



Patent dodatkowy
do patentu _____

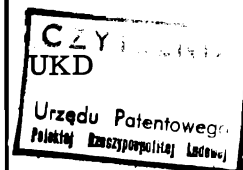
Zgłoszono: 14. I. 1965 (P 106 981)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 12. VI. 1967

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07



Współtwórcy wynalazku: doc. dr Stanisław Mejer, mgr Leszek Jabłoński, dr Przemysław Lenkowski

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania 4-pregnen-trionu-3,16,20 (16-ketoprogesteronu)

1

Pochodne pregnanu, posiadające podstawniki w różnych położeniach w cząsteczce, tworzą obszerną grupę związków, w znacznej części biologicznie czynnych, z których wiele znajduje zastosowanie we współczesnej medycynie.

Wytwarzanie tego rodzaju leków przebiega zwykle przez szereg stadiów pośrednich, przy czym, w przypadku obecności w cząsteczce kilku jednakowych ugrupowań chemicznych, na przykład grup ketonowych lub alkoholowych, bardzo istotną częścią sprawy jest możliwość wybiórczego przeprowadzenia reakcji z jedną tylko z tych grup, nie naruszając innych, jak również możliwość całkowicie jednoznacznego przestrzennie przebiegu reakcji.

16-ketoprogesteron może służyć jako półprodukt do wyrobu leków steroidowych, posiadających podstawnik tlenowy przy węglu 16. Znane dotychczas sposoby syntezy tego związku polegają na odpowiednim przekształceniu 16 α , 17 α -oksydo-20-keto pochodnych pregnenu, przy czym w pierwszym stadium przeprowadza się ich redukcję. Najprostszym znany sposób otrzymywania pochodnych pregnenu z grupami alkoholowymi w pozycjach 16 α i 20 α polega na redukcji pochodnych 16 α , 17 α -oksydopregnenonu-20 sodem we wrzącym etanolu. Sposób ten jednak zawodzi przy próbie otrzymania 5 β -pregnen-triolu-3 α , 16 α , 20 α z 16 α 17 α -oksydo-5 β -pregnan-dionu-3,20. Podobnie opisana redukcja ostatniego połączenia litem w etyloaminie prowadzi do skomplikowanej mieszaniny, zawierającej

2

niewielką tylko ilośćżądanego 5 β -pregnan-triolu-3 α , 16 α , 20 α .

Inny sposób otrzymywania 16 α -20 α -dwohydroksy pochodnych pregnenu polega na otrzymaniu najpierw połączeń typu pregnen-16 α -ol-20-onu i na redukcji tych ostatnich. Pierwszym etapem takiej syntezy może być przyłączenie alkoholu benzyloвого do pochodnych 16-pregnen-20-onu i redukcja uzyskanego 16 α -benzyloksypregnenonu-20 wodorem w obecności palladu z wytworzeniem odpowiedniego pregnen-16 α -ol-onu-20. Ostatnio, wymienione produkty otrzymano także przez redukcję 16 α , 17 α -oksydo-20-keto pochodnych pregnenu octanem chromu — II.

W celu uzyskania pochodnych pregnan-16 α -20 α -diolu zredukowano także odpowiedni pregnan-ol-16 α -on-20 wodorkiem litowoglinowym lub wodorem wobec niklu Raney'a, przy czym przebieg reakcji w obu przypadkach nie był stereospecyficzny, co powodowało konieczność rozdzielenia powstałych 20 α - i 20 β -alkoholi.

Stwierdzono, że można otrzymać 16-ketoprogesteron w sposób bardziej korzystny, jeżeli łatwo dostępny 16 α , 17 α -oksydoprogesteron podda się częściowej ketalizacji w pozycji 3, a następnie ugrupowanie 16 α , 17 α -oksydo-20-ketonowe uzyskanego 3-monoetylenoketalu zredukuje się sodem w cieklej amoniaku do związku zawierającego dwie grupy alkoholowe w pozycjach 16 α , 20 α , po czym w znany sposób odblokuje się grupę ketonową w

pozycji 3 i w końcu utleni obie grupy alkoholowe kwasem chromowym w obecności kwasu siarkowego.

Przykład 3,3-etylenodwuoksy-16 α , 17-oksydo-5-pregnen-20-on 4,8 g 16 α , 17-oksydo-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszczono w 30 ml 2-metylo-2-etylo-1,3-dioksolanu (świeżo przedestylowanego z nad LiAlH_4) i dodano roztwór 80 mg monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego w 10 ml tegoż dioksolanu. Ogrzewano przez 3 godziny do wrzenia przy jednoczesnym powolnym oddestylowaniu cieczy z użyciem kolumny Widmera. Odebrano 16 ml destylatu. Mieszaninę po reakcji oziębiono, zadano 2 ml pirydyny i rozcieńczono benzenem. Roztwór benzenowy przemyto roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, a następnie osuszono (Na_2SO_4) po dodaniu 1 kropli pirydyny. Rozpuszczalniki oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem i suchą pozostałość krystalizowano dwukrotnie z acetonu-metanolu z dodatkiem kropli pirydyny. Otrzymano 2,43 g analitycznie czystego produktu o temperaturze topnienia 189–191°, (α) $\frac{22}{D} = +17^\circ$ (CHCl_3 : c = 0,95). Widmo UV tego produktu nie wykazuje znaczniejszej absorpcji w obszarze 230–250 m μ . Z ługów macierzystych tego preparatu wyodrębniono dalszych 0,60 g mniej czystego produktu o temperaturze topnienia 182–188°.

3,3-etylenodwuoksy-5-pregnen-16 α , 20 α -diol 1 g 3,3-etylenodwuoksy-16 α , 17-oksydo-5-pregnen-20-onu rozpuszczono w 60 ml absolutnego czterohydrofuranu i 4 ml absolutnego etanolu. Roztwór wlało do 250 ml ciekłego amoniaku i dodawano powoli przy mieszaniu 690 mg metalicznego sodu w małych kawałkach. Po przereagowaniu sodu zadano roztwór nadmiarem chlorku amonu, a następnie wodą. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Dał on po przekrystalizowaniu z wodnego acetonu 750 mg produktu o temperaturze topnienia 188–195°. Dalsza krystalizacja z wodnego metanolu dostarczyła analitycznie czystego związku o temperaturze topnienia 204–206°; (α) $\frac{22}{D} = -29^\circ$ (CH_3OH : c = 1,02).

4-pregnen-16 α , 20 α -diol-3-on 1,15 g 3,3-etylenodwuoksy-5-pregnen-16 α -20 α -diolu w 12 ml metanolu i 3 ml 2 n kwasu solnego ogrzewano na łaźni wodnej przez 30 minut. Do gorącej roztworu do-

lewano powoli gorącej wody aż do całkowitego wytrącenia produktu. Osad po oziębieniu odsączono i przemyto wodą. Otrzymano 940 mg produktu o temperaturze topnienia 185–191°. Krystalizacja z metanolu dała analitycznie czystą próbkę o temperaturze topnienia 192–194°; (α) $\frac{22}{D} = +68^\circ$ (CH_3OH : c = 0,95).

4-pregnen-3,16,20-trion(16-ketoprogesteron)

Do roztworu 200 mg 4-pregnen-16 α ,20 α -diol-3-onu w 50 ml acetonu wkroplono przy energicznym mieszaniu 0,30 ml roztworu utleniającego, sporządzonego przez rozpuszczenie 6,67 g kwasu chromowego w 10 ml wody, dodanie 5,33 ml stężonego kwasu siarkowego i uzupełnienie wodą do 25 ml. Dodano następnie kilka kropli metanolu i rozcieńczono eterem. Roztwór eterowy przemyto roztworem wodorowęglanu sodu, a następnie ekstrahowano trzykrotnie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Połączone ekstrakty alkaliczne zakwaszono kwasem solnym i wytrącono 16-ketoprogesteron ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy przemyto roztworem wodorowęglanu sodu, wodą i wysuszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu eteru, suchą pozostałość krystalizowano jeden raz z acetonu-eteru naftowego; otrzymano 148 mg analitycznie czystego produktu o temperaturze topnienia 162–163°; (α) $\frac{22}{D} = +24^\circ$ (CH_3OH : c = 0,91); (α) $\frac{22}{D} = +109^\circ$ (CH_3OH , 0,0178 n KOH, c = 0,30).

Widmo UV wykazuje maksima przy 240 m μ i 285 m μ . ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\epsilon = 21\ 600$, $\epsilon = 6000$).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 4-pregnen-3,16,20 (16-ketoprogesteronu) z 16 α , 17 α -oksydoprogesteronu, **znamienny tym**, że grupę ketonową w pozycji 3 w 16 α , 17 α -oksydoprogesteronie blokuje się przez utworzenie 3-monoetylenoketalu, a następnie ugrupowanie 16 α , 17 α -oksydo-20-ketonowe redukuje so-