

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57040

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 25/04

Zgłoszono: 29. VIII. 1966 (P 116 272)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c

169/

Opublikowano: 10. VI. 1969

UKD

Twórca wynalazku: dr Przemysław Lenkowski

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania 5 α -halogeno-6 β -alkoksy-steroidów

1

Znaczna część stosowanych dzisiaj w lecznictwie zmodyfikowanych hormonów steroidowych o spotęgowanym działaniu leczniczym posiada podstawnik (np. halogen, grupę metylową przy węglu C(6)). Z tego względu, przy syntezie leków steroidowych, mają obecnie duże znaczenie reakcje umożliwiające łatwy dostęp do właśnie tego położenia w cząsteczce czteropierścieniowej cyklopentanoperhydrofenantrenu. Znaczenie to wzrosło jeszcze w ostatnich latach na skutek odkrycia możliwości zamknięcia pierścienia eterowego 6 β , 19 w przypadku obecności grupy wodorotlenowej w położeniu 6 β . Ta reakcja została szeroko wyzyskana przy syntezach prowadzących do 19-norsteroidów i przedstawia dzisiaj ekonomiczną metodę produkcji pochodnych z aromatycznym pierścieniem A lub też zmodyfikowanych 19-norsteroidów.

Metody syntezy prowadzące do pochodnych steroidowych podstawionych w pozycji 6 β polegają głównie na reakcjach addycji do podwójnego wiązania 5,6.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 5 α -halogeno-6 β -alkoksysteroidów o wzorze 1, w którym R₁ i R₃ oznaczają alkil, R₂ — grupę karbonylową lub też grupę acetylową w pozycji β i atom wodoru lub grupę wodorotlenową lub acetoksylo-
wą w pozycji α , natomiast X oznacza atom chlorowca. W celu wytworzenia tych związków na związek steroidowy 5, 6 — nienasycony działa się kwasem podhalogenawym w środowisku alkoholo-

2

wym, przy czym grupa wodorotlenowa powstającej halogenohydryny zostaje zeteryfikowana w momencie powstawania i tworzy się pochodna 5 α -halogeno-6 β -alkoksylova z wysoką wydajnością. Zależnie od rodzaju użytego alkoholu jako medium reakcyjnego otrzymuje się rozmaite 6 β -alkoksy-pochodne o wzorze 1. Reakcję tę prowadzi się w obecności kwasów mineralnych lub organicznych, wyzwalających kwas podhalogenawy z takiego rodzaju związków, jak wapno chlorowane, wapno bromowane lub N-halogenoamidy np. N-bromo- i N-chloroacetamid, N-bromo- i N-chloroimid bursztynowy, dwubromantyna itp.

Wynalazek obejmuje również dalsze przekształcenie wytworzonych związków o wzorze 1 w 3-keto- Δ^4 -6 β -alkoksysteroidy o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ posiadają wyżej podane znaczenie. Przekształcenie to polega na hydrolizie grupy estrowej w pozycji 3 β , utlenieniu wytworzonej drugorzędowej grupy wodorotlenowej do ketonu oraz odhalogenowaniu powstałego związku. W przypadku zastosowania reakcji Oppenauera w celu utlenienia grupy wodorotlenowej w pozycji 3 β do ketonu otrzymuje się od razu związki o wzorze 2.

Związki o wzorze 2 mogą być przekształcone dalej w nasycone 3, 6-dwuketony steroidowe w znany sposób, polegający na traktowaniu 3-keto- Δ^4 -6 β -alkoksysteroidów kwasami w środowisku alkoholowym. Sposób według wynalazku znajduje więc

zastosowanie przy syntezie licznych półproduktów sterydowych. Schemat przekształceń chemicznych jest podany na rysunku.

Wynalazek bliżej wyjaśniają podane przykłady.

Przykład I. 10 g octanu androstenolonu rozpuszczono w 400 ml metanolu i dodano roztwór 15 ml kwasu octowego w 15 ml wody. Ochłodzone do temperatury 10°C i, dodawano porcjami w ciągu 10 minut 15 g wapna chlorowanego. Mieszano 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Produkt wytrącono 200 ml roztworu kwasu solnego 1:3. Przekrystalizowano go z mieszaniny 100 ml benzenu i metanolu 1:9, otrzymując 3β-acetoksy-5α-chloro-6β-metoksy-androstanon — 17 o temperaturze topnienia 212—215°C (z rozkładem) $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ (\pm 2^\circ)$ (CHCl₃).

11 g 3β-acetoksy-5α-chloro-6β-metoksy-androstanonu-17 ogrzewano 1 godzinę we wrzącym roztworze 8,8 g K₂CO₃ w 36 ml wody i 550 ml metanolu. Rozcieńczono 300 ml wody i odparowano większą część metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem. Po ochłodzeniu, wyodrębnieniu kryształów i rekrytalizacji z metanolu otrzymano 5α-chloro-6β-metoksy-androstan-3β-ol-17 o temperaturze topnienia 135—137°C $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ (\pm 2^\circ)$, (CHCl₃). 7,2 g 5α-chloro-6β-metoksyandrostan-3β-ol-17 rozpuszczono w 225 ml acetonu, ochłodzone do temperatury 10°C i wkroplono 20 ml odczynnika Jones'a.

Mieszano 30 minut, a następnie nadmiar kwasu chromowego zredukowano 15 ml izopropanolu. Produkt wytrącono 1500 ml wody. Otrzymano 5α-chloro-6β-metoksyandrostandion — 3,17 o temperaturze topnienia 122°C (z rozkładem) $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ (\pm 2^\circ)$, (CHCl₃).

6,3 g 5α-chloro-6β-metoksyandrostandionu — 3,17 ogrzewano 3 godziny we wrzącym roztworze 17,5 g octanu potasu, w 150 ml metanolu. Dodano 100 ml wody, odparowano 100 ml rozpuszczalnika, a pozostałość ochłodzone otrzymując 6β-metoksy-4-androstendion — 3,17 o temperaturze topnienia 161—163°C $[\alpha]_D^{20} = +122^\circ (\pm 2^\circ)$, (CHCl₃).

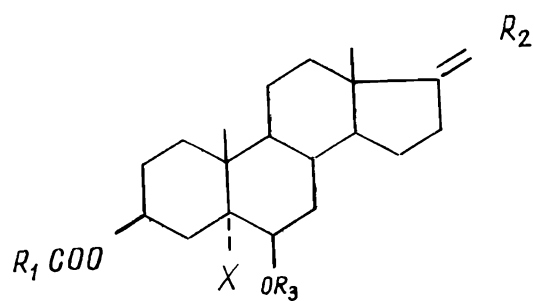
Przykład II. 4 g octanu androstenolonu rozpuszczono w 160 ml bezwodnego etanolu i dodano

roztwór 6 ml kwasu octowego w 6 ml wody, po czym ochłodzone do temperatury 10°C i dodano porcjami 6 g wapna chlorowanego. Mieszano 30 minut w temperaturze pokojowej. Wytrącono produkt 60 ml wodnego roztworu kwasu solnego 1:2, otrzymując 3β-acetoksy-5α-chloro-6β-etoksyandrostanon — 17 o temperaturze topnienia 182—183°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ (\pm 2^\circ)$, (CHCl₃).

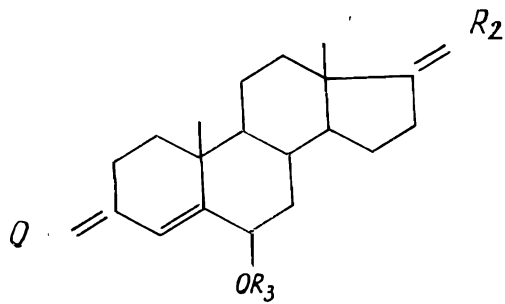
Przykład III. 10 g 3β, 17α-dwuacetoksy-5-pregnenonu — 20 rozpuszczono w 100 ml mieszaniny benzenu i 400 ml metanolu, dodano roztwór 15 ml kwasu octowego w 15 ml wody, po czym ochłodzone do temperatury 10°C i dodano porcjami w ciągu 15 minut 20 g wapna chlorowanego. Mieszano 1 godzinę w temperaturze pokojowej, dodano 100 ml rozcieńczonego kwasu solnego 1:1 i przeprowadzono ekstrakcję benzenem. Po oczyszczeniu ekstraktu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 3β, 17α-dwuacetoksy-5α-chloro-6β-metoksy-pregnenon — 20 o temperaturze topnienia 225°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ (\pm 2^\circ)$ (CHCl₃).

Zastrzeżenia patentowe

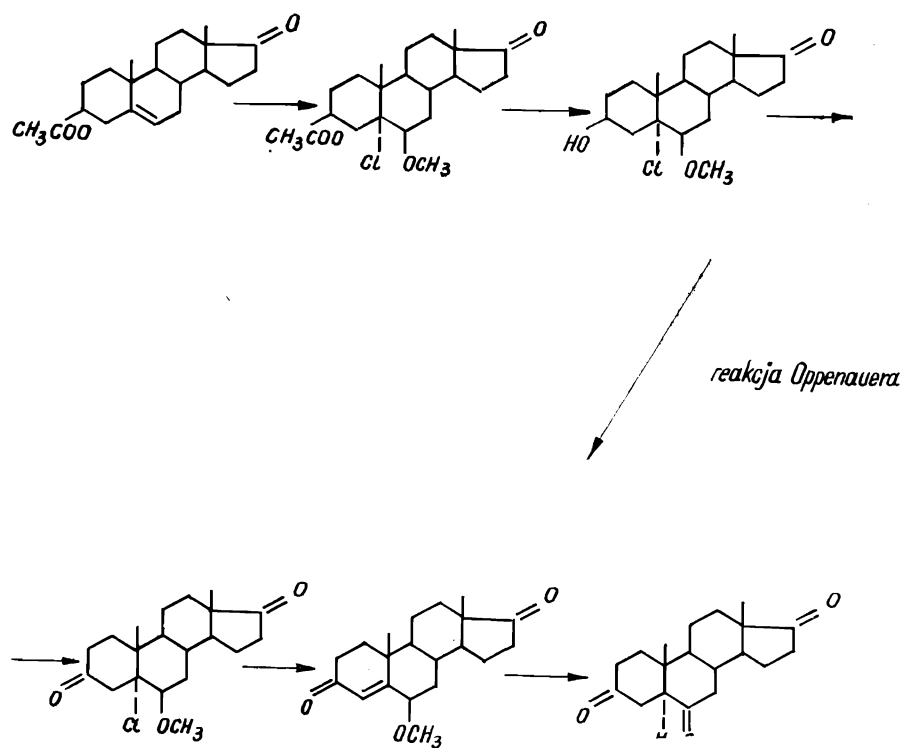
1. Sposób wytwarzania 5α-halogeno-6β-alkoksy-sterydów o wzorze 1, w którym R₁ i R₃ oznaczają alkil, R₂ — grupę karbonylową lub grupę acetylową w pozycji β i atom wodoru lub grupę wodorotlenową lub acetoksyłową w pozycji α, a X oznacza atom chlorowca, znamienny tym, że na 5, 6 — nienasycone sterydy działa się kwasem podhalogenawym w środowisku alkoholowym i otrzymane 5α-halogeno-6β-alkoksypochodne o wzorze 1, w których rodzaj grupy 6β-alkoksyłowej zależy od rodzaju użytego alkoholu ewentualnie poddaje hydrolizie, utworzone wolne 3β-alkohole, z kolei poddaje się utlenieniu do ketonu i odhalogenowaniu uzyskując związki o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się kwas podhalogenawy otrzymany in situ z wapna chlorowanego, wapna bromowanego lub z N-halogenoamidów, czy też N-halogenoimidów.



WZÓR 1



WZÓR 2

**SCHEMAT**