

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

196 608B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

~~C07F 31/00~~
~~C07F 53/00~~

C07F 31/00
C07F 53/00

(21) (5586/86)

(22) A bejelentés napja: 86. 11. 28.

A bejelentés elsőbbsége:

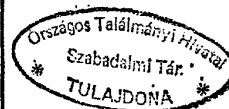
(33) DE

(32) 85. 12. 13.

(31) (P 35 44 661.7)

(41) (42) Közzététel napja: 88. 02. 29.

(45) A leírás megjelent: 89. 04. 28.



Feltaláló(k): (72)

Dr. Nickisch Klaus, dr. Laurent Henry, Nyugat-Berlin, WB

Szabadalmas: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB, Bergkamen, DE

(54)

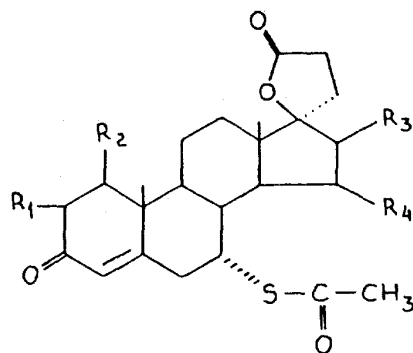
ELJÁRÁS 7 α -ACETIL-TIO-SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

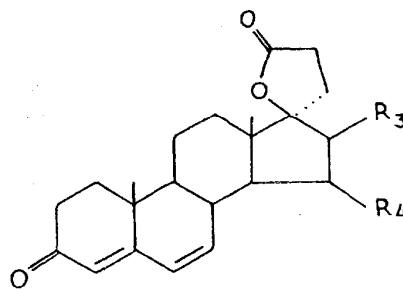
A találmány az (I) általános képletű 7 α -acetil-tio-szteroidok előállítására vonatkozik, ahol

R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom, illetve az a), b) vagy b') részképletnek megfelelő csoport.

Az eljárásra jellemző, hogy valamely (II) általános képletű 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolaktont, ahol R₃ és R₄ a fentiekben megadott jelentésű, egy Lewis-sav jelenlétében tioecetsavval reagáltatnak.



(I)



(II)

A jelen találmány 7α -acetil-tio-szteroidok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

A legismertebb 7α -acetil-tio-szteroid a spironolakton, amely igen jól bevált diuretikum. A spironolakton előállítására irányuló eddig ismertté vált eljárások valamennyien a 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolaktonon keresztül valósulnak meg, úgy hogy erre a vegyületre az eljárás utolsó reakciólépésében tioecetsavat adicionálnak. Ennek során melléktermékként mindig keletkezik kb. 7 % β -izomer is, ami hatástalan. Az eddigi eljárásokkal kapott termékből ezért a nem kívánt β -izomert előbb költségesebb tisztítási műveletekkel el kellett távolítani, ami a spironolakton kitermelésében veszteségeket okozott.

A DE-OS 28 09 838. számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratban egy olyan eljárást ismertetnek, melynek során a tioecetsavnak 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolaktonra történő addíciós reakcióját valamilyen erős sav, mint pl. p-toluolszulfonsav jelenlétében és felemelt hőmérsékleten végzik. A 7β -izomer mennyiségét azonban ezzel az eljárással sem sikerült 7,5 %-alá szorítani. Ezen túlmenően a szóban forgó eljárást a mespirenon szintéziséhez sem lehet alkalmazni, mivel az erősen savas reakciókörülmények miatt a savakkal szemben labilis 15 β ,16 β -metilén-spirolakton átalakulása következik be.

Azt találtuk, hogy a 7β -acetil-tio-származékok keletkezését csaknem teljes mértékben meg lehet szüntetni, ha a tioecetsav addícióját Lewis-savak jelenlétében valósítjuk meg.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű 7α -acetil-tio-szteroidok előállítására – ebben a képletben

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, illetve az a), b) vagy b') részképletnek megfelelő csoport –

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolaktont, ahol R_3 és R_4 a fentiekben megadott jelentésű, egy Lewis-sav jelenlétében tioecetsavval reagáltatunk.

Lewis-savként az idevontatókozó szakirodalomból ismert összes Lewis-sav alkalmas. Kiemeljük az ón(IV)-kloridot, a titán(IV)-kloridot, a cink(II)-kloridot, a bór-trifluorid-éterátot (BF₃-éterát) stb. Előnyösen bór-trifluorid-éterátot használunk.

Oldószerként mind az alkoholok, mint pl. metanol, etanol vagy izopropanol, mind a gyűrűs éterek, mint pl. tetrahydrofuran vagy dioxán alkalmazhatók. A reakcióhőmérséklet 0 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja között lehet, a 0 °C és 75 °C közötti hőmérséklet előnyös.

A fenti reakciókörülmények között a Spironolacton-sorozatbeli nyers termékben a 7β -izomer mennyisége – nagy nyomáson végzett folyadékromatográfiás (HPLC) vizsgálat szerint – 1 %-nál kevesebb, míg a 15 β ,16 β -metilén-spirolakton-sorozat nyers termékében csupán 0,6 % 7β -izomert lehet kimutatni.

A kívánt 7α -izomer végső tisztítását egyszerű átkristályosítással simán és gond nélkül megoldhatjuk.

A 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,

17-karbolaktonból kapott 1,2-dihidro-mespirenon dehidrogénezését ismert módszerekkel (pl. DDQ, SeO₂) végezzük.

5

1. példa

50 g 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolakton felfuszpendálunk 500 ml izopropanolban, majd a szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten és argongáz alatt 18 ml bór-trifluorid-éterátot, valamint 12,5 ml tioecetsavat adagolunk. A szuszpenziót 60 °C-on 30 percig keverjük, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal kicsapást végzünk. Az anyagot leszívátjuk, majd vízzel mossuk és vákuumban megszáritjuk. Így 58,9 g nyers terméket és ebből metanolból végzett átkristályosítás után 51,5 g spironolactont kapunk. A beta-izomer tartalom 1 %-nál kisebb.

20

$[\alpha_D] = -36,5$, UV : $\epsilon_{237} = 18750$.
Olvadáspont: 195,9 °C.

2. példa

50 g 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolakton (HPLC-vel 81 %-os) 500 ml izopropanollal készített oldatát 0 °C-ra lehűtjük, majd 18 ml bór-trifluorid-éterátot és 12,5 ml tioecetsavat adunk hozzá. Ezután az elegyet az említett hőmérsékleten még egy órán át keverjük. A reakció vége felé megindul a termék kiválása. A termék kicsapását úgy végezzük, hogy az elegyet 5 liter jeges vízbe öntjük, ami nátrium-kloriddal telítve van és ezt követően a pH-t telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 7-re állítjuk be. A kivált csapadékot leszívátjuk, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Ilyen módon 47,1 g 7 alfa-acetil-tio-15 beta, 16 beta-metilén-3-oxo-17-alfa-pregna-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amely – HPLC analízis szerint – 0,6 % β -izomert tartalmaz.

40

A termék fizikai jellemzői:
o.p. 256,0 °C. UV: $\epsilon_{237} = 18810$;
 $[\alpha]_D = -36,8$.

45

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 7α -acetil-tio-szteroidok előállítására – ebben a képletben

50

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, illetve az a), b) vagy b') részképletnek megfelelő csoport –

55

valamely (II) általános képletű 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolakton, ahol R_3 és R_4 a fentiekben megadott jelentésű, és tioecetsav reagáltatásával, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület és a tioecetsav reagáltatását Lewis-sav jelenlétében végezzük.

60

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy Lewis-savként bór-trifluorid-éterátot alkalmazunk.

65

