



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

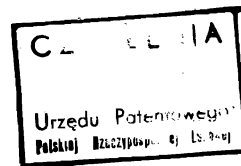
Zgłoszono: 27.04.79 (P. 215209)

Pierwszeństwo: 28.04.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 28.01.80

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1983

Int. Cl.³ C07J 5/00



Twórcy wynalazku: Pier Paolo Castelli, Bruno Romano

Uprawniony z patentu: Blasinachim S. p. A., Mediolan (Włochy)

Spesób wytwarzania pochodnych 6 α -chlorowco-3-ketopregnadien-1,4

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania pochodnych 6 α -chlorowco-3-ketopregnadien-1,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową zawierającą do 9 atomów węgla, W oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metylową, X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom fluoru lub chloru i Z oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową zawierającą do 9 atomów węgla, przy czym Z i W razem mogą tworzyć grupę o wzorze 2.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są produktami wyjściowymi do wytwarzania znanych związków o wzorze 5 mających cenne właściwości farmakologiczne.

Znane sposoby wytwarzania związków o wzorze 1 polegają na tym, że estry pregnadien-3,5-olu-3 albo estry wyprowadzone z Δ^4 -3-ketosteroidów traktuje się elektrolitowymi substancjami chlorowcowanymi. Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie tych związków z pochodnych 3-ketopregnadien-1,4.

Z opisów patentowych St. Zjedn. Am. nr nr 3 506 650 i 3 629 299 wiadomo, że ugrupowanie Δ^4 -3-ketonowe można enolizować tylko w niektórych związkach mających grupę ketonową w pozycji 11. Fakt ten zmusza do stosowania skomplikowanych procesów w celu przeprowadzenia związków z grupą ketonową w pozycji 11 w bardziej aktywne związki z grupą 11 β -hydroksylową i ewentualnie podstawione chlorowcem w pozycji 9.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne 3-enolowe 9 β ,11 β -epoksy pregnadien-1,4-onu-3, to jest 3-estry

2

lub 3-estry 9 β ,11 β -epoksy pregnatrien-1,3,5-olu-3, można wytwarzać z wysoką wydajnością przez reakcję 9 β ,11 β -epoksy steroidu z odpowiednim środkiem acylującym lub eteryfikującym, takim jak bezwodniki kwasów alkanokarboksylowych, octan izopropenylu lub ortomrówczany trójalkilowe, prowadząc tę reakcję w kontrolowanych warunkach. Wytworzone pochodne 3-enolowe przeprowadza się następnie w pochodne 6-chlorowcowe, działając odpowiednim środkiem chlorowcującym, takim jak N-chlorowcoamidy, fluorek perchlorylu itp.

Reakcję chlorowcowania można prowadzić bezpośrednio, bez wyosobniania związku 3-enolowego, a jedynie po ostrożnym usunięciu głównej ilości rozpuszczalników lub składników reakcji pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszczeniu pozostałości w rozpuszczalniku wymaganym w drugim etapie procesu. Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że wytworzone pochodne 6-chlorowcowe mają przeważnie konfigurację α albo co najmniej stanowią mieszaninę w której głównym składnikiem jest epimer α .

Zgodnie z wynalazkiem jako produkty wyjściowe stosuje się pochodne 3-ketopregnadien-1,4 o ogólnym wzorze 3, w którym R, Z i W mają wyżej podane znaczenie. Związki te poddaje się w obecności kwasowego katalizatora, zwłaszcza kwasu p-toluenosulfonowego, reakcji z opisany wyżej środkiem acylującym lub eteryfikującym, po czym otrzymaną nową pochodną 3-enolową o wzorze 4, w którym R, W i Z mają wyżej podane znaczenie i R¹ oznacza niższą grupę acylową lub alkilową, poddaje się reakcji z środkiem chlorowcującym, jak podano wyżej.

W otrzymanym związku o wzorze 1, w którym wszystkie

3

symbole mają wyżej podane znaczenie, można rozrywać w znany sposób pierścień epoksydowy działając kwasem chlorowcowodorowym, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 5, w którym R, W i Z mają wyżej podane znaczenie, a X i Y oznaczają atomy chlorowca. W celu wytworzenia związku, w którym Y oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, działa się kwasem chlorowcowodorowym nie będącym kwasem fluorowodorowym i następnie odszczepia się atom chlorowca w pozycji 9 znany sposób. Przebieg tych reakcji przedstawia schemat podany na rysunku. Podstawniki we wzorach występujących w tym schemacie mają wyżej podane znaczenie.

Gdy w związku wyjściowym o wzorze 3 Z oznacza grupę hydroksylową i W oznacza grupę hydroksylową w konfiguracji α , wówczas taki cis-diol można kondensować z cząsteczką ketonu lub aldehydu, wytwarzając grupę 16a, 17a-acetalową lub ketalową. Gdy w związku o wzorze 3R albo Z albo W w konfiguracji α oznacza lub oznaczają grupę lub grupy hydroksylowe i enolizację prowadzi się drogą enolosterylizacji, wówczas grupy te ulegają acylowaniu i występują w związkach o wzorach 4, 1 i 5 w postaci grup acyloksylowych, w których acyl stanowi grupę występującą w związku użytym do enolosterylizacji.

Przykład I. a) Roztwór 10 g 21-octanu 16,17-acetonidu 9 β , 11 β -epoksy-16a, 17a, 21-trójhidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20 i 1,5 g monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego w 200 ml octanu izopropenylu poddaje się powolnej destylacji w ciągu 10 godzin, dodając co pewien czas octanu izopropenylu tak, aby utrzymać objętość mieszaniny reakcyjnej powyżej 100 ml. Następnie roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 10 g stałego wodorowęglanu sodowego, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z eterem i wodą, rozdziela warstwy i warstwę wodną dwukrotnie ekstrahuje eterem. Połączone roztwory eterowe płucze się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z metanolu, otrzymując 10 g 16,17-acetonidu 3,21-dwuacetoksy-9 β , 11 β -epoksy-16a, 17a-dwuhydroksypregnadieno-1,3,5-onu-20 o temperaturze topnienia 182°C;

(a)_D = -195° (dioksan); λ maks. 211 nm i 331 nm ($\epsilon = 10\,350$ i $5\,600$).

b) Do roztworu 9,5 g związku otrzymanego w sposób wyżej opisany w 400 ml czterowodorofuranu zawierającego 20% wody wprowadza się powoli przez bełkotkę w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej fluorek perchlorylu, po czym usuwa nadmiar fluorku archlorylu przepuszczając przez mieszaninę w ciągu 30 minut strumień azotu i następnie oddestylowuje główną część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się eterem, połączone wyciągi płucze 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z metanolem, otrzymując 7,0 g 21-octanu 16,17-acetonidu 6a-fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16a, 17a, 21-trójhidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt topnieje z objawami rozkładu

w temperaturze 232°C, λ maks. 246 nm ($\epsilon = 15\,900$), (a)_D = +59° (dioksan).

Traktując ten związek w znany sposób fluorowodorem, otrzymuje się fluocinonid, to jest 21-(acetoksy)-6a,9-dwu-

4

fluoro-11 β -hydroksy-16a, 17-[(1-metyloetylideno)bis/oksy]-pregnadieno-1,4-dion-3,20, który przez odacetylowanie daje acetonid fluocinolonu o takich samych właściwościach fizykochemicznych jak próbka otrzymana znany sposóbem.

Przykład II. 5 g 9 β ,11 β -epoksy-17a, 21-dwuhydroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20 poddaje się reakcji z octanem izopropenylu w sposób opisany w przykładzie I (a), po czym usuwa nadmiar składnika reakcji, pozostałość rozpuszcza w 200 ml czterowodorofuranu z dodatkiem wody i traktuje fluorkiem perchlorylu w sposób opisany w przykładzie I (b), otrzymując 3,4 g 17,21-dwuoctanu 6a-fluoro-9 β , 11 β -epoksy-17a, 21-dwuhydroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt topnieje w temperaturze 224°C z objawami rozkładu, λ maks. 247 nm ($\epsilon = 15\,300$), (a)_D = +3,14° (dioksan).

Związek ten traktuje się fluorowodorem w zwykły sposób, otrzymując dwuocetan 6a,9a-dwufluoroprednisolonu, z którego po alkalicznej dezacylacji otrzymuje się 6a,9a-dwufluoroprednisolon, o właściwościach fizykochemicznych takich samych jak związku wytworzonego zaany sposóbem.

Przykład III. 12 g 9 β ,11 β -epoksy-16a-metylo-17a, 21-dwuhydroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20 poddaje się reakcji w sposób opisany w przykładzie II i otrzymuje 8,7 g surowego 17,21-dwuocetanu-6a-fluoro-9 β ,11 β -epoksy-16a-metylo-17a,21-dwuhydroksypregnadieno-1,4-dionu - 3,20 miesza się z mieszaniną chlorku metylenu z metanolem. Otrzymaną zawiesinę traktuje się w atmosferze azotu katalityczną ilością metanolowego roztworu wodorotlenku potasowego w pokojowej temperaturze i po upływie 90 minut zubożętnia wodnym roztworem kwasu octowego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z metanolu, otrzymując 6,5 g 6a-fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16a-metylo-17a, 21-dwuodoro-pregnadieno-1,4-dionu-3,20, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 268°C; λ maks. 247 nm ($\epsilon = 16\,150$); (a)_D = +31° (dwumetyloformamid).

Działając na ten związek fluorowodorem w zwykły sposób, otrzymuje się fluorometazon o właściwościach fizykochemicznych identycznych z właściwościami tego związku wytworzonego w znany sposób.

Przykład IV. 2 g 6a-fluoropochodnej wytworzonej w sposób opisany w przykładzie I (b) dodaje się porcjami do 10 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego, ochłodzony do temperatury -15°C. Podczas dodawania miesza się energicznie i po zakończeniu dodawania utrzymuje mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu około 2 godzin, po czym wlewa ostrożnie do nadmiaru ochłodzonego lodem roztworu węglanu sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu i po krystalizacji z chlorku metylenu z metanolem otrzymuje się 2,15 g 21-octanu 16,17-acetamidu 6a-fluoro-9a-bromo-11 β , 16a, 17a, 21-czterohydroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 218°C; [a]_D = +106,4° (dioksan); λ maks. 241 nm ($\epsilon = 14\,600$).

Usuwać z tego związku atom bromu w pozycji 9 znany sposóbem wytwarza się 21-octan flunisolidu.

Przykład V. a) Do zawiesiny 10 g 21-octanu 16,17-acetonidu 9 β ,11 β -epoksy-16a, 17a, 21-trójhidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20 w 50 ml czterowodorofuranu dodaje się 10 ml ortomrówczanu metylu, 20 ml absolutnego metanolu i 400 mg kwasu p-toluenosulfonowego i miesza

w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Następnie dodaje się 1 ml pirydyny, oddestylowuje roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekształca z metanolu, otrzymując 5 g 21-octanu 16,17-acetonidu 3-metoksy-9 β ,11 β -epoksy-16a, 17a,21-trójhidroksypregnatien-1,3,5-onu-20. Produkt topnieje w temperaturze 172°C;

$\lambda_{\text{maks.}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 250 nm i 320 nm ($\epsilon = 2\,900$ i $4\,150$); $(a)_D = -164^\circ$ (dioksan).

b) Do roztworu 3 g związku otrzymanego w sposób opisany w ustępie (a) w 60 ml pirydyny wprowadza się przez bełkotkę w ciągu 10 minut fluorek perchlorylu, po czym usuwa nadmiar fluorku perchlorylu przepuszczając strumień azotu i roztwór wlewa do lodowatej wody. Kryształiczny osad odsącza się, przemywa dokładnie wodą, suszy i krystalizuje z metanolu, otrzymując 2 g 21-octanu 16,17-acetonidu 6a-fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16a,17a, 21-trójhidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt ten jest identyczny z otrzymanym w sposób opisany w przykładzie I (b).

c) Roztwór 2 g związku opisane w ustępie (a) w 40 ml acetonu traktuje się 0,4 g bezwodnego octanu sodowego, 6 ml wody i 1,06 g N-chloroimidu kwasu bursztynowego i miesza w ciągu nocy, po czym wlewa do lodowatej wody. Wytrącony osad odsącza się, przemywa dokładnie wodą, suszy i rozciera z metanolem, otrzymując 1,5 g 21-octanu 16,17-acetonidu 6a-chloro-9 β ,11 β -epoksy-16a,17a, 21-trójhidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt topnieje w temperaturze 199°C; $\lambda_{\text{maks.}}$ 247 nm ($\epsilon = 14\,500$); $(a)_D = +53$ (dioksan).

Przykład VI. 21-octan 9 β ,11 β -epoksy-16a-metylo-21-hidroksypregnadieno-1,4-dion-3,20 poddaje się reakcji z ortomrówczanem metylu w sposób opisany w przykładzie V (a), po czym odparowuje główną ilość rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w pirydynie i traktuje fluorkiem perchlorylu w sposób opisany w przykładzie V (b). Otrzymuje się 21-octan 6a-fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16a-metylo-21-hidroksypregnadieno-1,4-dion-3,20 o temperaturze topnienia 178°C; $(a)_D = +87^\circ$ (dioksan).

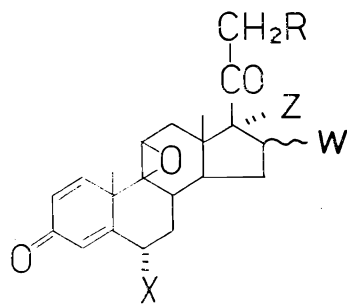
Poddając ten produkt reakcji z fluorowodem w znany sposób, otrzymuje się 21-octan dwufluorokortolonu.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z 5 g 9 β ,11 β -epoksy-16 β -metylo-17a-hidroksypregnadieno-1,4-dionu -3,20 otrzymuje się 3,5 g 17-octanu 6a-fluoro-9 β ,11 β -epoksy-16 β -metylo-17a-hidroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 212°C; $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 246 nm ($\epsilon = 15\,000$); $(a)_D = +41,2^\circ$ (dioksan).

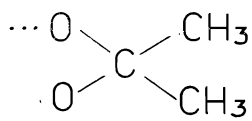
Wprowadzając do tego związku w znany sposób grupę hydroksylową w pozycję 21 i otwierając pierścień 9 β ,11 β -epoksydowy za pomocą fluorowodoru, związek ten przeprowadza się w diflorazon o właściwościach fizykochemicznych takich samych jak produktu wytworzonego w znany sposób.

Zastrzeżenie patentowe

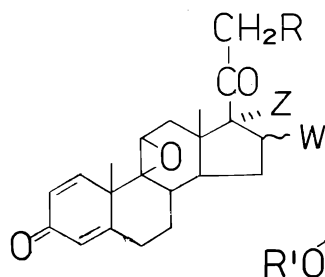
Sposób wytwarzania pochodnych 6a-chlorowco-3-ketopregnadien-1,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową zawierającą do 9 atomów węgla, W oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metylową, X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom fluoru lub chloru i Z oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową zawierającą do 9 atomów węgla, przy czym Z i W razem mogą tworzyć grupę o wzorze 2, **znamienny tym**, że pochodną 3-ketopregnadien-1,4 o ogólnym wzorze 3, w którym R, Z i W mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w obecności kwasowego katalizatora, zwłaszcza kwasu p-toluenosulfonowego, reakcji z odpowiednim środkiem acylującym lub eteryfikującym, takim jak bezwodnik acylowy, octan izopropenylu lub ortomrówczan trójalkilowy, po czym otrzymaną nową pochodną 3-enolową o wzorze 4, w którym R, W i Z mają wyżej podane znaczenie i R¹ oznacza niższą grupę acylową lub alkilową, poddaje się reakcji z odpowiednim środkiem chlorującym, takim jak N-chlorowcoamid lub fluorek perchlorylu.



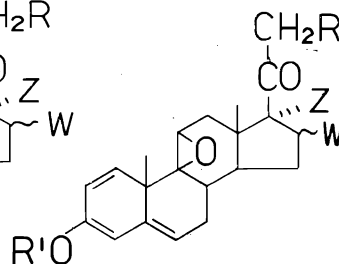
Wzór 1



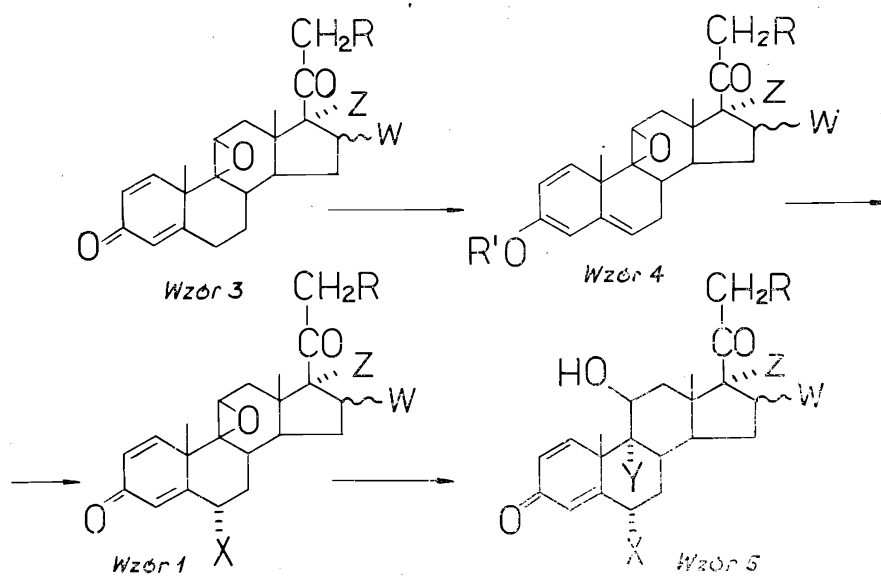
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Schemat