



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60740

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25/02

Zgłoszono: 30.XI.1966 (P 117 693)

Pierwszeństwo: 13.VI.1966 dla zastrz. 2 i 3
26.VIII.1966 dla zastrz. 1, 4, 5
Wielka
Brytania

MKP C 07 c, 167/36

Opublikowano: 15.X.1970.



Współtwórcy wynalazku: Herchel Smith, Gordon Alan Hughes

Właściciel patentu: Herchel Smith, Wayne (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania tioketali pochodnych 13β-etylo-17β-hydroksygonenów-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tioketali o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, R_2 oznacza grupę metylową, etylową, etynylową lub korzystnie chloroetylną, a n oznacza liczbę 2 lub 3.

Związki te wykazują szczególnie cenne właściwości farmaceutyczne, są mianowicie silnymi środkami progestacyjnymi i nie wykazują przy tym wcale lub bardzo słabą aktywność anaboliczną i androgeniczną.

Korzystne właściwości wykazują 3-etylenodwutiotetale, czyli związki o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 2.

Grupa 17-acylowa (czyli rodnik R_1 we wzorze 1) zawiera 2–20 atomów węgla korzystnie 7–11 atomów węgla i pochodzi od kwasu alkilokarboksylowego lub aralkilokarboksylowego. Alkilową część grupy acylowej stanowi rodnik o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu podstawiony lub niepodstawiony i ewentualnie nienasycony rodnik cyklo alifatyczny.

Rodnikami występującym jako podstawnik R_1 jest grupa: acetylowa, propionylowa, trójmetyloacetylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, pentanoilowa, izopentanoilowa, heksanoilowa, heptanoilowa, oktanoilowa, nonanoilowa, dekanolowa, undecenoilowa, dodekanoilowa, lauroilowa, mirystoilowa, palmitoilowa, oleoilowa, cyklopentylformylowa, cyklopentylacetylowa, β-cyklopentylpropionylowa, cykloheksylformylowa, cykloheksylacetylowa, β-(2-metylocyklopentyl)-acetylowa, β-(2-metylocyklopentyl)-pro-

2

pionylowa, fenyloacetylowa, α-fenylopropionylowa, β-fenylopropionylowa, dwufenyloacetylowa i n-butylo-trans-sześciowodorotereftaloilowa.

Korzystnymi grupami 17-acylowymi są grupy: acetylowa, heptanoilowa, dekanolowa, undecenoilowa-11, cyklopentylpropionylowa i β-fenylopropionylowa.

Korzystnymi estrami są estry, w których rodnik R_2 oznacza grupę etynylową lub chloroetylną, a n oznacza liczbę 2. Szczególnie korzystnymi estrami są te estry, w których R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, a grupa estrowa jest grupą acetoksy.

Szczególnie cennymi środkami progestacyjnymi, wytworzonymi sposobem według wynalazku są: 3,3-etyleno-dwutio-13β-etylo-17α-etynilo-17β-hydroksygonen-4; 3,3-etyleno-dwutio-13β-etylo-17α-chloroetylo-17β-hydroksygonen-4 i ich estry z kwasem octowym.

Sposób według wynalazku wytwarzania tioketali pochodnych 13β-etylo-17β-hydroksygonenów-4, o wzorze 1 w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że na 3-keton o wzorze 2 w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie działa się etano- lub propanodwutiolem w obecności katalizatora kwasowego lub alkiluje się 17-keton o wzorze 3, w którym n oznacza liczbę 2 lub 3 za pomocą alkilującego związku metaloorganicznego o wzorze MR_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza resztę czynnika alkilującego, przy czym

otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór.

W przypadku gdy w wyniku powyższych reakcji uzyskuje się związek o wzorze 1, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza wodór wówczas ewentualnie grupę 17-β-OH estryfikuje się do 17β-estrów wymienionego związku.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie wytwarza się korzystnie działając na 3-keton o wzorze 2, alkilenodwutiolem, takim jak etano-1,2-dwutiol lub propano-1,3-dwutiol, w obecności odpowiedniego katalizatora. Jako katalizator stosuje się mocny kwas, na przykład kwas solny, bromowodorowy lub p-toluenosulfonowy albo kwas Lewisa, na przykład trójfluorek borowy, chlorek glinowy lub chlorek cynkowy. Jedną z metod prowadzenia reakcji polega na tym, że 3-keton ogrzewa się w temperaturze wrzenia z dwutiolem w rozpuszczalniku takim jak benzen, w obecności mocnego kwasu takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, przy czym wodę usuwa się w sposób ciągły. Inna metoda prowadzenia reakcji polega na tym, że 3-keton i dwutiol pozostawia się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w metanolu lub w kwasie octowym, w obecności kwasu Lewisa w temperaturze pokojowej do momentu zakończenia reakcji. Zamiast kwasu Lewisa można zastosować gazowy chlorowódor lub kwas p-toluenosulfonowy. Jako katalizator stosuje się korzystnie kompleks trójfluorku boru z eterem.

Korzystnie na przykład 13β-etylo-17α-etynylo-17β-hydroksygonen-4-on-3 tioketalizuje się etano lub propanodwutiolem.

Alkilowanie 17-ketonu o wzorze 3 prowadzi się korzystnie stosując związki litu, na przykład metylo-, etylo-lit, acetylenek i chloroacetylenek litowy. Innymi odpowiednimi reagentami są halogenki, a szczególnie bromki metylo- lub etylomagnezowe.

I tak na przykład korzystnie 3,3-etylenodwutio-13β-etylogonen-4-on-17 etynuluje się acetylenkiem litu.

Estryfikację grupy 17β-OH prowadzi się w łagodnych warunkach w celu uniknięcia odwodnienia grupy 17-karbinolowej. Związek 17-hydroksy acyluje się odpowiednim czynnikiem acylującym na przykład kwasem, bezwodnikiem kwasowym, halogenkiem kwasowym lub estrem kwasu acylującego z niższym alkoholem. w środowisku takim jak zasada organiczna na przykład pirydyna albo w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego zawierającego wymienioną zasadę i jeżeli to konieczne ogrzewa się. Korzystnie związek 17-hydroksy acyluje się chlorkiem acylowym na przykład chlorkiem acetylu w obecności zasady na przykład pirydyny.

W przypadku syntezy nie obejmującej etapu rozdzielania produktu, związki o konfiguracji 13β — występują w równomolowej mieszaninie lub postaci racemicznej z odpowiednimi 13α — enancjomerami. Racematy są oznaczone jako związki (±) — 13β — zgodnie z konwencją Horeau — Reichsteina przyjętą przez Fieser i Fieser, Steroidy (1959), str. 336, gdzie enancjomer o konfiguracji 13β — jest używany za postać d-, a jego odpowiednik o konfiguracji 13α jest oznaczony jako postać 1-13β tak, że racemat oznacza się jako związek dl-13β lub (±) — 13β. Spo-

sób według wynalazku nie obejmuje 13α-enancjomerów; oznaczenie 13β w niniejszym opisie, jak we wzorze 1 lub w 3,3-etylenodwutio-13β-etylo-17α-etynylo-17β-hydroksygonenie-4, bez symbolu oznaczającego stan rozdzielania, oznacza sam związek i nie dotyczy jego rozdzielania wyłączając oddzielony 13α — enancjomer.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. W ciągu 15 minut w temperaturze 20°C do 1 g (±) — 13β-etylo-17α-etynylo-17β-hydroksygonen-4-onu-3 w 30 ml metanolu wprowadza się 0,5 ml etanodwutioli i 0,5 ml kompleksu trójfluorku boru z eterem, po czym dodaje się wodę w celu rozcieńczenia mieszaniny, którą ekstrahuje się chlo-roformem. Po wypłukaniu, wysuszeniu i odparowaniu roztworu organicznego i przekrystalizowaniu osadu z metanolu zawierającego niewielką ilość acetonu, otrzymuje się 0,44 g (±) — 13β-etylo-17α-etynylo-3,3-etylenodwutiogonen-4-olu-17β o temperaturze topnienia 172°—174°C w punktach szczytowych na wykresie absorpcji w podczerwieni w pasmach 2,97 i 3,45.

Teoretycznie dla $C_{23}H_{32}O_2S$ wyliczono: C-71,1; H-8,3 S-16,5%

stwierdzono: C-70,9; H-8,0 S-15,9%

Przykład II. Do 0,47 g (±)-13β-etylo-17β-hydroksygonen-4-onu-3 w 5 ml metanolu i 0,25 ml etanodwutioli dodaje się 0,25 ml kompleksu trójfluorku boru z eterem i pozostawia się mieszaninę w temperaturze pokojowej na 15 minut, po czym ochładza się ją do 0°C i odsąca. Po wypłukaniu osadu niewielką ilością zimnego metanolu i wysuszeniu, otrzymuje się 0,38 g (±)-3,3-etylenodwutio-13β-etylogonen-4-olu-17β o temperaturze topnienia 167—169°C.

Dla $C_{21}H_{32}OS_2$ wyliczono: C — 69,2; H — 8,85%

stwierdzono: C — 69,1; H — 8,9%

W ciągu 3 godzin gotuje się w atmosferze azotu 0,38 g tioketalu w 40 ml toluenu i 5 ml cykloheksanu zawierającego 0,5 g izopropanolanu glinowego. Do ochłodzonego roztworu dodaje się 2 ml wody, a następnie bezwodny siarczan sodowy, po czym odsąca, się mieszaninę, a przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Uzyskane 0,44 g gumowatej masy rozpuszcza się w 15 ml świeżo destylowanego dwumetyloacetoamidu, nasyconego acetylenem i dodaje się 1,0 g kompleksu złożonego z acetylenku litowego i etylenodwuaminy, po czym miesza się całość w ciągu 4 godzin w atmosferze acetyleny, wylewa na lód i ekstrahuje eterem. Po wypłukaniu roztworu eterowego, wysuszeniu go, odparowaniu i skry-stalizowaniu produktu otrzymuje się (±)-3,3-etylenodwutio-13β-etylo-17α-etynylogonen-4-ol-17β o pod-wójnej temperaturze topnienia 154,5 — 156°C i 173°C —176°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, z 1,0 g (±) -13β-etylo-17α-etynylo-17β-acetoksygonen-4-onu-3 wytwarza się (±)-13β-etylo-17α-etynylo-17β-acetoksy-3,3-etylenodwutiogonen 4.

Przykład IV. Do 2,0 g (±)-13β-etylo-17α-chlo-roetynylo-17β-hydroksygonen-4-onu-3 w 35 ml me-tanolu dodaje się 1 ml etanodwutioli i 1 ml kom-

pleksu trójfluorku boru z eterem, po czym pozostawia się tę mieszaninę na 15 minut w temperaturze 20°C. Po ochłodzeniu do temperatury 0°C, odsączeniu osadu i przekrystalizowaniu go z mieszaniny chloroformu z metanolem otrzymuje się 1,66 g (±)-13β-etylo-17α-chloroetylo-17β-hydroksy- 3, 3-etylenodwutiogonenu-4 o temperaturze topnienia 202–205°C i punktach szczytowych absorpcji podczerwieni w pasmach 2,97; 3,44; 3,52; 4,54.

Dla $C_{23}H_{31}$ wyliczono: C — 65,3; H — 7,4; Cl — 8,4; S — 15,1%
stwierdzono: C — 65,0; H — 7,1; Cl — 8,7; S — 15,3%.

Przykład V. Poddając 1,0 g (±)-13β-etylo-17α-chloroetylo-17β-acetoksygonen-4-onu-3 w metanolu reakcji z etanodwutiolem i kompleksem trójfluorku boru z eterem, jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się (±)-13β-etylo-17α-chloroetylo-17β-acetoksy-3,3-etylenodwutiogonenu-4.

Przykład VI. Do 30 ml 3 molowego eterowego roztworu bromku metylomagnezowego dodaje się 2,5 g roztworu (±)-13β-etylo-on-17-3,3-etylenodwutiogonenu-4 w 70 ml suchego benzenu i mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 24 godzin. Następnie wylewa się roztwór do lodowatego zimnego wodnego chlorku amonowego i warstwę organiczną oddziela się, płucze i suszy. Po przekrystalizowaniu osadu z metanolu otrzymuje się (±)-13β-etylo-17α-metylo-ol-17β-3,3-etylenodwutiogonenu-4.

Przykład VII. Do zawiesiny 0,43 g drutu litowego w 1 ml eteru w temperaturze –10°C w atmosferze azotu dodaje się powoli 3,0 g bromku etylowego w 5 ml eteru. Przez 18 godzin miesza się całość w temperaturze 25°C, po czym dodaje się 1,0 g (±)-13β-etylo-on-17-3,3-etylenodwutiogonenu-4 w 10 ml suchego benzenu i mieszaninę tę gotuje się w ciągu 8 godzin. Po dalszym 48-godzinnym mieszanii w temperaturze 25°C, wylewa się mieszaninę na pokruszony lód z chlorkiem amonowym i ekstrahuje się ją eterem. Roztwór eterowy płucze się, suszy, odparowuje i chromatografuje na obojętnym tlenku glinowym, eluując go benzenem i benzenem zawierającym coraz większą ilość eteru.

Po wymyciu substancji wyjściowej benzenem, łączy się produkty ostatnich eluatów i po przekrystalizowaniu ich z metanolu otrzymuje się (±)-13β-17α-dwuetilo-ol-17β-3,3-etylenodwutiogonenu-4.

Przykład VIII. Do 0,5 g (±)-13β-etylo-17α-etylo-ol-17β-3,3-etylenodwutiogonenu-4 dodaje się 0,4 ml pirydyny, 8 ml bezwodnika octowego i 4 ml chlorku acetylu i ogrzewa się tę mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C, a następnie odparowuje się ją do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem. Do osadu dodaje się eter i mieszaninę płucze się wodą, suszy i odparowuje. Po przekrystalizowaniu osadu z metanolu otrzymuje się (±)-13β-etylo-17β-acetoksy-17α-etylo-3, 3-etylenodwutiogonenu-4.

Zastrzeżenia patentowe

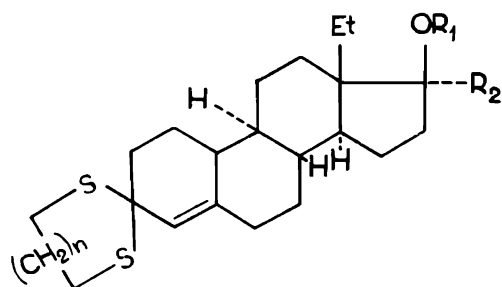
1. Sposób wytwarzania tioketali pochodnych 13β-etylo-17β-hydroksygonenów-4 o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, R_2 oznacza grupę metylową, etylową, etynylową lub korzystnie chloroetylową, a n oznacza liczbę 2 lub 3, **znamienny tym**, że na 3-keton o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie działa się etano- lub propanodwutiolem w obecności katalizatora kwasowego lub w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza atom wodoru alkiluje się 17-keton o wzorze 3, w którym n oznacza liczbę 2 lub 3 za pomocą alkilującego związku metaloorganicznego o wzorze MR_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza resztę czynnika alkilującego po czym w przypadku gdy rodnik R_1 w produkcie końcowym oznacza atom wodoru ewentualnie grupę 17β-OH tioketalu estryfikuje się w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że 13β-etylo-17α-etylo-17β-hydroksygonen-4-on-3 tioketalizuje się etano- lub propanodwutiolem.

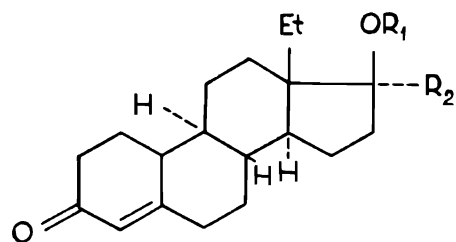
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że 3,3-etylenodwutio-13β-etylogonenu-4-on-17 etynyluje się acetylenkiem litu.

4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 w którym R_1 oznacza wodór estryfikuje się czynnikiem acetylującym.

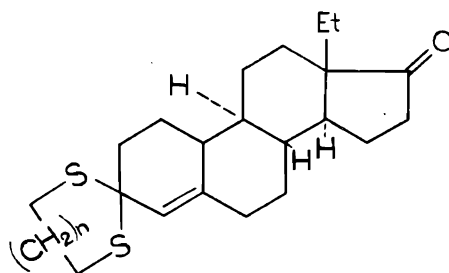
5. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 w którym R_1 oznacza wodór estryfikuje się czynnikiem acylującym, w którym grupa acylowa zawiera 7–11 atomów węgla.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3