

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69527

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,25/05

Zgłoszono: 16.XII.1968 (P 130 627)

Pierwszeństwo: 18.XII.1967 Szwajcaria

MKP C07c 169/22

Opublikowano: 1.07.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Ciba Geigy S.A., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 3-keto-A, 19--bis-nor-B-homosterydo-5(10)-enów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 3-keto-A,19-bis-nor-B-homo-sterydo-5(10)-enów w szczególności 3-keto-A,19-bis-nor-B-homo-androsta-5(10)-enów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wolną albo zketalizowaną grupę ketonową lub umiejscowioną w pozycji β wolną, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową razem z atomem wodoru lub z niższą, alifatyczną, nasyconą lub nienasyconą resztą węglowodorową w pozycji α .

Zestryfikowaną grupą wodorotlenową jest zwłaszcza grupa hydroksylowa zestryfikowana alifatycznym, alicyklicznym, aralifatycznym albo aromatycznym kwasem karboksylowym o najwyżej 20 atomach węgla, np. kwasem mrówkowym, metylowogłowym, octowym, trójfluorooctowym, trójmetylooctowym, propionowym, kapronowym, dekanowym, undecylenowym, sześciohydrobenzoesowym, cyklopentylpropionowym, fenylopropionowym, benzoowym lub furanokarboksylowym.

Zeteryfikowaną grupą hydroksylową jest zwłaszcza grupa wodorotlenowa zeteryfikowana alkoholami alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aralifatycznymi lub heterocyklicznymi, jak na przykład alkoholami czterohydrofuranylowymi lub alkoholami czterohydropranylowymi.

Jako niższe nasycone lub nienasycone reszty alifatyczne odpowiednie są np. niższe reszty alkilowe, jak metylowa, etylowa, propylowa lub izopropylowa, niższe reszty alkenylowe, jak winylowa, alilowa lub metyloalilowa lub też niższe reszty alkinyłowe, jak reszta etynylowa lub propynylowa. Użyta powyżej i poniżej w związku z resztami węglowodorowymi nazwa „niż-

2

sze” określa reszty o najwyżej 5 atomach węgla w łańcuchu.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działanie androgenne, anaboliczne jak również antygonadotropowe i mogą być stosowane jako środki anaboliczne lub hamujące owulację, albo jako produkty pośrednie do wytwarzania innych A-nor-B-homo-sterydów znanymi metodami chemicznymi i/lub mikrobiologicznymi.

Szczególnie wartościowe są związki o wzorze 1, w którym R oznacza wolną grupę ketonową lub umiejscowioną w pozycji P grupę wodorotlenową razem z atomem wodoru lub z grupą metylową lub etynylową w pozycji α i ich estry z alifatycznymi kwasami karboksylowymi zwłaszcza niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi jak ich acetale.

Stwierdzono, że można wytworzyć nowe-3-keto-A,19-bis-nor-B-homo-sterydo-5(10)-eny o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie przez poddanie reakcji z mocną zasadą 3,10-dwuketo-5,10-seco-androstan lub jego tautomeru, a zwłaszcza sterydu o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie i po czym w otrzymanym związku ewentualnie uwalnia się zketalizowaną grupę ketonową i/lub hydrolizuje zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową i/lub redukuje istniejącą grupę 17-keto- z ewentualnym wprowadzeniem niższej alifatycznej nasyconej lub nienasyconej reszty węglowodorowej i/lub estryfikuje lub eteryfikuje w otrzymanym związku istniejącą wolną grupę wodorotlenową.

Jako mocne zasady stosuje się dowolne mocne zasady nieorganiczne jak wodorotlenki metali alkalicznych jak wodorotlenek sodu, potasu, lub litu lub alkoholany metali alkalicznych, jak III-rzęd.-butylan potasu albo metylan lub etylan sodu albo mocne zasady organiczne, jak trzeciorzędowe lub drugorzędowe aminy o otwartym łańcuchu lub zamkniętym pierścieniu na przykład trójmetyloaminę, trójetyloaminę lub piperydynę.

W uzyskanych produktach otrzymanych sposobem według wynalazku można o ile to jest pożądane, uwalniać hydrolitycznie istniejące zestryfikowane grupy wodorotlenkowe lub zketalizowane grupy ketonowe. Wolną grupę ketonową w pozycji 17 można zredukować wybiórczo do grupy hydroksylowej w pozycji 17, redukując grupę ketonową, np. kompleksowym wodorkiem metalu lekkiego, w szczególności borowodorkiem metalu alkalicznego lub lito-III-rzęd.-butoksy-wodorkiem glinu. Można ją jednak również redukować związkiem metaloorganicznym, zwłaszcza związkiem Grignard'a lub związkiem metalu alkalicznego, jak np. pochodną litową albo sodową niższego związku alifatycznego, do 17 α -hydroksyzwiązku podstawowego w pozycji 17 α wyżej wymienionymi grupami. Wolną grupę hydroksylową można zestryfikować albo zeteryfikować w znany sposób, zwłaszcza wymienionymi kwasami, ich bezwodnikami lub halogenkami, względnie wymienionymi alkoholami.

Wyjściowe steroidy zastosowane w sposobie według wynalazku są znane albo można je otrzymywać znanymi metodami, np. przez rozszczepienie 6-tozylodihydrazonów 3,6-dwuketo-5,10-epoksystrydydów przy wydzielaniu azotu i redukcję powstałego w ten sposób podwójnego wiązania w pozycji 5,6.

Sposób według wynalazku obejmuje również takie postępowanie, w którym substrat wytwarza się w warunkach reakcji albo stosuje się go w postaci soli lub innych pochodnych.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być stosowane np. w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających te związki w postaci wolnej lub ewentualnie w postaci ich soli w mieszaninie z odpowiednim organicznym lub nieorganicznym, stałym lub płynnym nośnikiem farmaceutycznym do podawania dojelitowego lub pozajelitowego. Do wytworzenia preparatów odpowiednie są takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne stosuje się w postaci tabletek, drażetek, kapsułek albo w postaci płynnej jako roztwory zawiesiny lub emulsje. Preparaty te mogą być sterylizowane jak i mogą one zawierać inne środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, emulgujące, ułatwiające rozpuszczania albo sole regulujące ciśnienie osmotyczne albo substancje buforujące, oraz inne substancje terapeutycznie użyteczne. Preparaty farmaceutyczne uzyskuje się w znany sposób.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku można również stosować w postaci pasz lub dodatków do pasz. Używa się przy tym zwykłych środków wypełniających i rozcieńczających względnie środków paszowych.

Sposób według wynalazku wyjaśniają ale nie ograniczają niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2,18 g 3,10,17-trójketo-5,10-seco-estranu rozpuszcza się, lekko ogrzewając w 30 ml metanolu, dodaje 950 mg III-rzęd.-butylan potasu i pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Bezbarwny roztwór rozcieńcza się wodą i mieszaniną chlorku metylenu z eterem (1:4), oddziela fazę organiczną i trzykrotnie przemywa wodą. Wodę użytą do przemywania ekstrahuje się następnie trzykrotnie mieszaniną chlorku metylenu z eterem, suszy roztwory organiczne i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem uzyskany za pomocą pompki wodnej. Otrzymany surowy 3,17-dwuketo-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en (2,1 g) przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru z eterem nadtowym. Czysty związek topnieje w temperaturze 107—109°C. $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ ($c = 0,924$). Widmo w podczerwieni: pasma 5,76, 5,92, 6,14, 9,50, 12,15 μ . Widmo w nadfiolecie: $\lambda_{max} = 244$ ($\epsilon = 14\,800$). Użyty w tym przykładzie materiał wyjściowy wytwarza się np. następująco: 12,38 g 3,3-etylenodwuketo-10,17-dwuketo-5,10-seco-estro-5-inu rozpuszcza się w 1.200 l alkoholu w obecności katalizatora, 10% palladu osadzonego na węglanie wapnia. Po upływie około 30 minut dodaje się dalsze 3,0 g katalizatora. Po pochłonięciu 1415 ml wodoru (co odpowiada 2 równoważnikom), przerywa się uwodornianie, odsąca katalizator i odparowuje przesącz z dodatkiem 1 ml pirydyny pod obniżonym ciśnieniem, uzyskany za pomocą pompki wodnej. Otrzymaną bezbarwną pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu z eterem i otrzymuje 11,45 g czystego 3,3-etylenodwuketo-10-17-dwuketo-5,10-seco-estranu o temperaturze topnienia 161—162°C, $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ ($c = 0,970$).

Roztwór 11,45 g 3,3-etylenodwuketo-10,17-dwuketo-5,10-seco-estranu w 160 ml 50%-wego kwasu octowego ogrzewa się do temperatury 90°C i dodaje w ciągu 3 minut 80 ml wody ogrzanej do temperatury 70°C. Miesza się w ciągu dalszych 15 minut i wlewa roztwór reakcyjny do około 1,5 l wody z lodem, nasycza chlorkiem sodu, miesza w ciągu 20 minut, odsąca wytrącony produkt, przemywa wodą i suszy. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór suszy siarczanem sodu i po dodaniu eteru zagęszcza pod obniżonym ciśnieniem. Po odsączeniu otrzymuje się 6,46 g czystego 3,10,17-trójketo-5,10-seco-estranu o temperaturze topnienia 159—161°C. Przez dalsze zagęszczenie otrzymuje się dodatkowo 2,18 g produktu o tej samej temperaturze topnienia.

Przykład II. Do zawiesiny 4,0 g lito-trójk-III-rzęd.-butoksy-wodorku glinu w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 2 minut stale mieszając roztwór 2,0 g 3,17-dwu-keto-A-nor-B-homo-estro-5(10)-enu, otrzymanego według przykładu I, w 20 ml czterowodorofuranu. Przepłukuje się w 20 ml czterowodorofuranu i miesza w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się mieszając do wody z lodem zawierającej 4,0 g chlorku amonu, ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu i przemywa wyciągi organiczne kolejno wodą, lodowatą zimną 2 N kwasem solnym, wodą, nasyconym zimnym roztworem wodorowęglanu sodu i

ponownie wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompki wodnej. Krystalizacja surowego produktu z mieszaniny chlorku metylenu z eterem daje czysty 3-keto-17 β -hydroksy-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en o temperaturze topnienia 125—126°C.

Przykład III. Do zawiesiny 2,0 g kompleksu węglika litu z trójmetyloaminą w 5 ml toluenu i 10 ml świeżo destylowanego dwumetylosulfotlenku dodaje się roztwór 1,0 g 3,17-dwuketo-A-nor-B-homo-estro-5(10)-enu (otrzymanego według przykładu I). Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 8 godzin w temperaturze pokojowej, ochładza następnie do temperatury 10°C, ostrożnie dodaje roztwór 4,5 g chlorku amonu w 15 ml wody, następnie rozcieńcza wodą i ekstrahuje dwukrotnie mieszaniną chlorku metylenu z eterem (1:4). Fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem chlorku amonu i wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompki wodnej. Otrzymany surowy produkt, zawierający jeszcze materiał wyjściowy wprowadza się ponownie w reakcję w warunkach podanych powyżej z kompleksem węglika litu. Po ponownej przeróbce uzyskuje się produkt o brunatnym zabarwieniu, który poddaje się oczyszczeniu metodą chromatograficzną na żelu krzemowym, a następnie krystalizacji z eteru. Otrzymuje się czysty 3-keto-17 β -hydroksy-17 α -etynylo-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en o temperaturze topnienia 152—154°C.

Przykład IV. 380 mg 3-keto-17 β -hydroksy-A-nor-B-homo-estro-5(10)-enu (otrzymanego według przykładu II) rozpuszcza się w 2 ml pirydyny i 2 ml bezwodnika octowego i pozostawia w spokoju w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Żółto zabarwioną mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem, miesza w ciągu 1 godziny i następnie dwukrotnie ekstrahuje eterem. Fazy organiczne przemywa się kolejno wodą, 2-n kwasem solnym, wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompki wodnej.

Przez krystalizację otrzymanego surowego produktu z mieszaniny chlorku metylenu z eterem i eterem nadtanowym otrzymuje się czysty 3-keto-17 β -acetoksy-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en o temperaturze topnienia 115°C.

Przykład V. 2,0 g surowego 3,10-dwuketo-17 β -hydroksy-5,10-seco-estranu rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml metanolu i 10 ml tert.butanolu, następnie dodaje 1,45 g III-rzęd.butyłanu potasu i pozostawia w spokoju w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i trzykrotnie ekstrahuje mieszaniną chlorku metylenu z eterem (1:4). Organiczne wyciągi przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompki wodnej. Z surowego produktu, po krystalizacji, z mieszaniny chlorku metylenu z eterem otrzymuje się czysty 3-keto-17 β -hydroksy-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en o temperaturze topnienia 125—126°C. Widmo w podczerwieni: pasma m.in. przy 2,80, 2,90, 5,93, 6,15 i 9,80 μ . Związek zastosowany, jako materiał wyjściowy, otrzymuje się z od 3,3-etyleno-dwuketo-10,17-dwuketo-5,10-seco-estro-5-inu, np. przez redukcję borowodorkiem sodu w mieszaninie metanolu z wodą, następnie w wodorowanie wiązania potrójnego i hy-

drolizę ketalu w pozycji 3. Krystaliczny surowy produkt wykazuje w widmie podczerwieni m.in. pasma przy 2,80, 2,88, 5,87, 9,00, 9,25 i 12,30 μ . Stosuje się go do dalszych reakcji bezpośrednio bez dalszego oczyszczania.

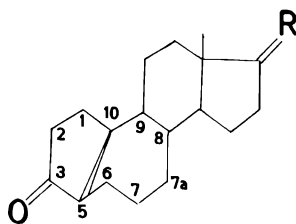
Przykład VI. 1,00 g 3,10-dwuketo-17 β -hydroksy-17 α -metylo-5,10-seco-estranu rozpuszcza się w 20 ml etanolu i po dodaniu 600 mg etylanu sodu miesza się w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem i trzykrotnie ekstrahuje mieszaniną eteru z chlorkiem metylenu (4:1). Przemyte aż do uzyskania odczynu obojętnego i wysuszone ekstrakty odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompki wodnej, otrzymując 980 mg surowego produktu. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, przy eluowaniu układem toluen-octan etylu (9:1), po czym krystalizuje z mieszaniny chlorku metylenu z eterem, otrzymując czysty 3-keto-17 β -hydroksy-17 α -metylo-A-nor-B-homo-estro-5(10)-en, który w widmie podczerwieni wykazuje m.in. pasma 2,75, 5,94, 6,15, 7,25, 11,90 i 12,13 μ . Widmo nadfioletu: λ_{max} = 245 m (ϵ = 14 900). Zastosowany materiał wyjściowy można np. otrzymać ze znanego 3,3, 17,17-bis-etylenodwuketo-6 β -acetoksy-estro-5(10)-enu przez częściową hydrolizę ketalu w pozycji 17, reakcję wytworzonego ketonu z bromkiem metylomagnezowym w eterze, epoksydowanie podwójnego wiązania Δ 5(10) np. za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego, utlenienie grupy hydroksylowej w pozycji 6 β kwasem chromowym w pirydynie, reakcję z tozylohydrazyną w metanolu, wodorowanie utworzonego wiązania potrójnego w pozycji 5,6 i hydrolizę ketalu w pozycji 3. Związek ten korzystnie poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia bez uprzedniego szczególnego oczyszczania.

Zastrzeżenia patentowe

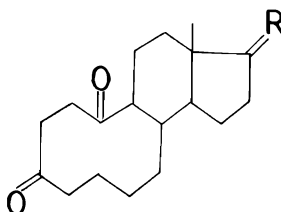
1. Sposób wytwarzania nowych 3-keto-A,19-bis-nor-B-homo-steroido-5(10)-enów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wolną lub zketalizowaną grupę ketonową lub umiejscowioną w pozycji β wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę wodorotlenową, razem z atomem wodoru lub z niższą, alifatyczną, nasyconą lub nienasyconą resztą węglowodorową w pozycji α , **znamienny tym**, że reakcji z mocną zasadą poddaje się 3,10-dwuketo-5,10-secoandrostan lub jego tautomer, a zwłaszcza steroid o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie i w otrzymanym związku ewentualnie uwalnia się zketalizowaną lub zetyfikowaną grupę wodorotlenową i/lub hydrolizuje zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę wodorotlenową i/lub redukuje istniejącą grupę 17-keto z ewentualnym wprowadzeniem niższej, alifatycznej nasyconej lub nienasyconej reszty węglowodorowej i/lub estryfikuje lub eteryfikuje w otrzymanym związku istniejącą wolną grupę wodorotlenową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako mocną zasadę stosuje się zasadę nieorganiczną korzystnie alkoholanu metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako mocną zasadę stosuje się zasadę organiczną, korzystnie aminę drugorzędową i trzeciorzędową o otwartym łańcuchu lub o zamkniętym pierścieniu.



Wzór 1



Wzór 2