



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr —

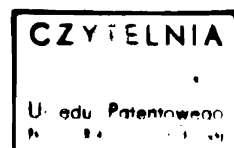
Int. Cl.⁴ C07J 1/00

Zgłoszono: 84 04 24 (P. 247376)

Pierwszeństwo —

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 09

Opis patentowy opublikowano: 88 11 30



Twórca wynalazku —

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft,
Bergkamen (Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych 17-chlorowcoetynylosteroidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 17-chlorowcoetynylosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza resztę kwasu azotowego, X oznacza atom bromu albo jodu, a V oznacza grupę metylenową, symbol $\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}$ oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne, a R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru, albo grupą metylową.

Związki, wytwarzane sposobem będącym przedmiotem wynalazku są nowymi substancjami o takim profilu działania, jaki posiadają odpowiednie związki, nie zawierające chlorowca. Są one półproduktami do wytwarzania znanych kortykoidów, takich jak pochodne hydrokortizonu.

Z szeregu 3-keto- Δ^4 -steroidów z układem 17-bromoetynylowym, lub zawierających układ 17-jodoetynilo-17-OR₂ nie są dotychczas znani żadeni przedstawiciele.

Sposób wytwarzania nowych 17-chlorowcoetynylosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza resztę kwasu azotowego, X oznacza atom bromu albo jodu, V oznacza grupę metylenową, symbol $\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}$ oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne, R₃ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, a R₄ oznacza atom wodoru, grupę metylową, polega według wynalazku na tym, że na etynylosteroid o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i V mają wyżej podane znaczenie, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, działa się środkiem bromującym lub jodującym, w obecności soli srebra.

Sposób będący przedmiotem wynalazku prowadzi się przy użyciu soli srebra jako katalizatora, który stosuje się w ilości od 1/1000 do 1, korzystnie od 1/100 do 1/10 równoważników molowych, na 1 równoważnik steroidu wyjściowego. Korzystną solą srebra może być azotan, nadchloran, octan, trójfluorooctan, fluorek lub siarczan srebra.

Jako korzystne środki do bromowania lub jodowania można stosować substancje tworzące kationy bromowe lub jodowe.

Korzystnymi środkami bromującymi są: N-bromosukcynimid, N-bromoftalimid, N-bromo-p-toluenosulfonamid, N-bromo-p-tolueno-sulfonamid, N-bromokaprolaktam, podbromin sodowy i 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylo-hydantoina. Szczególnie korzystny jest N-bromosukcynimid.

Jako środek jodujący stosuje się przede wszystkim N-jodosukcynimid.

Środek chlorowcujący stosuje się w równomolowej ilości w stosunku do steroidu wyjściowego, przy czym można go używać także w nadmiarze.

Jako rozpuszczalniki można stosować wszystkie rozpuszczalniki obojętne w stosunku do środków chlorujących i soli srebra.

Szczególnie korzystne są takie rozpuszczalniki jak ketony, np. aceton, cykloheksanon, metyloetyloketon i metyloizobutyloketon, etery pierścieniowe takie jak tetrahydrofuran i dioksan, polietery alifatyczne jak eter dwumetylowy glikolu etylowego i eter dwumetylowy glikolu dwumetylowego, węglowodory aromatyczne, jak benzen lub toluen, alkohole alifatyczne, jak metanol, etanol i propanol oraz rozpuszczalniki, jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, trójamid kwasu heksametylofosforowego i N-metylopirolidon. Rozpuszczalnik można stosować pojedynczo, jeżeli wprowadza się go w postaci roztworu lub zawiesiny steroidu wyjściowego, albo jako mieszaninę. W cząsteczce steroidu w pierścieniach mogą występować izolowane wiązania podwójne.

Reakcja według sposobu będącego przedmiotem wynalazku przebiega korzystnie w zakresie temperatur od 0 do 50°C, ale korzystniej prowadzi się ją w temperaturze pokojowej. Zależnie od rodzaju użytego rozpuszczalnika przebiega ona do końca w ciągu od 10 minut do 20 godzin, co można stwierdzić za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji przerabia się dalej mieszaninę poreakcyjną w zwykły sposób, na przykład przez wytrącanie, przemywanie, ekstrahowanie, przekrystalizowanie i/lub na drodze chromatografii kolumnowej.

Korzystnymi produktami, otrzymywanymi sposobem będącym przedmiotem wynalazku, są 17-chlorowcoetynylosteroidy w ogólnym wzorze 1, które farmakologicznie działają tak samo jak 17-etynylosteroidy, posiadające analogiczną budowę. Ponadto są one cennymi półproduktami do produkcji farmakologicznie czynnych steroidów, na przykład takich, które opisane są w europejskim zgłoszeniu patentowym nr 83 109 753.0. Szczególnie estry kwasu azotowego tych 17-chlorowcosteroidów są cennymi półproduktami do wytwarzania pochodnych pregnanu np. o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₃, R₄, V mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę acetoksy, a R₆ oznacza atom wodoru.

Przekształcenie to można wykonać na przykład w warunkach opisanych w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 102 908. W reakcji tej jako katalizator, zamiast soli rtęci, można niespodziewanie zastosować jedną z wyżej wymienionych soli srebra i to z jeszcze lepszym skutkiem. Ponadto używanie soli srebra daje dodatkowe korzyści, gdyż dzięki temu zmniejsza się zanieczyszczenie środowiska.

Jako niższe kwasy karboksylowe stosuje się w tej reakcji przede wszystkim kwasy: mrówkowy lub octowy. Reakcję wykonuje się przede wszystkim w dipolowym aprotonowym lub zasadowym rozpuszczalniku.

Jako dipolowe aprotonowe rozpuszczalniki należy wymienić przykładowo: trójamid kwasu sześciometylofosforowego, N-metylopirolidon, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, dwumetylosulfotlenek i sulfolan. Jako rozpuszczalniki zasadowe należy wymienić pirydynę, toluidynę i trójetyloaminę. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, można ją jednak prowadzić także w niższej lub wyższej temperaturze w zakresie od -10°C do 80°C.

Jako katalizator stosuje się sól srebra zwłaszcza w ilości 0,01-0,1 mola na 1 mol używanego do reakcji steroidu.

Poniższy przykład służy do bliższego objaśnienia sposobu będącego przedmiotem wynalazku.
Przykład.

a) Do 4,5 g 17 α -etynylo-17 β -hydroksy-6 α -metylo-4-androstenonu-3 (J. Am. Chem. Soc. 80, 4717, 1958) w 50 ml bezwodnika kwasu octowego dodaje się w temperaturze -20°C 5,1 ml dymiącego kwasu azotowego. Mieszaninę reakcyjną wprowadza się mieszając do wody z lodem, wytrącony produkt odsącza się, rozpuszcza w octanie etylu, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 3,9 g 17 α -etynylo-17 β -nitrooksy-6 α -metylo-4-androstenonu-3 o temperaturze topnienia 128°C (rozkład).

b) 2,8 g 17 α -etynylo-6 α -metylo-17 β -nitrooksy-4-androstenonu-3 w 15 ml 1-metylo-2-pirolidonu miesza się w temperaturze pokojowej z 1,5 g N-bromosukcynimidu i 100 mg azotanu srebra. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną dodaje się do wody z lodem. Wytrącony produkt odsącza się, rozpuszcza w octanie etylu, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 2,8 g 17 α -bromoetynylo-6 α -metylo-17 β -nitrooksy-4-androstenonu-3 o temperaturze topnienia 108°C.

Wytworzony związek jest półproduktem do wytwarzania pochodnych pregnanu w następujących reakcjach 1,5 g 17 α -bromoetynylo-6 α -metylo-17 β -nitrooksy-4-androstenonu-3 w 3 ml 1-metylo-2-pirolidonu zadaje się w temperaturze 0°C 15 ml stężonego kwasu mrówkowego. Dodaje się 100 mg azotanu srebra i miesza się w temperaturze pokojowej. Po upływie 5 godzin dodaje się mieszaninę reakcyjną do wody z lodem, odsącza się wytrącony produkt, rozpuszcza w octanie etylu, przemycza wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 900 mg 21-bromo-17-formyloksy-6 α -metylo-4-pregnen-3,20-dionu. Temperatura topnienia 156°C (rozkład).

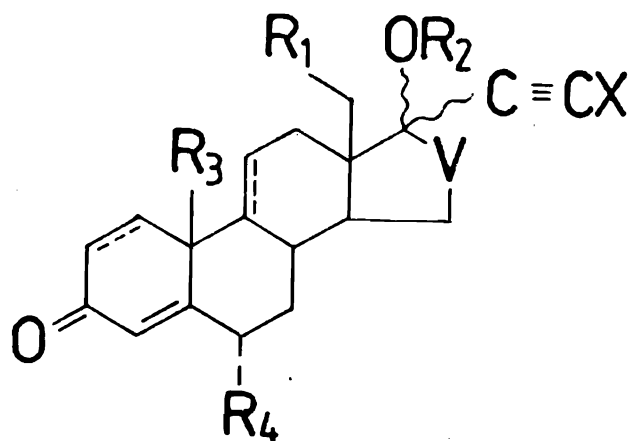
500 mg 21-bromo-17 α -formyloksy-6 α -metylo-4-pregnen-3,20-dionu miesza się w temperaturze pokojowej w 20 ml metanolu i 4 ml wody z 300 mg wodorowęglanu potasowego w atmosferze argonu. Po 45 minutach dodaje się mieszaninę reakcyjną do wody z lodem zawierającej chlorek sodowy, odsącza się wytrącony produkt, przemycza sodą i suszy w próżni. Otrzymuje się 430 mg 21-bromo-17-hydroksy-6 α -metylo-4-pregnen-3,20-dionu, który jako produkt surowy miesza się w 5 ml acetonu z 500 mg octanu potasu, w temperaturze 50°C. Po upływie 1 godziny mieszaninę reakcyjną wprowadza się, mieszając do wody z lodem. Wytrącony produkt odsącza się, rozpuszcza w octanie etylu, przemycza wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 310 mg 21-acetoksy-17-hydroksy-6 α -metylo-4-pregnen-3,20-dionu. Temperatura topnienia 195°C.

Zastrzeżenia patentowe

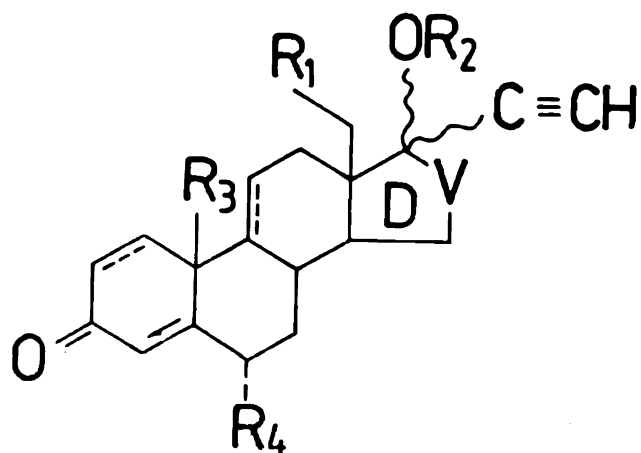
1. Sposób wytwarzania nowych 17-chlorowcoetynylosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza resztę kwasu azotowego, X oznacza atom bromu albo jodu, a V oznacza grupę metylenową, symbol oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne, R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru albo grupę metylową, **znamienny tym**, że na etynylosteroid o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i V mają wyżej podane znaczenie, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, działa się środkiem bromującym lub jodującym, w obecności soli srebra.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0-50°C, w ciągu od 10 minut do 20 godzin.

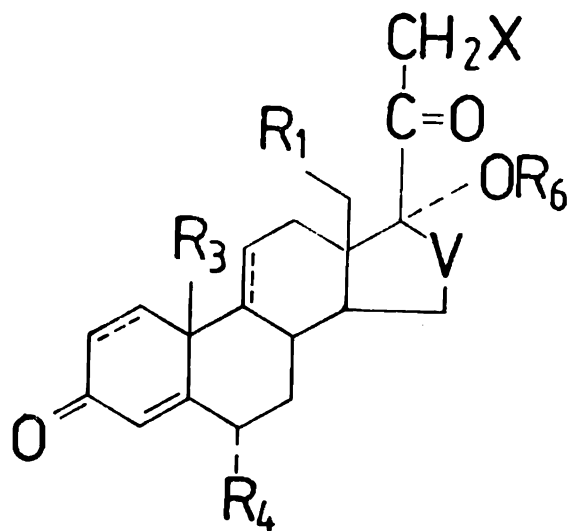
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że katalizator stosuje się w ilości od 1/1000 do 1, a zwłaszcza od 1/100 do 1/10 równoważników molowych, na 1 równoważnik molowy steroidu wyjściowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3