

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 983

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.VIII.1967 (P 122 333)

Pierwszeństwo: 25.VIII.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20.VIII.1973

Kl. 12o,25/04

MKP C07c 169/18

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej

Właściciel patentu: Schering AG, Bergkamen (Niemiecka Republika Federalna i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania 4-chlorowco-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -3-ketosteroidów szeregu androstanu i pregnanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 4-halogeno-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -3-ketosteroidów szeregu androstanu i pregnanu o wzorze 5, w którym X jest chlorowcem o ciężarze atomowym nie większym od 81, Y oznacza H₂ lub O, Z oznacza resztę o wzorze 2,3,4 a R oznacza atom wodoru lub resztę acylową zawierającą 1—5 atomów węgla polegające na tym, że metylenuje się wiązanie podwójne 1,2 i 6,7 odpowiedniego 4-halogeno- $\Delta^{1,4,6}$ -3-ketosteroidu.

Możliwość realizacji sposobu według wynalazku była dlatego w najwyższym stopniu niespodziewana, ponieważ niepodstawione w położeniu 4 $\Delta^{1,4,6}$ -3-ketosteroidy (X=H) reagowały tylko przy wiązaniu podwójnym Δ^1 tworząc odpowiednie związki 1,2-metylenowe i to tylko przy dużych nadmiarach odczynników metylenujących (patenty NRF nr 1 072 991 i nr 1 183 500 oraz wniosku patentowego NRF DAS nr 1 096 353). W związku z tym nawet fachowiec nie mógł przewidzieć, że $\Delta^{1,4,6}$ -3-ketosteroidy, które są podstawione przez chlorowiec przy atomie węgla, C-4, zwłaszcza przez chlor lub brom (X=chlorowiec), będą się metylenowały równocześnie w położeniu 1,2 i 6,7. Związki 1,2 α ; 6,7- β -dwumetylenowe nie zostały jeszcze do chwili obecnej opisane.

Metylenowanie odbywa się według znanych metod, na przykład za pomocą tlenku dwumetylenosulfoniowego. Odczynnik może być uwolniony za pomocą bezwodnej zasady z metosoli dwume-

2

tylosulfotlenku (Dimethylsulfoxidmethosalz) w rozpuszczalniku aprotycznym, jak dwumetylosulfotlenek lub dwumetyloformamid. Tlenek dwumetylenosulfoniowy reaguje z nienasyconym ketonem w temperaturze 40 do 100°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

Dalsza możliwość metylenowania polega na przyłączeniu dwuazometanu do podwójnego wiązania Δ^1 — i Δ^6 — i na uzupełniającym termicznym lub katalitycznym rozszczepieniu pierścieni pirazolinowych. Rozszczepienie termiczne przeprowadza się korzystnie w temperaturze 220 do 250°C, celowo w wysokiej próżni oraz w obecności obojętnego gazu ochronnego, takiego jak azot. Katalityczne rozszczepienie następuje w wyniku działania kwaśnych katalizatorów, jak kwas fluoroborowy, eteran fluorku borowego lub szczególnie kwas nadchlorowy w organicznych rozpuszczalnikach, np. w acetonie, korzystnie w temperaturze pokojowej. Poza tym rozszczepienie katalityczne może następować w wyniku zastosowania wysokowrzących zasad jak np. chinoliny lub aniliny.

Stosowane jako substancje wyjściowe steroidy mogą być w pierścieniach C i D podstawione na przykład przez chlorowiec, grupy alkilowe, hydroksylowe, acylowe, alkiloksyłowe i/lub acyloksylowe, mogą zawierać grupy ketonowe i/lub podwójne wiązania, jednak nie mogą w nich występować żadne ketonowe ugrupowania nienasycone.

Dające się wytworzyć sposobem według wyna-

lazu 1,2 α ; 6,7 β -dwumetylenosteroidy mają być wykorzystane ze względu na swoje cenne właściwości farmakologiczne jako lekarstwa lub też ze względu na ich specyficzną zdolność reagowania, jako nowego rodzaju substancje wyjściowe do wytwarzania cennych substancji hormonalnych. Pochodne dwumetylenowe estru hydroksyprogesteronu np. mają niespodziewanie aktywność silnie gestagenną i hamującą owulację przy niewielkim ubocznym oddziaływaniu przeciwandrogennym.

Następujące tablice przedstawiają wyższość nowych związków na przykładzie 4-chloro-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnenn-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu (III) nad znanymi gestagenami 6-chloro- Δ^4 ,6-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octanem (I) i 17 α -etynylo- Δ^4 -estron-17 β -ol-3-on-17-octanem (II).

Oddziaływanie gestagenne było sprawdzane za pomocą testu Clauberga. W tablicy 1 podano każdorazowo potrzebną dla osiągnięcia dodatniego efektu ilość minimalną (wartość progową).

Tablica 1

Działanie gestagenne na żołądek królika				
Substancja	a) stosowanie podskórne		b) Stosowanie doustne	
	Wartość progowa mg	Działanie względne	Wartość progowa mg	Działanie względne
I	0,01	1,0	0,01—0,03	1
II	0,03	0,3	0,1	0,2
III	0,003	3	0,003—0,01	3

Hamowanie owulacji stwierdza się za pomocą oględzin jajowodów.

W tablicy 2 podano tę dawkę dzienną po zastosowaniu której nie występuje owulacja u 50% zwierząt (samice szczurzych).

Tablica 2

Substancja	a) Stosowanie podskórne		b) Stosowanie doustne	
	WD ₅₀ (mg)	Działanie względne	WD ₅₀ (mg)	Działanie względne
I	0,5	1,0	1,0—3,0	1,0
II	0,1—0,3	2,5	3,0—10,0	0,3
III	0,03—0,1	7,7	0,1—0,3	10,0

Z zestawień wynika wyraźnie, że nowy związek dwumetylenowy III działa co najmniej 3—10 razy silniej, niż znane gestageny I i II.

Przykład 1. Do roztworu 2,92 g jodku trójmetylooksylosulfoniowego i 690 mg wodoru sodowego (50% zawiesina olejowa) w 55 ml dwumetylosulfotlenku wprowadza się w strumieniu azotu 1,77 g 4-chloro- Δ^1 ,4,6-androstatrien-17 β -ol-3-onu. Po upływie 30 minut czasu trwania reakcji w temperaturze pokojowej przy mieszaniu zarabia się w słabo zakwaszonej kwasem octowym wodzie z lodem, odciąga wytrącony osad, przemywa do odczynu obojętnego i suszy. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego otrzymuje się 910 mg 4-

-chloro-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -androsten-17 β -ol-3-on o temperaturze topnienia 197—197,5°C.

UV : ϵ_{274} = 12.700

Przykład 2. 1,5 g 4-chloro- Δ^1 ,4,6-androstatrien-17 β -ol-3-on-17-octanu miesza się z eterowym roztworem dwuazometanu (otrzymanego z 15 g nitrozometylomocznika, 110 ml eteru i 80 ml 40% ługu potasowego) i pozostawia na 7 dni w zamkniętym naczyniu w temperaturze pokojowej. Następnie odciąga się ostrożnie nadmiar rozpuszczalnika w próżni. Tworzący pozostałość związek dwupirazolinowy rozpuszcza się w 60 ml acetonu i zadaje mieszając kroplami 3 ml 70% kwasu nadchlorowego. Po zakończonym tworzeniu się gazu miesza się z 10-krotną ilością wody z lodem, odsącza wytrącony osad, rozpuszcza w chlorku metylenu, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu do sucha chromatografuje się pozostałość na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 350 mg 4-chloro-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -androsten-17 β -ol-3-on-17-octanu o temperaturze topnienia 181,5—182°C. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego temperatura topnienia podwyższa się do 191,5—193°C.

UV : ϵ_{272} = 11.800

Przykład 3. 5,5 g 4-chloro- Δ^1 ,4,6-pregnatrien-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu, jak opisano w przykładzie 2, poddaje się reakcji z odpowiednią ilością eterowego roztworu dwuazometanu do otrzymania związku dwupirazolinowego. Po kwaśnym rozszczepieniu, a następnie chromatografowaniu, otrzymuje się przekrystalizowany z octanu etylu 1,1 g 4-chloro-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-octan o temperaturze 277—278°C (rozkład).

UV : ϵ_{274} = 12.000

Przykład 4. 1,2 g 4-chloro- Δ^1 ,4,6-pregnatrien-17 α -ol-3,20-dionu dodaje się do roztworu 2,34 g jodku trójmetylooksylosulfoniowego i 470 mg wodoru sodowego (50% zawiesina olejowa), w 40 ml dwumetylsulfotlenku i miesza się przez 90 minut w temperaturze pokojowej pod azotem. Materiał poddany reakcji miesza się w słabo zakwaszonej kwasem octowym wodzie z lodem, odsysa wytrącony osad, przemywa i suszy. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego (chlorku metylenowego) otrzymuje się 510 mg 4-chloro-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dionu o temperaturze topnienia 251—256°C.

UV : ϵ_{274} = 11.800

Przykład 5. 1,4 g 4-bromo- Δ^1 ,4,6-pregnatrien-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu poddaje się reakcji, jak opisano w przykładzie 2, z eterowym roztworem dwuazometanu, a powstały związek dwupirazolinowy rozszczepia się kwasem. Wydzielony surowy 4-bromo-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-octan oczyszcza się przez chromatografowanie na żelu krzemionkowym i krystalizację.

Przykład 6. 3 g 4-chloro- Δ^1 ,4,6-pregnatrien-17 α -ol-3,20-dion-17-kapronianu poddaje się reakcji i przerabia analogicznie do przykładu 2. Otrzymuje się 735 mg 4-chloro-1,2 α -6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-kapronian w postaci oleju.

Przykład 7. Dla wytworzenia związku wyjściowego wkrapla się powoli mieszając do roztworu 3,2 g 17,20; 20,21-dwumetylenodwuhydroksy- Δ^1 ,4,6-

pregnatien-3,11-dionu w 50 ml dwumetyloformidu wkrapla się powoli mieszając w temperaturze -30°C w ciągu 10 minut roztwór 565 mg chloru w 10,5 ml kwasu propionowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się następnie na 2 godziny w temperaturze -30°C , a następnie wstawia się ją do wody z lodem. Wytrącony osad ekstrahuje się chlorkiem metylenu, wyciąg przemywa się kolejno roztworem siarczanu sodowego, roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, oraz suszy nad siarczanem sodowym. Po przekrystalizowaniu produktu surowego z octanu etylu otrzymuje się 1,3 g 4-chloro-17,20; 20,21-dwumetyleno-dwuhydroksy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-3,11-dionu o temperaturze topnienia $247-249^{\circ}\text{C}$ (rozkład).

Rozpuszcza się według wynalazku 1,3 g 4-chloro-17,20; 20,21-dwumetylenodwuhydroksy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-3,11-dionu w 6 ml chlorku metylenu i dodaje w temperaturze pokojowej do roztworu 1,3 g jodku trójmetyloooksysulfonianowego i 290 mg wodoru sodowego (jako 50% zawiesina olejowa), w 17 ml dwumetylosulfotlenku mieszając przy doprowadzeniu azotu. W tych samych warunkach miesza się jeszcze przez 2 godziny. Następnie wstawia się ciemnozabarwiony roztwór reakcyjny do zakwaszonej kwasem octowym wody z lodem, ekstrahuje chlorkiem metylenu, wymywa roztwór chlorku metylenu roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Produkt surowy chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Mieszaninę pentanu (11% acetonu) wymywa się 396 mg 4-chloro-17,20; 20,21-dwumetylenodwuhydroksy-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -pregnen-3,11-dionu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny heksan/aceton topi się w temperaturze $276-277^{\circ}\text{C}$.

UV: $\epsilon_{271} = 9.140$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 4-chlorowco-1,2 α ; 6,7 β -dwumetyleno- Δ^4 -3-ketosteroidów, szeregu an-

drostanu i pregnanu o ogólnym wzorze 5, w którym X oznacza chlorowiec o ciężarze atomowym nie większym niż 81, y oznacza H_2 lub O i Z oznacza resztę o wzorze 2,3,4, a R oznacza atom wodoru lub resztę acylową zawierającą 1-5 atomów węgla, **znamienny tym**, że metylenuje się 1,2 i 6,7-podwójne wiązania odpowiedniego 4-chlorowco- $\Delta^{1,4,6}$ -3-ketosteroidu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metylenowanie prowadzi się za pomocą dwumetylenometylenosulfoniotlenku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metylenowanie wywołuje się przez przyłączenie dwuazometanu i rozszczepienie powstałych pierścieni pirazolinowych.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że rozszczepienie pierścieni pirazolinowych przeprowadza się korzystnie kwasem nadchlorowym w acetonie.

5. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-on.

6. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-on-17-octan.

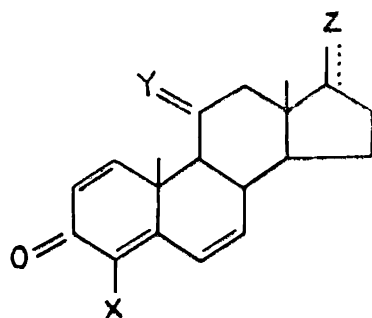
7. Sposób według zastrz. 1-5 **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-17 α -ol-3,20-dion-17-octan.

8. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-17 α -ol-3,20-dion.

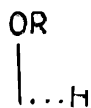
9. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-bromo- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-17 α -ol-3,20-dion-17-octan.

10. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-17 α -ol-3,20-dion-17-kapronian.

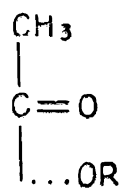
11. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-chloro-17,20; 20,21-dwumetylenodwuhydroksy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatien-3,11-dion.



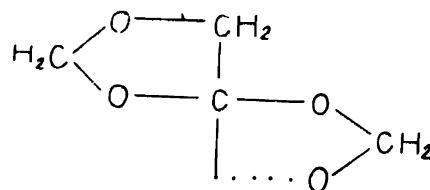
WZÓR 1



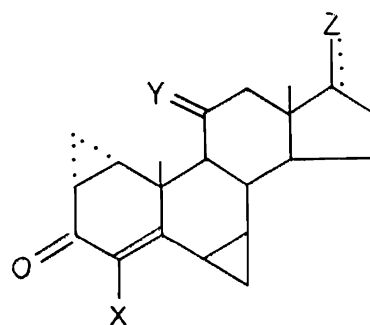
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5