



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

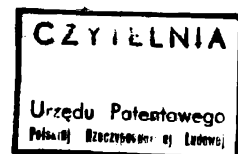
Zgłoszono: 06.10.75 (P. 183806)

Pierwszeństwo: 07.10.74 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 16.07.1979

Int. Cl.² C07J 63/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffman-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 R⁶ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^{17a} oznacza grupę wodorotlenową, acyloksylową lub alkoksylową lub niższy rodnik alkilowy, R²¹ oznacza atom wodoru, fluoru lub chloru, a linia przerywana w położeniu 1, 2 i 6,7 oznacza ewentualne wiązanie C-C-.

Grupa acyloksylowa może wywodzić się z nasyconego lub nienasyconego, alifatycznego, cykloalifatycznego, aralifatycznego lub aromatycznego kwasu karboksylowego zawierającego korzystnie do 15 atomów węgla. Przykładami takich kwasów są kwas mrówkowy, octowy, piwalinowy, propionowy, masłowy, kapronowy, enantowy, undecylenowy, oleinowy, cyklopentylpropionowy, cykloheksylpropionowy, fenylaoctowy i benzoesowy. Szczególnie korzystne są grupy alkanoiloksylowe o 1—7 atomach węgla. Grupy alkoksylowe mogą mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony, korzystnie zawierający do 15 atomów węgla. Szczególnie korzystne są niższe grupy alkoksylowe, zwłaszcza grupa metoksylowa i etoksylowa. Niższymi rodnikami alkilowymi są korzystnie rodniki o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza rodnik metylowy i etylowy.

W przypadku związków nasyconych w położeniu 6,7, podstawnik w położeniu 6 może występować w konfiguracji α lub β , przy czym korzystne są izomery α .

Według wynalazku D-homosteroidy o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że w D-homosteroidzie o wzorze 2, w którym R⁶, R^{17a} i R²¹ mają znaczenie wyżej podane, utlenia się grupę 3-hydroksy- Δ^5 do grupy 3-keto- Δ^4 , 3-keto- $\Delta^{4,6}$ lub 3-keto- $\Delta^{1,4,5}$.

2

Związek o wzorze 2 można utleniać według Oppenauera, np. za pomocą izopropanolanu glinu, albo za pomocą środków utleniających takich jak trójtlenek chromu (np. odczynnik Jonesa) lub według Pfitznara-Hoffatta za pomocą układu dwumetylosulfotlenek (dwucykloheksylokarbodwumimid, przy czym otrzymany początkowo Δ^5 -3-keton musi być potem izomeryzowany do Δ^4 -3-ketonu) lub za pomocą SO₃ w pirydynie. Przy stosowaniu wyżej wymienionych środków utleniających otrzymuje się ugrupowanie 3-keto- Δ^4 . Utlenianie za pomocą Br₂ (LiBr)Li₂CO₃ w dwumetyloformamidzie lub według Oppenauera w obecności benzo-chinonu daje ugrupowanie 3-keto- $\Delta^{4,6}$. Do utleniania do 3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -steroidu nadaje się na przykład 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinon.

Korzystną grupę D-homosteroidów o wzorze 1 stanowią te związki, w których R^{17a} oznacza grupę wodorotlenową, acyloksylową lub alkoksylową.

Korzystne są również takie D-homosteroidy o wzorze 1, w których R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, R^{17a} oznacza grupę wodorotlenową lub grupą alkanoiloksylową o 1—7 atomach węgla, a R²¹ oznacza atom wodoru lub chloru, a zwłaszcza takie związki, w których R¹, R² i R²¹ oznaczają atomy wodoru, a R^{17a} oznacza grupę alkanoiloksylową o 1—7 atomach węgla i w których występuje podwójne wiązanie w położeniu 6,7.

Przykładami związków o wzorze 1 są: 17a α -acetoksy-6 α -metylo-D-homopregnadien-4,16-dion-3,20, 17a α -acetoksy-D-homopregnadien-4,16-dion-3,20, 17a α -acetoksy-6a-metylo-D-homopregnatrien-1,4,16-dion-3,20, 17a α -acetoksy-D-homopregnatrien-1,4,16-dion-3,20, 17a α -ace-

toksy-6-metylo-D-homopregnatien-4,6,16-dion-3,20, 17a a-acetoksy-D-homopregnatien-4,6,16-dion-3,20, 17a a-acetoksy-6-metylo-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20, 6a-17a a-acetoksy-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20, 17a a-metylo-D-homopregnatien-4,6,16-dion-3,20, 6a-17a a-dwumetylo-D-homopregnatien-1,4,6,16-dion-3,20, 17a a-metylo-D-homopregnatien-1,4,6,16-dion-3,20, 6,17a a-dwumetylo-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20, 17a a-metylo-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20.

Stosowane według wynalazku jako materiał wyjściowy D-homosteroidy, można jeżeli ich otrzymywanie nie zostało jeszcze opisane, otrzymywać sposobami analogicznymi do podanych w przykładach.

Związki o wzorze 1 wykazują działanie hormonalne, działają zwłaszcza na układ wydzielania wewnętrznego i cechują się czynnością selektywną. Można je więc stosować jako czynniki o działaniu hormonalnym, zwłaszcza progestacyjnym i można je podawać doustnie lub pozajelitowo w dawkach 0,005—0,15 mg/kg dziennie.

Jak wynika z poniższego testu porównawczego, związki o wzorze 1 przewyższają znane związki o działaniu progestacyjnym, takie jak Provera, Megestrolacetat i Chlormadinoacetat pod względem działania farmakologicznego.

Przykład I. 1,15 g surowego 3 β -hydroksy-17a-metylo-D-homopregnatien-5,16-onu-20 ogrzewa się do wrzenia w 22 ml toluenu z 1,1 ml cykloheksanonu i zadaje roztwo-

rem 550 mg izopropylanu glinu w 2 ml toluenu. Po upływie 45 minut powolnego oddestylowywania mieszaninę zadaje się eterem, przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 17a a-metylo-D-homopregnatien-4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 181,5—185,5°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{242} = 16100$.

Związek wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący.

10 g 3 β -hydroksy-D-homo-5,17(17a)-pregnadienonu-20 rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu i 10 ml 2,3-dwuwodoro-4H-piranu, zadaje 0,1 ml tlenochloru fosforu i w ciągu godziny miesza w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się, mieszając, do wody z lodem z dodatkiem kwaśnego węgla sodu, wytrącony osad odsacza i przemywa. Pozostałość rozpuszcza się w chloru metylenu, roztwór suszy i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru dwuizopropylowego. Otrzymuje się 3 β -czterowodoropiran-2'-yloksy/-D-homopregnatien-5,17(17a)-on-20 o temperaturze topnienia 153/154-155°C.

1,62 g III-rzęd. butylanu potasu rozpuszcza się w 30 ml absolutnego czterowodorofuranu i 45 ml absolutnego III-rzęd. butanolu. Do chłodzonego w wodzie z lodem roztworu dodaje się pod azotem 3,6 g 3 β -czterowodoropiran-2'-yloksy/-D-homopregnatien-5,17(17a)-onu-20. Do roztworu, który przyjmuje ciemnobrązowe zabarwienie, wkrapla się 1,65 ml jodku metylu i miesza w ciągu 30 mi-

Badania porównawcze Działanie gestagenowe w teście Clauberga

Związek	Postać leku	Dawka	Mc Phail	Mc Phail Substancja porównawcza
wzór 3	per os	0,1 0,03	2,5 1,2	1,1 Provera 1,0
wzór 4	per os	0,1 0,03 0,01	2,8 2,6 2,0	2,6 Megestrolacetat 2,0 1,1
wzór 5	podskórnie	0,1 0,03 0,01	3,3 2,2 1,4	2,4 Acetoxyprogesteron 1,1 1
(Hamowanie owulacji: 3 razy silniejsze niż Acetoxyprogesteronu)				
wzór 6	podskórnie	3 3 1 1	3,6 po 8 dniach 3,0 po 12 dniach 3,4 po 8 dniach 2,3 po 12 dniach	3,2 po 8 dniach Depostat 2,5 po 12 dniach 3,3 po 8 dniach 1,7 po 12 dniach
wzór 7	podskórnie	0,1 0,03 0,01 0,003	3,3 3,2 2,7 1,2	3,0 19-Nor-Acetoxyprogesteron 2,5 1,3 1,0
wzór 8	podskórnie	0,03 0,01 0,003	3,2 2,5 1,3	3,1 Cyproteronacetat 2,2 1,0
wzór 8	podskórnie	0,03 0,01 0,003	3,2 2,5 1,3	3,1 Cyproteronacetat 2,2 1,0
wzór 9	per os	0,03 0,01 0,003	3,4 3,4 2,1	2,5 Chlormadinonacetat 1,2 1,0

nut w temperaturze 0°C w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, wytrącony osad odsącza, rozpuszcza w chlorku metylenu, przemywa wodą i suszy. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymując 3 β -/czterowodoropiran-2'-yloksy/-17a α -metylo-D-homopregndien-5,16-on-20. Próbkę przekrystalizowaną z eteru dwuizopropylowego topnieje w temperaturze 169,5—178,5°C.

1,4 g 3 β -/czterowodoropiran-2'-yloksy/-17a α -metylo-D-homopregndien-5,16-onu-20 rozpuszcza się w 27 ml metanolu i zadaje roztworem 650 mg kwasu szczawiowego w 6,5 ml wody, po czym w ciągu 1,5 godziny ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, wytrącony osad odsącza, rozpuszcza w chloroformie, a roztwór suszy i odparowuje, otrzymując surowy 3 β -hydroksy-17a α -metylo-D-homopregndien-5,16-on-20.

Przykład II. 440 mg 17a α -acetoksy-3 β -hydroksy-D-homopregndien-5,16-onu-20 zadaje się w 30 ml acetonu 0,55 ml odczynnika Jonesa, miesza w ciągu 5 minut, wylewa do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymany olej miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej w 8 ml dioksanu i 0,8 ml 2n kwasu solnego. Mieszaninę odparowuje się a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym. Otrzymany 17a α -acetoksy-D-homopregndien-4,16-dion-3,20 topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z heksanem w temperaturze 222—223°C.

Materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: 3 β -17a α -dwuhydroksy-D-homopregndien-5,16-on-20 poddaje się reakcji w środowisku bezwodnika octowego i tróftetyloaminy w obecności p-N,N-dwumetyloaminopirydyny do 3 β -17a α -dwuacetoksy-D-homopregndien-5,16-onu-20 (temperatura topnienia 179—180°C, $[\alpha]_D^{20} = -273^\circ$, $c = 0,1\%$, w dioksanie), a ten z kolei poddaje częściowej hydrolizie za pomocą węglanu potasu w metanolu do 17a α -acetoksy-3 β -hydroksy-D-homopregndien-5,16-onu-20.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładach I i II otrzymuje się związki podane w następujących przykładach.

Przykład III. 21-chloro-17a α -hydroksy-D-homopregndien-4,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 243—245°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z heksanem). Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{240} = 17200$. $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ ($c = 0,1\%$, dioksan).

Przykład IV. 3 β , 17a α -dwuhydroksy-D-homopregndien-5,16-dion-20 rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie i w temperaturze 75—80°C utlenia bromem w obecności bromku litu i węglanu litu do 17a α -hydroksy-D-homopregndien-4,6,16-dionu-3,20 (temperatura topnienia 188—189°C). W wyniku acetylowania tego związku otrzymuje się 17a α -acetoksy-D-homopregndien-4,6,16-dion-3,20 (temperatura topnienia 216—218°C).

Przykład V. 17a α -acetoksy-6-metylo-D-homopregndien-4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 222—223°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{289} = 21800$. $[\alpha]_D^{20} = -184^\circ$ ($c = 0,107$, dioksan).

Przykład VI. 17a α -acetoksy-6 α -metylo-D-homopregndien-4,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 216—218°C, $[\alpha]_D^{20} = -136^\circ$ ($c = 0,1\%$, dioksan), widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{241} = 14600$.

Przykład VII. 1,35 g 3 β -hydroksy-17a α -etylo-D-homopregndien-5,16-onu-20 w 27 ml toluenu i 1,4 ml cykloheksanonu ogrzewa się do wrzenia i zadaje roztworem 650 mg izopropylanu glinu w 2 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 45 minut z powolnym oddestylowaniem rozpuszczalników, a następnie rozcieńcza eterem, przemywa 2n kwasem siarkowym i wodą, a pozostałość po odparowaniu poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym. Po przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego otrzymuje się 485 mg 17a α -etylo-D-homopregndien-4,16-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 153—154°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{241} = 16800$.

Otrzymywanie materiału wyjściowego: 1,9 g III-rzęd.-butylanu potasu rozpuszcza się w 24,5 ml dwumetyloformamidu i 3,75 ml III-rzęd. butanolu. W oziębionym wodą z lodem roztworze rozpuszcza się w atmosferze azotu 3,0 g 3 β -/czterowodoropiran-2-yloksy/-D-homopregndien-5,17 (17a)-onu-20. Do roztworu wkrapla się 1,38 ml jodku etylu w ciągu 15 minut, a następnie całość miesza w ciągu 40 minut w temperaturze kąpieli lodowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, odsącza wytrącony osad, przemywa wodą i rozpuszcza w chlorku metylenu. Po odparowaniu chlorku metylenu poddaje się go chromatografii na żelu krzemionkowym i krystalizacji z metanolu, otrzymując 1,8 g 3 β -/czterowodoropiran-2-yloksy/-17a α -etylo-D-homopregndien-5,16-onu-20 o temperaturze topnienia 136—138°C.

1,8 g powyższego związku zadaje się w 36 ml metanolu i 9 ml wody 300 ml kwasu szczawiowego i w ciągu 45 minut ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, a wytrącony osad odsącza, przemywa i suszy, otrzymując 1,35 g surowego 3 β -hydroksy-17a α -etylo-D-homopregndien-5,16-onu-20.

Przykład VIII. 570 mg 3 β -hydroksy-17a α -butylo-D-homopregndien-5,16-onu-20 w 11,5 ml toluenu i 0,57 ml cykloheksanonu zadaje się roztworem 280 mg izopropylanu glinu w 1 ml toluenu i przerabia w sposób opisany w przykładzie VII. Po chromatografii na żelu krzemionkowym otrzymuje się 355 mg 17a α -butylo-D-homopregndien-4,16-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 82—85°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{241} = 15600$.

Otrzymywanie materiału wyjściowego: 2,5 g III-rzęd. butylanu potasu rozpuszcza się w 8 ml III-rzęd. butanolu i 40 ml dwumetyloformamidu. W chłodzonym w kąpieli lodowej roztworze rozpuszcza się w atmosferze azotu 2,5 g 3 β -/czterowodoropiran-2-yloksy/-D-homopregndien-5,17 (17a)-onu-20. Następnie w ciągu 15 minut wkrapla się 1,25 ml 1-bromobutanu i w ciągu 2,5 godzin miesza w temperaturze kąpieli lodowej. Mieszaninę reakcyjną przerabia się, a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymując 780 mg surowego 3 β -/czterowodoropiran-2-yloksy/-17a-butylu-D-homopregndien-5,16-onu-20. Próbkę przekrystalizowaną z metanolu topnieje w temperaturze 139—140°C.

750 mg powyższego produktu zadaje się w 15 ml metanolu i 3,75 ml wody 375 mg kwasu szczawiowego i przerabia w sposób opisany w przykładzie VII, otrzymując 570 mg surowego 3 β -hydroksy-17a α -butylo-D-homopregndien-5,16-onu-20.

W sposób opisany w przykładzie I i II otrzymuje się również związki podane w następujących przykładach.

Przykład IX. 17a α -metylo-D-homopregndien-4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 180—181,5°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{244} = 26900$.

Przykład X. 17a α -metylo-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 172—174,5°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{223} = 11700$, $\epsilon_{253} = 9880$, $\epsilon_{300} = 11100$.

Przykład XI. 17a α -hydroksy-D-homopregnatetraen-1,4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 196—198°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{222} = 12500$, $\epsilon_{258} = 9420$, $\epsilon_{301} = 12800$.

Przykład XII. 6,17a α -dwumetylo-D-homopregnatrien-4,6,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 160—161°C. Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{290} = 22600$.

Przykład XIII. 17a-etoksy-D-homopregnadien-4,16-dion-3,20 o temperaturze topnienia 183—185°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z heksanem). Widmo w nadfiolecie: $\epsilon_{241} = 16000$. $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ$ ($c = 0,1\%$, dioksan).

Przykład XIV. 12-luoro-17a-hydroksy-D-homopregnadien-4,16-dion-3,20.

Zastrzeżenia patentowe

- 5 1. Sposób wytwarzania nowych D-homosteroidów o wzorze 1, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^{17a} oznacza grupę wodorotlenową, acyloksylową lub alkoksylową albo niższy rodnik alkilowy, R^{21} oznacza atom wodoru, fluoru lub chloru, a przerywane linie w położeniach 6,7 i 1,2 oznaczają ewentualne wiązanie C-C,
- 10 **znamienny tym**, że w D-homosteroidzie o wzorze 2, w którym R^6 , R^{17a} i R^{21} mają znaczenie wyżej podane, utlenia się grupę 3-hydroksy- Δ^5 do grupy 3-keto- Δ^4 , 3-keto- $\Delta^{4,6}$ lub 3-keto- $\Delta^{4,6}$.
- 15 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 17a α -acetoksy-3 β -hydroksy-D-homopregnadien-5,16-on-20 albo 17a α -acetoksy-3 β -hydroksy-6 β -metylo-D-homopregnadien-5,16-on-20 utlenia się metodą Oppenauera.

