



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.09.74 (P. 183651)

Pierwszeństwo: 26.09.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.77

MKP C07c 171/04

Int. Cl.²
C07J 63/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann — La Roche und Co.
Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych D-homosteroidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych D-homosteroidów o wzorze 1, w którym zaznaczone linią kreskową wiązanie w pozycjach 16, 17 — jest fakultatywne, zaś R¹⁰ oznacza wodór lub rodnik metylowy, a R⁷ oznacza rodnik merkaptio, acylotio albo alkilotio. Wyrażenie „acyl” odnosi się do rodnika nasyconego nienasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego oraz cykloalifatycznego, aryloalifatycznego lub aromatycznego kwasu karboksylowego zawierającego korzystnie aż do 15 atomów węgla.

Przykładami takich kwasów są: kwas mrówkowy, octowy, pawliowy, propionowy, masłowy, kapronowy, enantowy, undecylenowy, oleinowy, cykloheksylopropionowy, cyklopentylopropionowy, fenylloctowy i benzoesowy. Szczególnie korzystne są rodniki kwasów mających 1—7 atomów węgla. Wyrażenie „alkil” obejmuje rodniki węglowodorów alifatycznych, cykloalifatycznych i aryloalifatycznych, mających korzystnie do 8 atomów węgla. Przykładami takich rodników alkilowych są: rodnik metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzylowy i fenylloetylowy.

Szczególnie interesujące są związki o wzorze 1 w którym R¹⁰ stanowi rodnik metylowy a następnice takie, które są nasycone w pozycji 1, 2. Przykładem takich uprzywilejowanych związków jest: 7 α -acetylotio-3-keto-D-homo-21, 24-dinor-17 α -chole-4-eno-23, 17 α -lakton. Dalszą uprzywilejowaną grupą związków są związki o wzorze 1 z podwójnym

2

wiązaniem w pozycji 16, 17 jak na przykład 7 α -acetylotio-3-keto-D-homo-21, 24-dinor-17 α -chole-4, 16-dieno-23, 17 α -lakton. Przykładem związków o wzorze 1 w którym R¹⁰ jest wodorem jest: 7 α -acetylotio-3-keto-19, 21, 24-trinor-D-homo-17 α -chole-4, 16-dieno-23, 17 α -lakton. D-homosteroidy o wzorze 1 otrzymuje się według wynalazku w ten sposób, że D-homosteroid o wzorze 2, w którym R¹⁰ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem R⁷-H, w którym R⁷ ma wyżej podane znaczenie.

Podstawnik R⁷ można wprowadzić do D-homosteroidu o wzorze 2 znaną metodą przez traktowanie steroidu siarkowodorem, merkaptanem lub kwasem trikarboksylowym. Reakcję przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku na przykład w eterze takim jak dwuoksan lub czterowodorofuran lub w alkoholu np. metanolu lub etanolu, albo w chlorowcowęglowodorze jak na przykład w chloroformie. Korzystnie jest stosować przy tym nadmiar odczynnika np. kwasu tiokarboksylowego, który ma służyć równocześnie jako rozpuszczalnik.

Związki wyjściowe można wytworzyć następująco: z 17 α -etynylo-3 β ,17 α -dihydroksy-D-homo-androstenu-5 wytwarza się znaną metodą związek Grignarda który za pomocą CO₂ przeprowadza się w pochodną kwasu propiolowego. Sól sodową tak otrzymanej pochodnej kwasu propiolowego uwadarnia się za pomocą węgla palladowanego w wodnym roztworze etanolu aż do przyłączenia jednego równoważnika molowego wodoru. Utworzo-

na pochodna kwasu akrylowego ulega samorzutnie laktonizacji a następnie uwadarnia się ją z przyłączeniem drugiego równoważnika molowego wodoru. Przez utlenianie Oppenauera i odwodornienie w pozycji 6, 7 otrzymuje się nasycony w pozycji 16, 17 związek o wzorze 2 w którym R¹⁰ oznacza rodnik metylowy. Nasycone w pozycji 16, 17 związki wyjściowe o wzorze 2 w którym R¹⁰ stanowi wodor można otrzymać następująco:

Eter metylowy D-homoestronu poddaje się redukcji według Bircha do 3-metyloeteru D-homo-2,5 (10) -estradieno-3, 17 β -diolu, który utlenia się (na przykład według Pfiltzner-Moffatta) do 17 α -ketonu a następnie tenże keton poddaje się reakcji z etynylowym związkiem Grignarda. W wyniku słabo kwaśnej hydrolizy, na przykład za pomocą kwasu szczawiowego, uzyskuje się z tego D-homo-17 α -etynylo-17 α -hydroksy-5 (10) estren-3-on, z którego przez reakcję Grignarda z CO₂ i uwodornienie, tak jak to opisano powyżej dla 10-metylozwiązku, otrzymuje się lakton kwasu 3-(D-homo-3 β , 17 α - β -dwohydroksy-5 (10) estren-17 α -ylo-propionowego. Utlenianie, na przykład według Pfiltzner-Moffatta, daje lakton kwasu 3-/D-homo-17 α β -dydroksy-3-keto-5 (10) -estren-17 α -ylo/-propionowego. Z niego otrzymuje się związek wyjściowy przez izomeryzację podwójnego wiązania w pozycji 5(10) i odwodnienie w pozycji 6, 7.

Związki wyjściowe z podwójnym wiązaniem w pozycji 16, 17 wytwarza się dogodnie w ten sposób że do D-homo-5, 16-androstadien-3 β -ol-17 α -onu, w przypadku wytwarzania związków z R¹⁰ stanowiącym rodnik metylowy, znana metoda, na przykład przez reakcję z odczynnikami Grignarda takim jak związek o wzorze 3 lub korzystnie z odpowiednim związkiem litu, wprowadza się jednostkę C₃ w pozycję 17 α i następnie chronioną funkcję aldehydową przeprowadza się w funkcję kwasową a otrzymany produkt reakcji laktonizuje się przez zakwaszenie. Analogicznie wytwarza się związki wyjściowe nienasycone w pozycji 16, 17 w których R¹⁰ stanowi atom wodoru to znaczy: do eteru metylowego D-homoestronu wprowadza się przez bromowanie i dehydrobromowanie podwójne wiązanie w pozycji 16, 17 a potem, analogicznie do wyżej opisanego szeregu reakcji, przeprowadza się redukcję według Bircha pierścienia aromatycznego, utlenienie grupy 17 α -hydroksylowej, wprowadzenie bocznego łańcucha kwasu propionowego przez reakcję Grignarda lub kondensację z kwasem propiolowym/KOH, laktonizację bocznego łańcucha kwasu propionowego i hydrolizę ugrupowania 3-eterowego.

D-homosteroidy o wzorze 1 wykazują działanie farmakologiczne przy czym szczególnie ciekawe jest ich działanie na gospodarkę mineralną ciała. Mogą one między innymi znaleźć zastosowanie do wypłukiwania obrzęków, wywołanych na przykład niewydolnością serca. Związki o wzorze 1 mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających powyższe związki lub ich sole w mieszaninie z organicznymi lub nieorganicznymi, obojętnymi nośnikami, nadającymi się do użycia jelitowego, podskórnego lub pozajelitowego, takimi jak

na przykład: woda, żelatyna, guma arabska, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, polialkilenoglikole, wazelina itd.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać stałą (na przykład jako tabletki, drażetki, czopki, kapsułki), półstałą (na przykład jako maści), lub ciekłą (na przykład jako roztwory, zawiesiny lub emulsje). Ewentualnie są one wyjąławiane i/lub zawierają substancje pomocnicze takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Mogą także zawierać jeszcze inne terapeutycznie cenne substancje. Wytwarzanie środków leczniczych następuje znaną metodą to znaczy przez zmieszanie związków o wzorze 1 z odpowiednimi do terapeutycznego podawania, nietoksycznymi, obojętnymi, stosowanymi zwykle w tego rodzaju preparatach stałymi i/lub ciekłymi nośnikami, np. z uprzednio wymienionymi, oraz ewentualnie przez doprowadzenie ich do żądanej postaci.

Przykład I. Roztwór 1,0 g 3-keto-D-homo-21, 24-dinor-17 α -cholla-4,6-dieno-23,17 α -laktonu w 6 ml kwasu tiooctowego pozostawia się na przeciąg 3 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemycwa się rozcieńczonym NaOH i wodą, suszy za pomocą Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Eluaty eteru/heksanu (1:1) dają czysty 7 α -acetylotio-3-keto-D-homo-21,24-dinor-17 α -cholla-4-eno-23,17 α -lakton. Temperatura topnienia 193—195° (metanol), $\epsilon_{236} = 1900$; $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (C = 0,1 w dwioksanie).

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: 3 β -acetoksy-17 α -etynylo-17-hydroksy-D-homo-androsten-5 przeprowadza się za pomocą butylo-litu w sól litową, następnie z CO₂ do kwasu 3 β , 17 α - β -dwohydroksy-D-homopregen-5-en-20-a-karboksyłowego-21 o temperaturze topnienia 194—196°, $[\alpha]_D = -123^\circ$. Kwas ten uwadarnia się katalitycznie w roztworze zasadowym a następnie po zakwaszeniu otrzymuje się 3 β -hydroksy-D-homo-21,24-dinor-17 α - α -cholla-5,20-dieno-23,17 α -lakton (temperatura topnienia 205—207°C; $[\alpha]_D = -43^\circ$). Katalityczne uwodornienie za pomocą Pd/C w etanolu prowadzi w końcu do 3 β -hydroksy-D-homo-21,24-dinor-17 α -cholla-5-eno-23,17 α -laktonu (temperatura topnienia 240—243°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ (c = 0,1 w dwioksanie).

Z mieszaniny 12,5 g 3 β -hydroksy-D-homo-21,24-dinor-17 α -cholla-5-eno-23,17 α -laktonu, 160 ml cykloheksanonu i 400 ml toluenu oddestylowuje się najpierw mieszając i przepuszczając argon 80 ml rozpuszczalnika.

Następnie dodaje się 15,0 g III rzęd. butylanu glicynu i ogrzewa w ciągu 2 godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną na oddzielnym wody. Dla dalszej przeróbki mieszaninę reakcyjną odparowuje się do objętości ca 200 ml a potem wlewa do rozcieńczonego lodową wodą kwasu solnego i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Wyciąg organiczny przemycwa się wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciś-

nieniem. W temperaturze 140°C pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem usuwa się z pozostałości rozpuszczalnik oraz niskocząsteczkowe produkty kondensacji a następnie chromatografuje na żelu krzemionkowym. Za pomocą chlorku metylenu/acetonu (95 : 5) wyodrębnia się 10,3 g czystego 3-keto-D-homo-21,24-dinor-17 α -chol-4-eno-23,17a-laktonu. Temperatura topnienia: 220—221°C [aceton/eter izopropylowy]; $\epsilon_{241} = 16600$, $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$.

Roztwór 4,0 g 3-keto-D-homo-21,24-dinor-17 α -chol-4-eno-23,17a-laktonu w 200 ml dwioksanu (zawierającego 6,5% HCl) traktuje się w ciągu 3 minut roztworem 3,1 g 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-benzochinonu w 50 ml dwioksanu, zawierającego 6,5% HCl. Potem mieszaninę miesza się w ciągu 7 minut w temperaturze pokojowej, traktuje 50 g NaHCO₃, miesza dalej w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej a następnie ogrzewa w ciągu 30 minut we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Potem mieszaninę chłodzi się, odsącza osad a przesącza sącza przez 100 g tlenku glinu II przy czym eluuje się jeszcze octanem etylu. Połączone przesącze odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na 200 g żelu krzemionkowego. Czysty 3-keto-D-homo-21,24-dinor-17 α -chola-4,6-dieno-23-17a-lakton w temperaturze

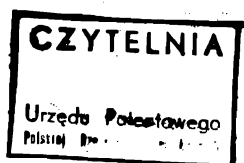
topnienia 242—244°C wyodrębnia się za pomocą mieszaniny chlorku metylenu i acetonu (97:3). $\epsilon_{244} = 27200$, $[\alpha]_D = +25^\circ$ (c = 0,1 w dwioksanie).

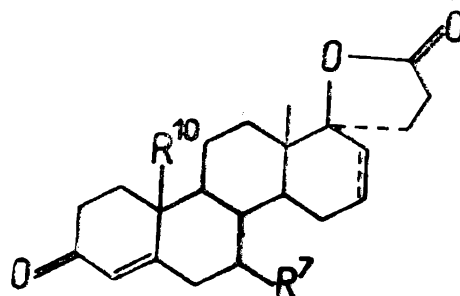
Przykład II. W sposób analogiczny jak w przykładzie I z 3-keto-D-homo-21,24-dinor-17 α -chola-4,6,16-trieno-23,17a-laktonu otrzymuje się 7 α -acylotio-3-keto-21,24-dinor-17 α -chola-4,16-dieno-23,17a-lakton. Temperatura topnienia 143—145°C (z acetonu i eteru iropropylowego); $[\alpha]_D = -28^\circ$ (dwioksan).

Zastrzeżenia patentowe

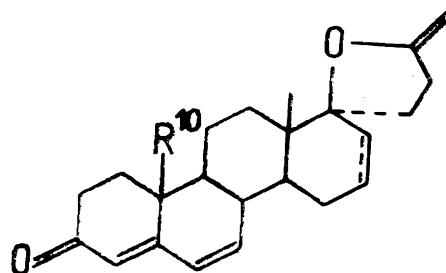
1. Sposób wytwarzania nowych D-homosteroidów o wzorze 1 w którym zaznaczone linią kreskową wiązania w pozycjach 16,17- jest fakultatywne, R¹⁰ oznacza wodór lub rodnik metylowy, a R⁷ oznacza się rodnik merkaptio, acylotio albo alkilotio, **znamienny tym**, że D-homosteroid o wzorze 2, w którym R¹⁰ ma wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem R⁷-H, w którym R⁷ ma znaczenie wyżej podane.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R¹⁰ stanowi rodnik metylowy, poddaje się reakcji z kwasem tiooctowym.

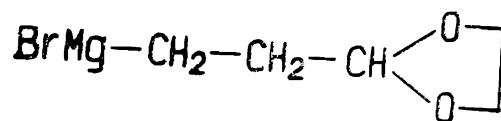




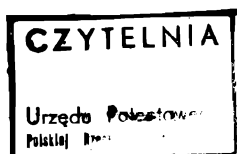
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Cena 10 zł