

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55 445

Patent dodatkowy
do patentu _____

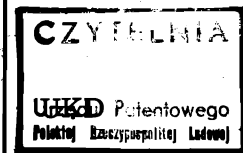
Zgłoszono: 14.IX.1965 /P 110864/

Pierwszeństwo: 13.X.1964 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 10.VI.1968

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07 c, 169/26



Właściciel patentu: Schering A. G., Berlin-Wedding

Sposób wytwarzania 6-chlorowco-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionów i ich 17-estrów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6-chlorowco-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionów i ich 17-estrów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę acylową, zaś X oznacza chlor lub fluor.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 6 α , 7 α -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -olo-3,20-dion lub jego 17-ester traktuje się kwasem chlorowodorowym lub kwasem fluorowodorowym, a w pewnych przypadkach zmydla powstałe 17-estry w znany sposób lub otrzymane wolne 17 α -ole estryfikuje się żadaną pochodną kwasową.

Przez reakcję 17-octanu 6 α , 7 α -epoksy-1 α 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -olo-3,20-dionu z kwasem chlorowodorowym w lodowatym kwasie octowym otwiera się jak to jest przedstawione na schemacie 1, w jednej operacji pierścienia cyklopropanowy z utworzeniem grupy 1 α -chlorometylowej oraz pierścienia epoksydowy z utworzeniem ugrupowania 6-chloro- Δ^6 . Ponowne zamknięcie pierścienia cyklopropanowego osiąga się przez krótkotrwałe traktowanie zasadą, korzystnie zasadą organiczną, zwłaszcza kolidyną.

Zgodnie ze schematem 2, otwarcie wspomnianego pierścienia 6 α , 7 α -epoksydowego można przeprowadzić za pomocą kwasu fluorowodorowego, korzystnie w środowisku dwumetyloformamidu. Początkowo powstaje 6 β , 7 α -fluorohydryna, którą

2

następnie, w celu odszczepienia wody i wytworzenia ugrupowania 6-fluoro- Δ^6 -, przy równoczesnym otwarciu pierścienia cyklopropanowego dla grupy 1 α -chlorometylowej, traktuje się kwasem chlorowodorowym w środowisku lodowatego kwasu octowego, po czym za pomocą organicznej zasady przeprowadza w 17-octan 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu.

Otrzymane sposobem według wynalazku produkty cechują wybitne właściwości wyjąławiające i silne zdolności hamowania owulacji.

W poniższym zestawieniu podano w porównaniu z innymi, silnymi środkami wyjąławiającymi, ustalone zgodnie z testem Clauberg'a na infantylnych królikach minimalne ilości 17-octanu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu, konieczne dla osiągnięcia wartości progowych oraz dawki, przy których u 50% użytych w doświadczeniu królików ustawała owulacja (WD50).

Zestawienie to wyraźnie wykazuje lepszą skuteczność 17-octanu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu.

Produkty wyjściowe, nie wchodzące w zakres wynalazku, można wytwarzać w następujący sposób.

960 mg jodku trójmetylosulfoksoniowego rozpuszcza się w 7 ml dwumetylosulfotlenku i w atmosferze azotu dodaje 120 mg wodorotlenku so-

Substancja	Działanie wywołujące wartość pro- gową w. (mg) przy dawkowa- niu		Działanie hamujące owulację Dawko- wanie doustne w mg W _{D50} (mg)
	podskór- nym	doust- nym	
17-octan 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -me- tylo - $\Delta^{4,6}$ - preгна- dien - 17 α - olo-3,20- -dionu	0,001— 0,003	0,003	0,1
17-octan 6-chloro-1 α , 2 α - metyleno - $\Delta^{4,6}$, pregnadien - 17 α -olo- -3,20-dionu	0,003	0,01	1,0
17-octan 6-chloro-16 α - -metylo - $\Delta^{4,6}$ - pre- gnadien - 17 α - olo- -3,20-dionu	0,01	0,01	1,0
17 - octan 6-chloro- - $\Delta^{4,6}$ - pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu	0,01	0,01	1—3
17 α - etynylo-19-nor- testosteron	0,06	0,1	3

dowego w postaci 50% zawiesiny olejowej. Miesza się 2 godziny w atmosferze azotu, wprowadza 383 mg 17-octanu 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnatrien-17 α -olo-3,20-dionu i miesza dalej przez 17 godzin w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą lodową, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, ekstrahuje chlorkiem metylenu, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymany surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (SiO₂) (benzen-ester octowy 60—40) i przekrystalizowuje z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 250 mg 17-octanu 1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo - $\Delta^{4,6}$ -pregnadien - 17 α -olo-3,20-dionu o temperaturze topnienia 201—203°C i UV: ϵ_{282} = 21 300.

800 mg 17-octanu 1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 40 ml trzeciorzędowego butanolu i podczas mieszania dodaje w temperaturze 25°C 737 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego. Po trzech dniach miesza się mieszaninę reakcyjną z wodą lodową, ekstrahuje estrem octowym i przemywa kolejno rozcieńczonym roztworem siarczanu żelazowego, 5% roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą. Następnie suszy się nad siarczanem sodowym, odsacza i zagęszcza w próżni do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru izopropylowego.

Otrzymuje się 650 mg 17-octanu 6 α , 7 α -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- Δ^4 -pregnen-17 α -olo-3,20-dionu, co stanowi 78% wydajności teoretycz-

nej. Produkt topnieje w temperaturze 248,5—251°C, UV: ϵ_{234} = 12 200.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

5 Przykład I. Otrzymywanie 17-octanu 6 chloro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienu-17 α -olo-3,20-dionu 500 mg 17-octanu 6 α , 7 α -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- Δ^4 -pregnen-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 33 ml lodowatego kwasu octowego i przez roztwór przeprowadza w ciągu 2 godzin, w temperaturze 17°C, suchy, gazowy chlorowódor. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, następnie miesza z wodą lodową, ekstrahuje chlorkiem metylenu, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha w próżni.

Otrzymany produkt wykazuje absorpcję światła ultrafioletowego $\epsilon_{285-287}$ = 16 600. Składa się on z 17-octanu 1 α -chlorometylo-6-chloro-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu. Surowy produkt rozpuszcza się bez dalszego oczyszczania w 10 ml świeżo przedestylowanej kolidyny i w ciągu 30 minut ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Po ostudzeniu rozcieńcza się eterem i fazę eterową wypłukuje 3 n kwasem solnym, a następnie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i zagęszczeniu w próżni produkt przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego z dodatkiem węgla aktywnego.

Otrzymuje się 260 mg 17-octanu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo - $\Delta^{4,6}$ -pregnadien - 17 α -olo-3,20-dionu. Dla celów analitycznych próbkę tego produktu przekrystalizowuje się jeszcze raz z eteru izopropylowego. Temperatura topnienia produktu wynosi 209°C, a absorpcja w UV: ϵ_{283} = 17 200.

Przykład II. Otrzymywanie 17-octanu 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu

3 g 17-octanu 6 α , 7 α -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- Δ^4 -pregnen-17 α -olo-3,20-dionu w prowadza się porcjami, mieszając w temperaturze — 60°C, do świeżo przygotowanego roztworu fluorowodoru w dwumetyloformamidzie. Roztwór kwasu fluorowodorowego przygotowuje się uprzednio przez wdroplenie 15 ml fluorowodoru i połączenie z 15 ml dwumetyloformamidu w temperaturze — 60°C. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną chłodzi się w temperaturze — 20°C i po dalszych 30 minutach w temperaturze 0°C.

Następnie całość pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i po 3 godzinach wprowadza do 10% roztworu kwaśnego węgla potasowego. Powstający osad odsacza się, przemywa wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu i przemywa ponownie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i zagęszczeniu w próżni chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego + 10% wody i eluuje mieszaniną z czterochlorku węgla, chlorku metylenu i z chloroformu. Otrzymuje się 850 mg 17-octanu 6 β -fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- Δ^4 -pregnen-7 α -17 α -diolo-3,20 - dionu o temperaturze topnienia 298—300°C i absorpcji w UV: ϵ_{231} = 11 600.

Do roztworu 850 mg tego związku w 150 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się w temperaturze 15°C przez 4 i 1/2 godziny suchy chlorowódz gazowy i pozostawia mieszaninę reakcyjną w spokoju w temperaturze pokojowej na 24 godziny, a następnie miesza z wodą lodową. Powstały osad odsącza się, rozpuszcza w chlorku metylenu, płucze wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Otrzymany surowy 17-octan 6-fluoro-1 α -chlorometylo - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 20 ml kolidyny i ogrzewa do wrzenia przez 20 minut w atmosferze azotu.

Po rozcieńczeniu eterem płucze się 3 n kwasem solnym i następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego, otrzymując 17-octanu 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu o temperaturze topnienia 242,5–243°C i absorpcji UV: ϵ_{286} = 18 900.

Przykład III. Otrzymywanie 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu

400 mg 17-octanu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 40 ml 0,5 n etanolowego roztworu wodorotlenku sodowego i po dodaniu 400 mg NaClO₄ ogrzewa do wrzenia przez 10 minut w atmosferze azotu. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą lodową, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje CH₂Cl₂.

Po oddzieleniu roztworu w chlorku metylenu przemycia się go, suszy i zagęszcza. Ochłodzoną pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu z dodatkiem węgla aktywnego, otrzymując 180 mg 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu o temperaturze topnienia 229–230,5°C i absorpcji UV: ϵ_{282} = 17 500.

Przykład IV. Otrzymywanie 17-kapronianu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu

180 mg 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 5,5 ml bezwodnika kwasu kapronowego i po dodaniu 70 mg kwasu p-toluenosulfonowego pozostawia na 4 dni w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu.

Następnie nadmiar bezwodnika kwasu kapronowego oddestylowuje się z parą wodną, rozpuszcza pozostałość w chlorku metylenu i płucze rozcieńczonym roztworem NaHCO₃ i wreszcie wodą. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i zagęszczeniu w próżni otrzymuje się 110 mg 17-kapronianu 6-chloro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu w postaci lepkiego oleju o absorpcji UV: ϵ_{281} = 16 500.

Przykład V. Otrzymywanie 6-fluoro-1 α ,

2 α -metyleno - 16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu

200 mg 17-octanu 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 20 ml mieszaniny metanolu i etanolu (80+20), dodaje 400 mg NaOH i 200 mg LiClO₄ i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu 20 minut w atmosferze azotu. Ostudzony roztwór reakcyjny miesza się z wodą lodową, zakwasza rozcieńczonym HCl i ekstrahuje CH₂Cl₂.

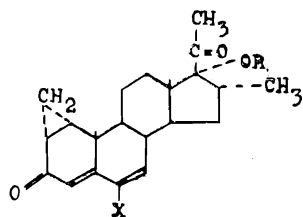
Po przemyciu, wysuszeniu i zagęszczeniu w próżni, przekrystalizowuje się pozostałość z metanolu. Otrzymuje się 80 mg 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno - 16 α -metylo - $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu o temperaturze topnienia 235–237°C i absorpcji UV: ϵ_{282} = 18 800.

Przykład VI. Otrzymywanie 17-kapronianu 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu.

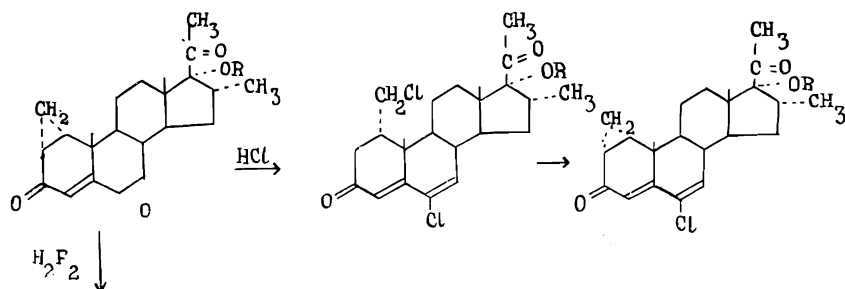
170 mg 6-fluoro-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -olo-3,20-dionu rozpuszcza się w 5,0 ml bezwodnika kwasu kapronowego, dodaje 70 mg kwasu p-toluenosulfonowego i utrzymuje przez 4 dni w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Po oddestylowaniu z parą wodną nadmiaru bezwodnika kwasu kapronowego pozostałość rozpuszcza się w CH₂Cl₂, przemycia rozcieńczonym roztworem NaHCO₃ i wodą, suszy i zagęszcza w próżni. Oleistej pozostałości nie udało się doprowadzić do krystalizacji. Absorpcja w UV: ϵ_{280} = 16 400.

Zastrzeżenie patentowe

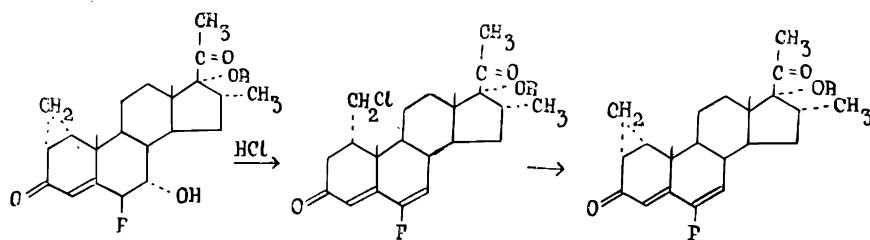
Sposób wytwarzania 6-chlorowco-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo - $\Delta^{4,6}$ -pregnadien - 17 α -olo-3,20-dionów i ich 17-estrów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę acylową, zaś X oznacza chlor lub fluor, **znamienny tym**, że na 6 α , 7 α -epoksy-1 α , 2 α -metyleno-16 α -metylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -olo-3,20-dion albo jego ester działa się kwasem chlorowodorowym przy czym w jednej operacji następuje rozerwanie pierścienia cyklopropanowego z utworzeniem grupy 1 α -chlorometylowej i pierścienia epoksydowego z odszczepieniem wody i utworzeniem ugrupowania 6-chloro- Δ^6 i traktuje organiczną zasadą, zwłaszcza kolidyną, w celu zamknięcia i z powrotem pierścienia cyklopropanowego, albo działa się kwasem fluorowodorowym, przy czym powstającą jako produkt pośredni 6 β , 7 α -fluorohydrynę traktuje z kolei kwasem chlorowodorowym w celu odszczepienia wody i utworzenia ugrupowania 6-fluoro- Δ^6 z jednoczesnym rozerwaniem pierścienia cyklopropanowego i utworzeniem grupy 1 α -chlorometylowej, a następnie zamyka pierścień cyklopropanowy działając zasadą organiczną i otrzymywane 17-estry ewentualnie zmydla się lub powstałe, wolne 17 α -ole estryfikuje żadaną pochodną kwasową.



WZÓR 1



Schemat '1



Schemat 2