temperaturze 25°C. Ciecz poreakcyjną wylewa się do wody, a wytrącony osad odfiltrowuje pod próżnią, przemywa, suszy, przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i heksanu. Otrzymuje się 7,15 g 17-acetoksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 244—245°C. UF: ϵ_{240} = 15 800.

Taki sam 6 β , 7 β -epoksyd otrzymuje się w podobny sposób z 7 α -bromo-6 β , 17-dwuacetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20 dionu oraz z 7 α -bromo-6 β -formyloksy-17 acetoksymetanolu. Następnie dodaje się roztwór 600 mg węglanu potasowego w 3 ml wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin. Ciecz poreakcyjną wylewa się do wody, a wytrącony osad odfiltrowuje pod próżnią, dodaje chlorek metylenu, przemywa wodą, suszy i zagęszcza pod próżnią. Po wykonaniu chromatografii na żelu krzemionkowym osad przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego i otrzymuje 650 mg 17-acetoksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 240—242°C.

UF: ϵ_{240} = 15 000.

Taki sam 6 β , 7 β -epoksyd otrzymuje się w podobny sposób z 7 α -chloro-6 β , 17-dwuacetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu oraz z 7-chloro-6 β -formyloksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu.

Przykład II. 3,0 g 7 α -bromo-6 β -hydroksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszcza się w 60 ml etanolu. Następnie dodaje się roztwór 1,5 g węglanu potasowego w 7,5 ml wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 24 godzin. Ciecz poreakcyjną wylewa się do wody, a wytrącony osad odfiltrowuje pod próżnią, przemywa, suszy i prze-

krystalizowuje z mieszaniny acetonu i heksanu. Otrzymuje się 1,56 g 17-hydroksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 280—283°C.

UF: ϵ_{240} = 15 100.

Przykład III. 500 mg 7 α -bromo-6 β -hydroksy-17-acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszcza się w 10 ml etanolu i 5 ml acetonu. Następnie dodaje się 2,5 ml 20 procentowego ługu potasowego i miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Ciecz poreakcyjną wlewa się do wody, a wytrącony osad odfiltrowuje pod próżnią, przemywa sodą, suszy pod próżnią i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i heksanu. Otrzymuje się 297 mg 17 hydroksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 279—281°C.

Przykład IV. 1,0 g 7 α -bromo-6 β -hydroksy-17-heksanoiloksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu przekształca się w warunkach podanych w przykładzie I na surowy produkt. Produkt ten chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Mieszaniną acetonu i pentanu w ilości 9—11 procent w stosunku do ilości produktu wymywa się 550 mg 17-heksanoiloksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu w postaci gęstego oleju. UF: ϵ_{240} = 15 400. Olej ten krzepnie po pewnym czasie na krystaliczną masę topniejącą w temperaturze 129—130°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 17-hydroksy-lub 17-acyloksy-6 β , 7 β -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionów, **znamienny tym**, że na 6 β -hydroksy-lub 6 β -acyloksy-7 α -chlorowcosteroidy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową, X oznacza atom chloru lub bromu, a Ac — grupę acylową, w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w stosunku do reagentów, działa się zasadami i ewentualnie estryfikuje wolną grupę wodorotlenową znajdującą się w pozycji 17.

Errata

Wiersz	łam	jest	powinno być
21	1	dwualkiloaminioac-	dwualkiloaminoc-
2	4 (tablica)	Test antyandrogenowy	Test antynoandrogenowy p.o.
63	3	węglan postasowy	węglan potasowy
20	5	-6 β -formyloksy-17 acetoksymetanolu.	-6 β -formyloksy-17 acetoksy-1 α , 2 α -metyleno-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszcza się w 24 ml metanolu.

