ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 185 797

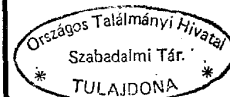
A bejelentés napja: (22) 81. 04. 16.

(21) 987/81

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO.~~E-07 3 1/100 -1~~
Cof 1/60

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1987. 05. 29.



Feltaláló(k): (72)

BOÓR Lajosné 30%, dr. TÓTH József 26%, dr. HOLLY Sándor 4%,
okl. vegyészek, dr. SZÉN Tamás 16%, GÁBOR László 12%, MAJOR
Ottóné 12%, okl. vegyészmérnökök, Budapest

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

(54) ELJÁRÁS 3-OXO-17 α -ETINIL-17 β -TRIFLUORACETOXI-GONÁN-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

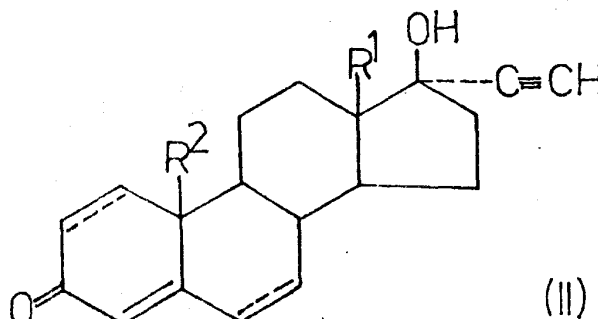
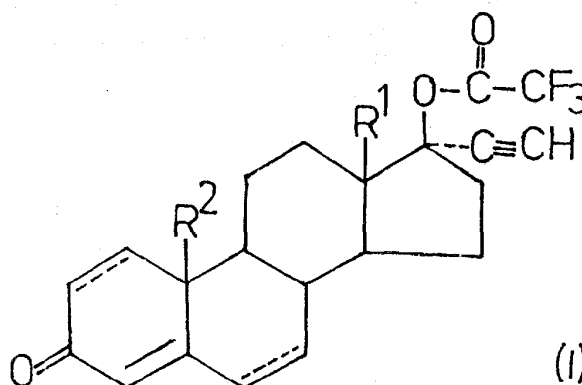
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 3-oxo-17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-gonán-származékok – e képletben

R^1 metil- vagy etilcsoportot,

R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel, a szaggatott vonallal jelölt kötés pedig a két szomszédos szénatom közötti egyszeres vagy kettőskötést jelent –

előállítására a megfelelő (II) általános képletű 17 α -etinil-17 β -hidroxi-gonán-származékok vízmentes közegben, savmegkötőszer jelenlétében, legalább ekvimoláris mennyiségű trifluorecetsavanhidriddel való reagáltatás útján.

Az (I) általános képletű 17 β -trifluoracetoxi-származékok igen előnyös kiindulási anyagok kortikoid-hatású pregnánvázas vegyületek előállítására.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 3-oxo-17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-gonán-származékok – e képletben

R^1 metil- vagy etilcsoportot,

R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel, a szaggatott vonallal jelölt kötés pedig a két szomszédos szénatom közötti egyszeres vagy kettőskötést jelent – előállítására.

Az (I) általános képletű új vegyületek maguk is inutnak farmakológiai aktivitást, elsősorban azonban értékes kiindulási anyagok a kortikoid hatással rendelkező pregnánvázis vegyületek szintéziséhez. A trifluoracetil-csoportot már alkalmazták ugyan bizonyos pregnánvázis szteroidoknál a 11 β , 17 α és 21-helyzetű hidroxilcsoportok átmeneti védésére [például a 2 144 405 számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi irat és a 2 854 465 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli és az 1 185 344 lajstromszámú angol szabadalmi leírások szerint], 17 α -etinil-17 β -hidroxigonánok trifluoracetinsavas észtereit azonban az irodalom nem említi.

A 2 409 648 számú NSZK-beli nyilvánossághozozatoli irat említi ugyan a tesztoszteron 17 β -alkil- és 17 β -trihalogénalkil-észtereit, az utóbbiak közül azonban példaképpen is csupán a triklórmetil-, tribrómmetil- és triklórbutil-észtereket említi, 3-oximok előállításának közbelső termékeként, számos más, ilyen célra ugyancsak alkalmas tesztoszteron-észter között; tulajdonságaikat és konkrét előállítási módjukat azonban nem írja le (ténylegesen csupán a ciklopropilkarbonsav- és ciklopentilkarbonsav-észterek előállítását ismerteti, a bejelentésünk szerintiétől eltérő, savanhidrides módszerrel).

Ha már most a bejelentésünk szerinti 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-szteroidokat akár ezekkel az idézett NSZK-szabadalomban le nem írt, csupán említett triklóralkanoiloxi-származékokkal, akár az irodalomból már régebben ismert analóg alkil-észterekkel, pl. az acetát- vagy formiát-észterrel hasonlítjuk össze, azt találjuk, hogy ezek egyike sem alkalmas a kívánt 17 α -hidrox-20-oxo-szerkezet kialakítására, míg a 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-szteroidok katalitikus mennyiségű higanyos jelenlétében, dipoláris protonmentes vagy bázisos oldószerben hangyasavval vagy ecetsavval kezelve – ez az eljárás külön szabadalmi bejelentésünk tárgyát képezi – simán átalakíthatók a megfelelő 17 α -(észterezett)-hidrox-20-oxo-pregnán-származékká.

Hasonló célra eddig csak a 17 α -etinil-17 β -hidroxigonánok egyes szervesen savakkal képezett észtereit tudták alkalmazni, így a 2 140 201 és 2 230 286 sz. német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozozatoli iratban 17 α -etinil-17 β -szulfid-észterek, a 174 982 sz. magyar szabadalmi leírásban nitrátészterek ilyen célra való alkalmazását ismertették. Ezekkel szemben azonban a találmány szerinti eljárással előállítható 17 β -trifluoracetoxi-17 α -etinil-szteroidok lényegesen előnyösebbek; egyrészt könnyebben és egyszerűbben állíthatók elő, másrészt lehetővé teszik az előállított 17 β -trifluoracetoxi-17 α -etinilszteroidok előnyös in situ továbbreaktálását a terméknek a reakcióelegyből

való elkülönítése nélkül (ami a szervesen észterek esetében nem megy), mindemellett lényegesen jobb hozammal szolgáltatják a kívánt 17 α -(észterezett)-hidrox-20-oxo-szteroidokat.

A 17 α -etinil-17 β -hidroxigonánok (I) általános képletű 17-trifluoracetinsavas észtereit a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 17 α -etinil-17 β -hidroxigonán-vegyületet – ahol R^1 és R^2 és a szaggatott vonal jelentése a fentivel egyező – vízmentes közegben savmegkötőszert jelenlétében legalább ekvimoláris mennyiségben trifluoracetinsavhidriddel reagáltatunk. Savmegkötőszerként előnyösen valamely tercier amint, például piridint, trietil-amint, N-metil-morfolint és/vagy egyéb bázisos jellegű anyagot, például dimetil-formamidot, hexametil-foszforsav-triamidot alkalmazhatunk.

A reakciót – 50 °C és szobahőmérséklet közötti, előnyösen 0 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként előnyösen magát a savmegkötőszert, például a piridint, dimetilformamidot vagy hexametil-foszforsavtriamidot használjuk; a szükséghez képest azonban hígíthatjuk a reakcióelegyet valamely a reakció szempontjából közömbös oldószerrel, például kloroformmal, tetrahydrofuránnal, dioxánnal, acetonnal is.

A kiindulási anyagként felhasználható (II) általános képletű 17-etinil-17-hidroxigonán-származékok – ahol R^1 és R^2 jelentése megegyezik a fentiekkel – akár szterinek (például koleszterin, szitoszterin, szigmaszterin) oldalláncának lebontása útján, akár totálszintézissel kapott 17-oxoszteroidok etilézése útján, önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

Bár a 17 α -etinil-17 β -hidrox-szteroidok 17-es helyzetű hidroxilcsoportja szterikusán gátolt és így észterezése általában nehezen vagy egyáltalában nem valósítható meg, meglepő módon trifluoracetinsavanhidriddel a reakció 0 °C körüli hőmérsékleten a savanhidrid igen kis feleslegével is néhány perc alatt lejár szódik.

Az irodalom szerint a trifluoracetinsavas észterek lúgos hidrolízisre igen érzékenyek és ezért vizes közegből való izolálásuk vagy a vizes termék szárítása során bomlást szenvednek [Advances in Carbohydrate Chemistry 16, 60–61 (1961); Chemical Reviews 55, 816–17 (1955)], ezzel szemben meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti előállítható új 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-gonánok viszonylag stabil vegyületek. Stabilitásukat mutatja az a tény is, hogy amennyiben előállításuk során vízzel elegyedő bázist, például piridint vagy dimetilformamidot alkalmazunk, úgy a reakcióelegyet előnyösen és a termék bomlásának veszélye nélkül dolgozhatjuk fel vízre öntés és a kívánt 17-trifluoracetát-észternek a vizes közegből való kiszűrése és megszáritása útján.

A találmány szerint előállítható új vegyületek igen előnyösen alkalmazhatók kiindulási anyagként a kortikoid-hatással rendelkező pregnánvázis vegyületek, mint a Reichstein-S-vegyület ezen keresztül a hidrokortizon, prednizolon és triamcinolon-acetonid, valamint a gesztagen hatású 17 α -hidrox-progeszteron-kapronát előállítására, mint-hogy a 17-helyzetű trifluoracetát-csoport igen elő-

nyösen alkalmazható úgynevezett távozó csoportként az ilyen szintézisekben és így a 17 α -etinil-17-trifluoracetoxi-származékból kiindulva igen jó eredménnyel valósítható meg a megfelelő térálíású 17 α -aciloxi-20-oxo-pregnán-szerkezet kialakítása.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

3,10 g (0,01 mol) 17 α -etinil-17 β -hidrox-androszt-4-én-3-ont 15 ml vízmentes piridinben oldunk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és hűtés közben 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá. Az elegyet 0–5 °C-on 10 percig keverjük, majd 310 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 3,55 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-androszt-4-én-3-ont kapunk, mely az elméleti kitermelésnek 99,3%-a. Olvadáspont: 142–144 °C.

IR: 1664 (3—C=O),

1785–1215 (—O—CO—CF₃), 1612 (C=C),

1150 (—CF₃), 3300, 3235, 2120 cm⁻¹ (—C≡CH).
Fluor-elemanalízis: 13,76% (számított: 13,95%).

2. példa

3,08 g (0,01 mol) 17 α -etinil-17 β -hidrox-androszta-1,4-dién-3-ont 15,4 ml piridinben oldunk és az oldathoz hűtés közben 0–5 °C-on 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet adunk. A hűtést megszüntetjük és 15 perces keverés után az elegyet 308 ml vízre öntjük, a kivált terméket szűrjük és megszáritjuk. 3,49 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-androszta-1,4-dién-3-ont kapunk (az elméleti hozam 98,0%-a). Olvadáspont: 149–152 °C.

IR: 1657 (3—C=O), 1780,

1215 (—O—CO—CF₃), 1619, 1601 (C=C),

1165 (—CF₃), 3220, 2110 cm⁻¹ (—C≡CH).
Fluor-elemanalízis: 13,91% (számított: 14,03%).

3. példa

3,06 g (0,01 mol) 17 α -etinil-17 β -hidrox-androszta-1,4,6-trién-3-ont 30,6 ml piridinnel készült oldathoz 0–5 °C-on jeges hűtés közben 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet adunk, 0–5 °C-on egy órát keverjük, majd az elegyet 306 ml vízre öntjük. A kivált kristályos terméket szűrjük és megszáritjuk. 3,47 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-androszta-1,4,6-trién-3-ont kapunk (az elméleti hozam 98,0%-a). Olvadáspont: 132–134 °C.

IR: 1785, 1216 (—O—CO—CF₃),

1645 (3—C=O), 1610, 1575 (C=C),

1150 (—CF₃), 3265, 2120 cm⁻¹ (C≡CH).
Fluor-elemanalízis: 14,20% (számított: 14,09%).

4. példa

3,10 g (0,01 mol) 17 α -etinil-17 β -hidrox-18-metil-ösztro-4-én-3-on 30 ml piridinnel készült oldathoz 0–5 °C-on hűtés közben 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet adunk, az elegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 450 ml vízre öntjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük és megszáritjuk. 3,45 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-18-metil-ösztro-4-én-3-ont kapunk (az elméleti hozam 96,5%-a). Olvadáspont: 192–194 °C.

IR: 1782, 1216 (—O—CO—CF₃),

1647 (3—C=O), 1609 (C=C), 1150 (—CF₃),

3220, 2110 cm⁻¹ (—C≡CH).

Fluor-elemanalízis: 13,78% (számított: 13,95%).

5. példa

2,96 g (0,01 mol) 17 α -etinil-17 β -hidrox-ösztro-4-én-3-ont 29,6 ml piridinben oldunk. A 0 °C-ra hűtött oldathoz 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk. 30 percig tartó keverés után az elegyet 300 ml vízre öntjük, a kivált kristályos anyagot leszűrjük és megszáritjuk. 3,27 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-ösztro-4-én-3-ont kapunk (az elméleti hozam 95,0%-a). Olvadáspont: 145–146 °C.

IR: 1785, 1220 (—O—CO—CF₃), 1650,

1609 (3—C=O), 1155 (—CF₃), 3210,

2105 cm⁻¹ (—C≡CH).

Fluor-elemanalízis: 14,72% (számított: 14,84%).

6. példa (oltalmi körön kívüli vegyület előállítás)

3,10 g 17 α -etinil-17 β -hidrox-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-trién 31 ml piridinnel készült oldatát 0–5 °C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten keverés közben 2,09 ml (0,015 mol) trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá. Az elegyet 45 percig 0–5 °C-on keverjük, majd 310 ml vízre öntjük. Szűrés, vízzel történő mosás és szárítás után 3,51 g 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10)-triént kapunk (az elméleti hozam 98,0%-a). Olvadáspont: 98–100 °C.

IR: 1790, 1230 (—O—CO—CF₃), 1610, 810 (aromás C=C), 1150 (—CF₃), 3300, 3320,

2120 cm⁻¹ (—C≡CH).
Fluor-elemanalízis: 13,90% (számított: 14,02%).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új 3-oxo-17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-gonán-származékok — e képletben

R¹ metil- vagy etilcsoportot,

R² hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel, a szaggatott vonallal jelölt kötés a két szomszédos szénatom közötti egyszeres vagy kettőskötést jelent —

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű 17 α -etinil-17 β -hidroxi-gonán-származékot – ahol R^1 , R^2 és a szaggatott vonal jelentése megegyezik a fentiekkel – vízmentes közegben, savmegkötőszer jelenlétében, legalább ekvimoláris mennyiségű trifluorecetsavanhidriddel reagáltatunk.

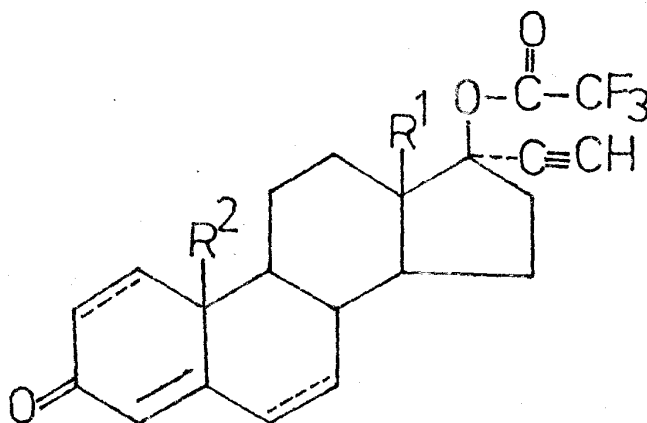
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy savmegkötőszerként

tercier bázist, célszerűen piridint és/vagy egyéb bázisos jellegű anyagot, célszerűen dimetilformamidot vagy hexametilfoszforsavtriamidot alkalmazunk.

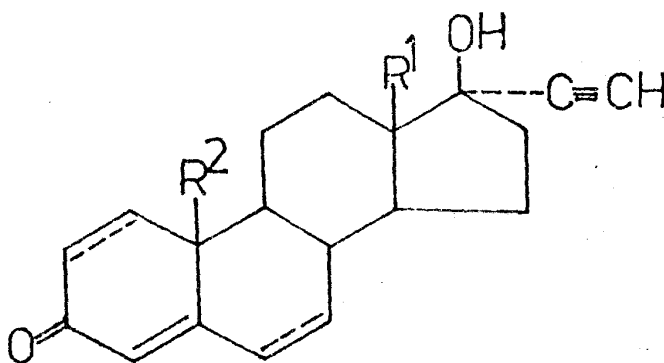
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót – 50 °C és + 25 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen 0 °C és + 5 °C között folytatjuk le.

I db ábra

NSZO₄: C 07 J 1/00



(I)



(II)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (868715/09)
COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet