



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.04.1971 (P. 152213)

Pierwszeństwo: 04.09.1970 dla zastrz. 2

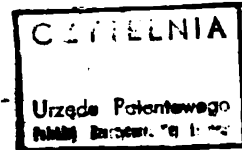
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1976

MKP C07c 169/00

Int. Cl.² C07J 9/00



Twórcy wynalazku: Imre Bacso, Robert V. Coombs, Eugene E. Galantay
Dietmar A. Habeck

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania związków gona-4, 9-dienowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków gona-4, 9-dienowych o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, etylową lub n-propylową.

Znany sposób wytwarzania związku o wzorze 1 opisany jest w belgijskim opisie patentowym nr 742 137 (przykład VI d). Postępując jednak według tego znanego sposobu otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci olejowej. Produkt krystaliczny można z tego oleju otrzymać dopiero po czasochłonnym i skomplikowanym oczyszczaniu. W sposobie według wynalazku stosuje się substancje wyjściowe, które nie zawierają grup wymagających chronienia przed reakcją z kompleksowymi wodorokami metali. Zbędna jest wobec tego reakcja odszczepiania grup ochronnych, prowadząca do wytwarzania dużych ilości produktów ubocznych. Także utlenianie w ostatnim stopniu w sposobie według wynalazku prowadzi się w wyjątkowo łagodnych warunkach, co również sprawia, że zanieczyszczenia prawie w ogóle nie powstają.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się więc od razu krystaliczny produkt o wysokim stopniu czystości, co ma ogromne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1 przeprowadzając związki o wzorze 3, w którym R posiada powyżej podane znaczenie, R₁ i R₂ są jednakowe lub różne i oznaczają grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo R₁ i R₂ ra-

2

zem z atomem azotu tworzą grupę pirolidynową, piperidynową lub homopiperidynową, R₃ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, X⁻ oznacza anion kwasu mineralnego z wyjątkiem jonu fluorowego, anion kwasu alkilosulfonowego lub anion aromatycznego kwasu sulfonowego, a linia falista w położeniu 3 oznacza, że grupa 3-hydroksylowa może znajdować się zarówno w położeniu α — jak też w położeniu β — za pomocą źródła jonów wodorokowych, składającego się z związków o wzorze 6, w którym M oznacza atom glinu, galu lub boru, Y⁺ oznacza jon metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych, a W₁, W₂ i W₃ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową, alkoksyłową lub alkoksyalkoksyłową, przy czym rodniki alkilowe lub alkilenowe zawierają do 6 atomów węgla lub z związków o wzorze 7, w którym M posiada wyżej podane znaczenie, a W₄ i W₅ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, w środowisku organicznym, nie wpływającym szkodliwie na przebieg reakcji, w związki o wzorze 2, w którym R i linia falista w położeniu 3 posiadają wyżej podane znaczenie i następnie grupę 3-hydroksylową tych związków utlenia do grupy ketonowej.

Jako źródło jonów wodorokowych w sposobie według wynalazku stosuje się zwłaszcza wodorek litowo-glinowy, borowodorek litowy, wodorek litowo-galowy, wodorek magnezowo-glinowy, wodorek litowo-dwuizobutylometyloglinowy, wodorek li-

towo-trójetoksyglinowy, wodorek dwuetyloglinowy, boroetan i sól sodową wodorku dwumetoksyetoksy-glinowego, zwłaszcza jednak wodorek litowo-glinowy. Korzystnie stosuje się środowisko aprotyczne, które może składać się na przykład z cyklicznych lub acyklicznych eterów, zwłaszcza eteru etylowego, tetrahydrofuranu lub dioksanu i aromatycznych rozpuszczalników zwłaszcza benzenu, toluenu lub pirydyny lub mieszanin tych rozpuszczalników, zwłaszcza jednak z pirydyny lub tetrahydrofuranu lub ich mieszanin. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze od -40°C do $+80^{\circ}\text{C}$, zwłaszcza 10°C — 50°C . Działając na związki o wzorze 3, źródłem jonów wodorkowych korzystne jest wykluczenie z mieszaniny reakcyjnej wszelkiej wilgoci.

Utlenianie według wynalazku grupy 3-hydroksylowej związków o wzorze 2 do grupy ketonowej można prowadzić korzystnie, stosując środki utleniające stosowane zwykle do utleniania drugorzędowej grupy hydroksylowej, związanej alilowo, do grupy ketonowej. Odpowiednimi środkami utleniającymi okazały się chinony, jak p-benzochinon, chloranil lub 2,3-dwucyjano-5, 6-dwuchlorobenzo-chinon i aktywowany dwutlenek manganu. Utlenianie prowadzi się korzystnie w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w cyklicznym eterze, takim jak dioksan lub w trzeciorzędowym alkoholu, takim jak trzeciorzędowy butanol, w temperaturze 10°C — 50°C , zwłaszcza 20°C — 30°C .

Tak wytworzone związki o wzorze 1, można wyodrębnić i oczyścić w znany sposób. Związki pośrednie o wzorze 2 można również wyodrębnić i oczyścić w znany sposób.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie związków o wzorze 1 z dobrą wydajnością i o wysokim stopniu czystości.

Stosowane jako produkty wyjściowe w sposobie według wynalazku związki o wzorze 3 wytwarza się, poddając czwartorzędowemu związkowi o wzorze 4, w którym R , R_1 , R_2 i linia falista w położeniu 3, posiadają wyżej podane znaczenie, drogą reakcji z związkami o wzorze R_3-X , w którym R_3 i X posiadają wyżej podane znaczenie.

Reakcję związków o wzorze 4 z związkami o wzorze R_3-X można korzystnie prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w acetonie. Temperatura reakcji nie odgrywa zasadniczego znaczenia, jednak korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze od -20°C do $+30^{\circ}\text{C}$, na przykład 0°C — 30°C .

Związki o wzorze 4 można wytworzyć poddając reakcji związki o wzorze 5, w którym R i linia falista posiadają wyżej podane znaczenie, z związkami o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie.

Reakcję związków o wzorze 5 z związkami o wzorze 8 prowadzi się w warunkach zwykle stosowanych dla reakcji Mannicha. Korzystnie prowadzi się tę reakcję w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w cyklicznym eterze, takim, jak tetrahydrofuran lub dioksan w obecności jonów miedzi, które wytwarza się na przykład przez dodanie chlorku miedzi i niewielkiej ilości słabego kwasu, na przykład kwasu octowego. Temperatura

reakcji powinna wynosić 10°C — 80°C , zwłaszcza 40°C — 70°C .

Związki stosowane jako produkty wyjściowe o wzorach 5, 6, 7, R_3-X i 8 albo są znane, albo też można je wytworzyć w znany sposób. Tak na przykład można 17 α -etynyloestra-5 (10) -en-17 β -ol-3-on przeprowadzić w 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-17 β -on-3-on działaniem bromowanego bromowodorku pirydyniowego i wytworzyć z tego związku po redukcji grupy 3-karbonylowej mieszaninę 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β - i -3 β , 17 β -diolu.

W stosowanych jako produkty wyjściowe związkach o wzorze 3 podstawniki R_1 , R_2 i R_3 korzystnie posiadają jednakowe znaczenie, a mianowicie oznaczają nierozgałęzioną grupę alkilową, zwłaszcza grupę metylową, a X^- oznacza jon chlorkowy, bromkowy, jodkowy, metanosulfonianowy lub p-toluenosulfonianowy, zwłaszcza jednak jon jodkowy. W związkach o wzorze 1, R oznacza zwłaszcza nierozgałęzioną grupę alkilową.

Związki o wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku wyróżniają się szczególnie korzystnymi właściwościami farmakodynamicznymi, które objawiają się zwłaszcza w korzystnym działaniu progestacyjnym. Związki o wzorze 1 można dzięki temu stosować do kontroli płodności i do regulowania menstruacji i okresu menstruacyjnego.

Dzienna dawka związków o wzorze 1 powinna wynosić 0,01—10 mg, przy czym podaje się ją albo w jednej dawce albo w mniejszych dawkach 0,005—5 mg dwa razy dziennie lub w postaci o przedłużonym działaniu. Dawki te są niezależne od wagi ciała.

Do powyższego stosowania można podawać związki o wzorze 1 albo same albo też razem ze związkiem o działaniu estrogenym (ten ostatni w ilości około 0,1 mg). Związek o działaniu estrogenym można podawać przy tym razem z związkiem o wzorze 1 lub też sam w pierwszej połowie cyklu menstruacyjnego i razem z związkiem o wzorze 1 w dalszych dniach cyklu.

Dla powyższych zastosowań można związki o wzorze 1 mieszać razem z farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami i innymi zwykle stosowanymi dodatkami i podawać albo doustnie w postaci tabletek, kapsułek, eliksirów, zawiesin lub roztworów lub pozajelitowo w postaci roztworów do zastrzyków, zawiesin lub emulsji.

Związki o wzorze 2 są cennymi produktami pośrednimi stosowanymi do wytwarzania związków o wzorze 1. Związki o wzorze 2 posiadają również korzystne właściwości lecznicze, zwłaszcza własności progestacyjne. Stosowane leczniczo nie powinny jednak być podawane doustnie. Zaleca się stosowanie pozajelitowe.

Poniższy przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku. Wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatura pokojowa oznacza temperaturę 20°C — 30°C .

Przykład. 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-17 β -ol-3-on.

a) Mieszanina 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β - i -3 β , 17 β -diolu

225 g 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-17 β -ol-3-onu i

4500 ml suchego metanolu umieszcza się w kolbie i dodaje do wytworzonej mieszaniny mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin 60 g borowodoru sodowego małymi porcjami. Po zakończeniu dodawania kontynuuje się mieszanie jeszcze przez godzinę. Następnie dodaje się do mieszaniny ostrożnie 500 ml wody i mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C do objętości około 2000 ml. Mieszaninę dodaje się do 4000 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego i 4000 ml wody, przy czym wytrąca się olej, który przeprowadza się do roztworu w chlorku metylenu za pomocą kilkakrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu. Połączone roztwory w chlorku metylenu przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i następnie odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się oleistą mieszaninę, składającą się z 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β -diolu i 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-3 β , 17 β -diolu.

b) 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diol

236 g mieszaniny 17 α -etynyloestra-4, 9-dien-3 β , 17 β i —3 β , 17 β -diolu, 2250 ml p-dioksanu, 225 ml dwumetyloaminometanolu, 3,75 g chlorku miedzi i 135 ml kwasu octowego lodowatego umieszcza się w kolbie i miesza w temperaturze 50°C w ciągu 1 1/2 godziny. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C 1300 ml p-dioksanu. Pozostałość dodaje się do 6000 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego i 2000 ml wody. Do tej mieszaniny dodaje się roztwór 165 g bezwodnego węglanu potasowego w 1000 ml wody. Wytworzoną mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu przemywa się dwukrotnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do około 3000 ml.

Zagęszczony roztwór zadaje się węglem drzewnym i następnie sączy. Przesącz odparowuje się. Z pozostałości usuwa się p-dioksan w wysokiej próżni. Jako pozostałość otrzymuje się olej będący mieszaniną 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu.

c) Metylojodki 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i 3 β , 17 β -diolu.

265 g mieszaniny 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu i 2650 ml acetonu umieszcza się w naczyniu i do mieszaniny wkrapla, mieszając, 265 ml jodku metylu w ciągu około pół godziny. Powstają przy tym kryształy soli metylojodkowych. Po zakończeniu dodawania jodku metylu miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny i następnie odsącza wytworzone kryształy. Pozostałość przemywa się acetonem oziębionym lodem i następnie uwalnia pod zmniejszonym ciśnie-

niem od śladów acetonu. Wytwarza się w ten sposób mieszaninę metylojodków 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu.

d) 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diol, 220 g metylojodków 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu i 6600 ml suchej pirydyny umieszcza się w naczyniu. Wytworzoną mieszaninę zadaje się mieszając porcjami 49 g wodoru litowo-glinowego, przy czym należy dbać o to, by temperatura nie przekroczyła 50°C. Następnie oziębia się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i zadaje ostrożnie 49 ml wody, 49 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i następnie jeszcze 150 ml wody. Dodawać należy tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 50°C. Wytworzony osad odsącza się i pozostałość przemywa pirydyną. Przesącz i płyn z przemywania łączy się i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Syropowatą pozostałość zadaje się 1500 ml toluenu. Toluenu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość zadaje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą, a następnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego. Następnie suszy się roztwór w chlorku metylenu nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do syropowatej masy. Masę tę zadaje się 2000 ml acetonu (odsączając od części nierozpuszczalnych) i następnie odparowuje aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się oleistą mieszaninę składającą się z 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu.

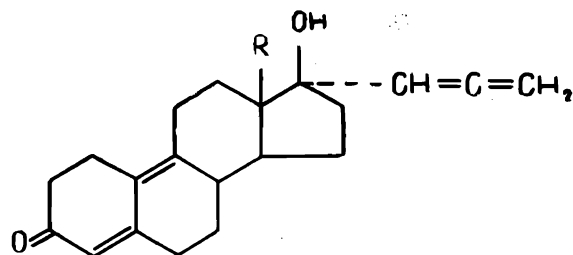
e) 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-17 β -ol-3-on 138,3 g mieszaniny 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β — i —3 β , 17 β -diolu i 1380 ml p-dioksanu umieszcza się w naczyniu. Do mieszaniny tej dodaje się powoli 125 g 2,3-dwucyjano-5, 6-dwuchlorobenzochinonu rozpuszczonych w 690 ml p-dioksanu, przy czym utrzymuje się temperaturę mieszaniny około 30°C. Następnie miesza się w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej, dodaje 103,5 g bezwodnego węglanu potasowego i 44 g siarczynu sodowego w 1000 ml wody, utrzymując mieszaninę w temperaturze 30° lub poniżej. Następnie dodaje się mieszaninę reakcyjną do 8000 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego i całą mieszaninę ekstrahuje kilkakrotnie eterem etylowym. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego i następnie odparowuje w wysokiej próżni, otrzymując oleistą pozostałość. Pozostałość tę zadaje się eterem etylowym i roztwór eterowy sączy przez kolumnę z tlenkiem glinu, otrzymując 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-17 β -ol-3-on o temperaturze topnienia 111—113°C.

Zastrzeżenia patentowe

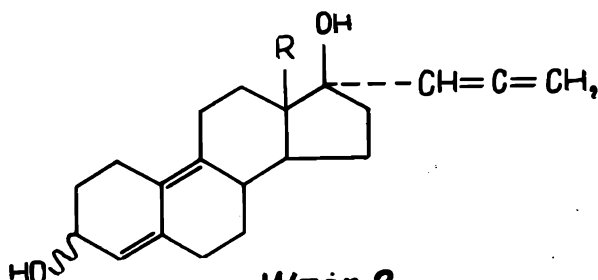
1. Sposób wytwarzania związków gona-4, 9-dienowych o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, etylową lub n-propylową, **znamienny** 5 **tym**, że związki o wzorze 3, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo R_1 i R_2 razem z atomem azotu tworzą grupę piperolidynową, piperydynową lub homo- 10 piperydynową, R_3 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, a X^- oznacza anion kwasu mineralnego z wyjątkiem jonu fluorkowego, anion kwasu alkilosulfonowego lub anion aromatycznego kwasu sulfonowego, a linia falista w położeniu 3 oznacza, 15 że grupa 3-hydroksylowa może znajdować się zarówno w położeniu α jak też w położeniu β , traktuje się źródłem jonów wodorkowych, składającym się ze związków o wzorze 6, w którym M oznacza atom glinu, galu lub boru, Y^+ oznacza jon metalu 20 alkalicznego lub ziem alkalicznych, a W_1 , W_2 i W_3

są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową, alkoksylową lub alkoksyaloksyłową, przy czym rodniki alkilowe lub alkileno- 5 we zawierają do 6 atomów węgla, względnie ze związków o wzorze 7, w którym M posiada wyżej podane znaczenie, a W_4 i W_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, w środowisku organicznym nieszkodliwym dla przebiegu reakcji, otrzymując związki o wzorze 2, w którym R i linia falista w 10 położeniu 3 posiadają wyżej podane znaczenie, i następnie grupę 3-hydroksylową tych związków utlenia się do grupy ketonowej.

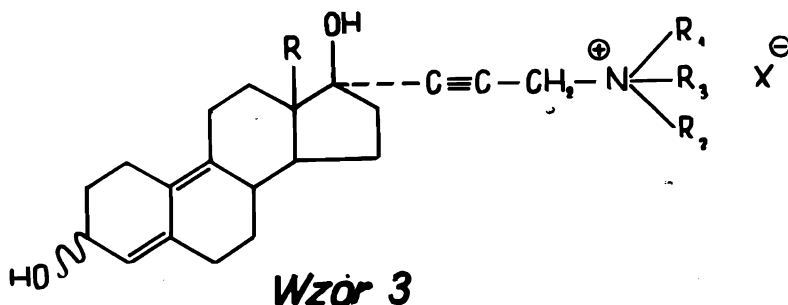
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** **tym**, że metylojodki 17 α -dwumetyloaminopropinyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β - i —3 β , 17 β -diolu traktuje się 15 wodorkiem litowo-glinowym i tak wytworzony 17 α -propadienyloestra-4, 9-dien-3 α , 17 β - i —3 β , 17 β -diol utlenia za pomocą 2,3-dwucyjano-5, 6-dwuchlorobenzochinonu do 17 α -propadienylo- 20 estera-4, 9-dien-17 β -ol-3-onu.



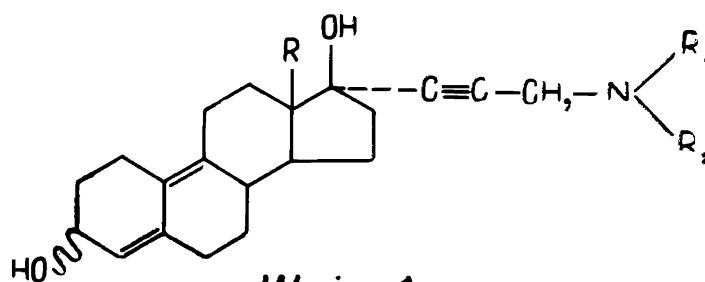
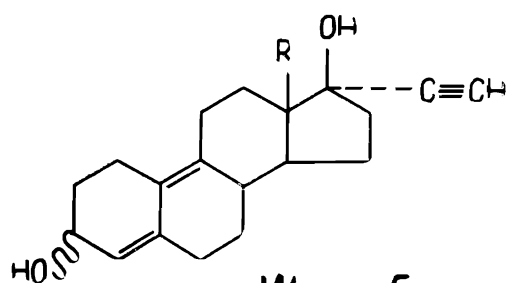
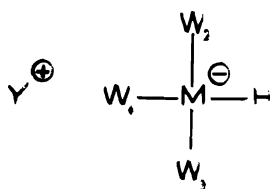
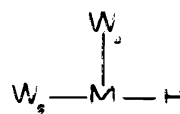
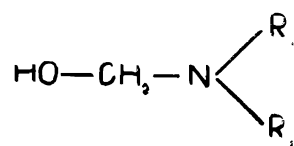
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

**Wzór 4****Wzór 5****Wzór 6****Wzór 7****Wzór 8**