



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231196

(11)

(82)

(22) Přihlášeno 04 02 83
(21) (PV 786-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 02 82
(P 32 04 281.7)
Německá spolková republika

(51) Int. Cl.³

C 07 J 5/00
C 07 J 1/00
C 07 J 21/00
//A 61 K 31/57
//A 61 K 31/565

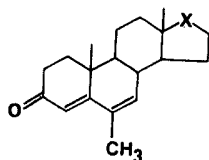
(40) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 06 86

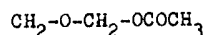
(72) Autor vynálezu ANNEN KLAUS dr., LAURENT HENRY dr., HOFMEISTER HELMUT dr.,
WIECHERT RUDOLF prof. dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby 6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroidů

Je popsán způsob výroby 6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroidů obecného vzorce

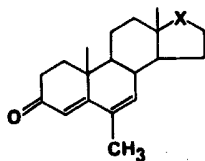


z odpovídajících Δ^4 -3-ketosteroidů jejich reakcí s methoxymethylacetátem vzorce



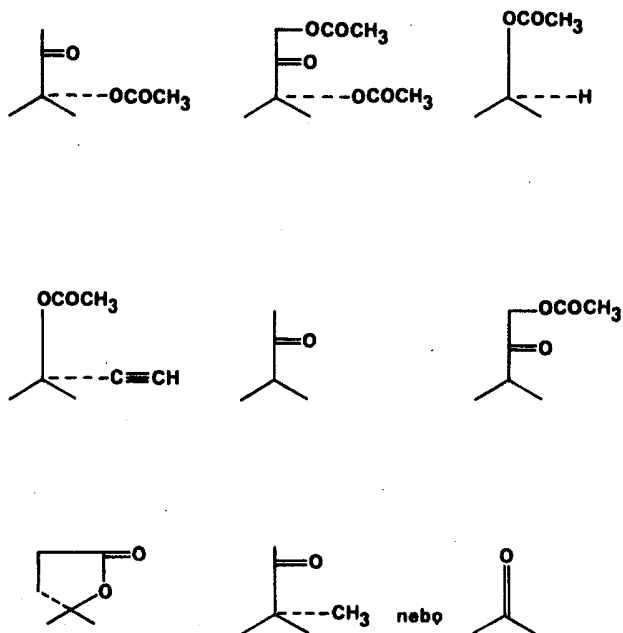
v inertním rozpouštědle při teplotě mezi teplotou 40 °C a teplotou varu reakční směsi v přítomnosti octanu alkalického kovu.
Sloučeniny výrobitelné podle vynálezu jsou známá farmaceutika.

Vynález se týká způsobu výroby 6-methyl- $\Delta^4,6$ -3-ketosteroidů obecného vzorce

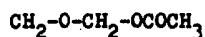


kde

X znamená skupinu vzorce



z odpovídajících Δ^4 -3-ketosteroidů, při němž se na uvedenou výchozí látku působí methoxymethylacetátem vzorce



v inertním rozpouštědle při teplotě mezi teplotou 40 °C a teplotou varu reakční směsi, v přítomnosti octanu alkalického kovu.

6-Methylesteroidy vyrobitelné podle vynálezu, zvláště takové, které jsou z pregnanové řady, jsou známá farmaceutika.

Protože methylová skupina steroidů v poloze 6 způsobuje často značné zvýšení účinku u gestagenů a kortikoidů, v minulosti nechybělo hledání cest vedoucích k zavedení této methylové skupiny.

Tak se například megestrolacetát (17-alfa-acetoxy-6-methyl-4,6-pregnen-3,20-dion) používá k léčení inoperabilního metastasujícího karcinomu sliznice děložní a medrogeston (6,17-dimethyl-4,6-pregnen-3,20-dion) k léčení menstruačních poruch a předmenstruačních stavů napětí.

Megestrolacetát se při syntéze podle Djerassi a Ringolda (H. J. Ringold a spol., J. Amer. Chem. Soc. 81 /1959/ 3712) vyrábí vícestupňovým postupem tak, že se 3 beta-acetoxy-17alfa-hydroxy-5-pregnen-20-on katalizuje, získaný 20-ketal epoxiduje na Δ^5 -dvojně vazbě a získaný 5,6alfa-epoxy-20-ethylendioxy steroid převádí působením methylmagnesiumhalogenidu na 6beta-methyl-5alfa-hydroxyketal, přičemž se také odštěpuje 3beta-acetoxyskupina. Po ketalovém štěpení a následující oxidaci se získá 5alfa,17alfa-dihydroxy-6beta-methyl-3,20-diketopregnan, který za odštěpení vody a inverze methylové skupiny v poloze 6 poskytne 6alfa-methyl-17alfa-hydroxyprogesteron. Acetylace na C-17 vede k 6alfa-methyl-17alfa-acetoxypregsteronu a následující dehydrogenace k požadovanému $\Delta^{4,6}$ -dienonu.

Novější syntéza (F. Schneider a spol., Helv. Chim. Acta 56 /1973/ 2396) vychází z 17alfa-acetoxypregsteronu, který se nejprve jednou chrání v poloze 3 pyrrolidinokupinou a potom se nechá reagovat s formaldehydem na 6alfa-hydroxymethylen-17alfa-acetoxypregsteron. Odštěpením vody se získá 6-exo-methylenová sloučenina, která se isomeruje na požadovanou 6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -sloučeninu působením paladia na uhlí v cyklohexanu.

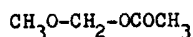
Podobně probíhá také syntéza, kterou popsal Petrow nebo Kadamski (V. Petrow a spol., Tetrahedron 21 /1965/ 1619; tamtéž 25 /1968/ 1165, G. M. Kadamski a spol., Khim. Farm. Zh. 1979 /6/ 63). Přitom se také vychází z 17alfa-acetoxyhydroxyprogesteronu, který po 3-enolisaci dimethylformamidem reaguje Vilsmeierovou reakcí na Schiffovu bázi. Hydrolyzou se dostane 6-formylová sloučenina a po redukci 6-hydroxymethylenová sloučenina. Další hydrolyzou se potom získá 6-exo-methylenová sloučenina, která se potom dále isomeruje na požadovaný 6-methyl-4,6-dienon.

Všechny tyto syntézy mají tu nevýhodu, že probíhají v řadě stupňů, které přirozeně snižují konečný výtěžek požadované 6-methyl-4,6-dienonové sloučeniny.

Úkolem tohoto vynálezu je připravit způsob, při kterém je zapotřebí méně stupňů.

Nyní bylo s překvapením objeveno, že se syntéza může provádět v jednom jediném reakčním stupni.

K tomu se nechá reagovat 3-keto- Δ^4 -steroid s methoxymethylacetátem vzorce



v inertním rozpouštědle za teploty nad teplotu místnosti v přítomnosti octanu alkalického kovu v jediném reakčním sledu na 6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -steroid.

Jako inertní rozpouštědla se mohou například jmenovat alifatické uhlovodíky, jako petrol-ether, hexan a cyklohexan, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlorethan, jakož i ethery s přímým nebo cyklickým řetězcem, jako diisopropylether, tetrahydrofuran a dioxan.

Rozpouštědlo se může použít samotné nebo se může také použít jejich vzájemné směsi.

Methoxymethylacetát používaný jako reakční prostředek, se používá v množství 100 molárních ekvivalentů, s výhodou 30 molárních ekvivalentů, vztaheno na množství steroidu.

Reakce se provádí bez zvláštních opatření s ohledem na atmosféru. Atmosféra ochranného plynu se však také může použít.

Reakce se provádí za tepla. Z tohoto důvodu se udržuje teplota lázně na teplotě, která je nad teplotou místnosti, avšak alespoň 40 °C. Horní hranici představuje teplota varu reakční směsi. Teplotní rozmezí s výhodou činí 50 až 90 °C.

Množství použitého octanu alkalického kovu není rozhodující. Účelně se však používá množství 1 molárního ekvivalentu, vztaženo na steroid. Jako octan alkalického kovu přichází v úvahu prakticky jen octan sodný a octan draselný.

Výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se přímo v jediném reakčním kroku z 3-keto- Δ^4 -steroidu dosáhne odpovídajícího 3-keto-6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -steroidu.

Následující příklady mají objasnit způsob podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

Suspence 0,5 g octanu sodného v 60 ml bezvodého chloroformu a 2 ml destilovaného oxychloridu fosforečného se refluxuje za míchání 30 minut při teplotě lázně 70 °C. Po přidání 15 ml methoxymethylacetátu a 2,0 g 17alfa-acetoxy-4-pregnen-3,20-dionu se reakční roztok dále míchá 5 hodin za teploty 70 °C. Přitom se za teploty místnosti k reakčnímu roztoku přikape tolik nasyčeného roztoku sody, až vodná fáze zůstane alkalická. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a suší síranem sodným. Po odpaření se surový produkt čistí na 100 g silikagelu směsí hexanu a ethylacetátu o gradientu koncentrace (0 až 50 % ethylacetátu). Izoluje se 1,26 g 17alfa-acetoxy-6-methyl-4,6-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 217 až 219 °C.

P ř í k l a d 2

Pod argonem se míchá 30 minut suspenze 0,5 g octanu sodného v 60 ml bezvodého chloroformu. 2 ml destilovaného oxychloridu fosforečného a 15 ml methoxymethylacetátu při teplotě lázně 60 °C. Po přidání 2,0 g 17alfa, 21-diacetoxy-4-pregnen-3,20-dionu se dále míchá za teploty 70 °C 3 hodiny a potom provede zpracování analogické příkladu 1. Tmavý surový produkt se čistí na 200 g silikagelu směsí hexanu a ethylacetátu o gradientu koncentrace (0 až 40 % ethylacetátu). Výtěžek činí 1,15 g 17alfa, 21-diacetoxy-6-methyl-4,6-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 213 až 215 °C.

P ř í k l a d 3

Analogicky jako v příkladě 2 se z odpovídajících 3-keto- Δ^4 -steroidů vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce.

T a b u l k a

Sloučenina	Rozpouštědlo	Teplota lázně (°C)	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
6-Methyl-17alfa-pregna- -4,6-dien-21,17-karbolakton	Chlf.	70	54	195 až 197
17beta-Acetoxy-6-methyl-4,6-androstadien-3-on	MeCl ₂	45	51	173 až 175

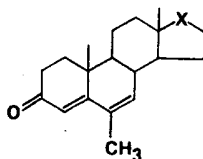
Sloučenina	Rozpouštědlo	Teplota lázně (°C)	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
6,17alfa-Dimethyl- -4,6-pregnadien- -3,20-dion	Chlf.	60	43	143 až 145
21-Acetoxy-6- -methyl-4,6-pre- gnadien-3,20-dion	Chlf.	65	38	113 až 115
17beta-Acetoxy-17alfa- -ethinyl-6-methyl-4,6- -androstadien-3-on	Chlf.	60	24	149 až 151
6-Methyl-4,6-pregna- dien-3,20-dion	Dioxan	70	27	152 až 154
6-Methyl-4,6-andro- stadien-3,17-dion	1,2-di- chlorethan	65	22	162 až 164

Vysvětlivky: Chlf. = chloroform

MeCl₂ = methylenchlorid

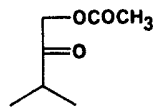
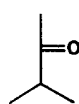
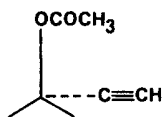
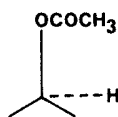
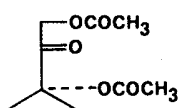
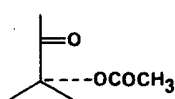
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

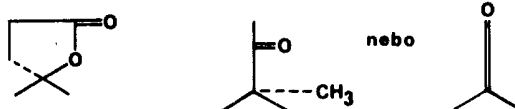
Způsob výroby 6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroidů obecného vzorce



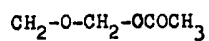
kde

X znamená skupinu vzorce





z odpovídajících Δ^4 -3-ketosteroidů, vyznačujících se tím, že se na uvedenou výchozí látku působí methoxymethylacetátem vzorce



v inertním rozpouštědle při teplotě mezi teplotou 40 °C a teplotou varu reakční směsi, v přítomnosti octanu alkalického kovu.