



POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

- (23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 07 80
(21) PV 5065-80
(89) 29777, BG
(32)(31)(33) 24 07 79 (45 363), BG

- (40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 05 06 85

(11) 231 563
B1

(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00,
A 61 K 31/57

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

(75)
Autor vynálezu

VLACHOV RADOSLAV JONČEV, SOFIA, BG, CHATSKI GÜNTER, ZÁPADNÍ BERLÍN
ZAGOROVA MARIA SPIRIDOVNA, GEORGIEV GRIGOR SPASOV,
TARPAŇOV VELIČKO IVANOV, KRIKORJAN DIKRAN ARTIN,
CHINOVA MAJA CHRISTOVA, PARUŠEV STOJAN PARUŠEV, MILENKOV BRANIMIR KIRILOV,
STOILLOVA VIOLETA KONSTADINOVA, VLACHOV JONČO RADOSLAV, SOFIA, (BG)

(54)

Způsob přípravy steroidních hormonů s pregnanovým skeletem

Vynález se týká způsobu získání steroidních hormonů s pregnanovým skeletem s volnými nebo blokovými hydroxylými skupinami, umožňujícími vyrábět cenné farmaceutické hormony, jako hydrokortison, prednisolon, 6-methylprednisolon atd.

Způsob podle vynálezu, získání steroidních hormonů s pregnanovým skeletem cestou blokování karbonilové skupiny ve 3. poloze v molekule steroidního skeletu ve formě eniminové soli spočívá v tom, že enamin se sráží při teplotě z kyselého roztoku a získanou směs (přeskupíme nahříváním) na jednoznačně definovanou eniminovou sůl s jedním jediným vrcholem konjugovaných dvojných vazeb v infračerveném spektru při 1610 cm^{-1} a potom se provede bromování a hydrolyza ochranné skupiny ve 3. poloze v téže reakční nádobě. Blokování hydroxylové skupiny v 17. poloze se provádí cestou acetylace anhydridem kyseliny octové s kyselým katalyzátorem v přítomnosti volné karbonilové skupiny ve 3. poloze a acetylové skupiny v 21. poloze a provede se jedna mikrobiální preparace hydroxylace v 11. poloze.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ С ПРЕГНАНОВЫМ СКЕЛЕТОМ

Изобретение касается способа получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом со свободными или защищенными гидроксильными группами, дающими возможность производить ценные фармацевтические гормоны: гидрокортизон, преднизолон, 6-метилпреднизолон и т.д.

Известна защита карбонильной группы в кольце А в виде ениминовой соли, которая после бромирования и последовательного ацетилирования превращается в 21-ацетокси-17-гидроксипрегна-4-ен-3,20-дион /"Райхщайнсубстанция - S -21-ацетат"/, без дефинированной чистоты продукта при выходе 79% /1, 2/.

При классическом способе получения стероидных гормонов из диозгенинового сырья первоначальный продукт содержит гидроксильную группу в 3-ем положении, которая защищается ацетильной группой для проведения соответствующих реакций функционирования в боковой углеродной цепи молекулы с целью получения "Райхщайнсубстанции S". В этом случае гидроксильная группа должна быть гидролизована и окислена до карбонильной группы в течение отдельной микробиальной стадии, а само гидроксильное в 11-ом положении проводится во второй микробиальной стадии.

Недостатком этого способа является то, что практически получается смесь из двух ениминных солей, одна из которых имеет реакционноспособную двойную связь в кольце В и

следовательно нестабильна при последующих операциях, проводимых в боковой углеродной цепи.

Задачей изобретения является создание способа получения стероидных гормонов с прегнанавым скелетом при упрощенном технологическом режиме и высокой чистоте получаемого продукта.

Способ, согласно изобретению, для получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом путем защиты карбонильной группы в третьем положении в молекуле стероидного скелета в виде ениминовой соли состоит в том, что енамины осаждают при низкой температуре из кислого раствора и полученную смесь солей перегруппируют путем нагревания в однозначно дефинированную ениминовую соль с одним единственным пиком сопряженных двойных связей в инфракрасном спектре при 1610 см^{-1} , после чего проводят бромирование и гидролиз защитной группы в третьем положении в том же реакционном сосуде. Защита гидроксильной группы в 17-ой позиции осуществляется путем ацетилирования уксусным ангидридом при кислотном катализаторе при наличии свободной карбонильной группы в третьем положении и ацетатной группы в 21-ом положении и подвергается однократно микробиальной обработке для гидроксилирования в 11-ом положении.

Способ осуществляется путем защиты карбонильной группы в третьем положении в молекуле стероидного скелета, которая сопряжена с двойной связью, причем получается единственный дефинированный продукт, стабильный при последующих реакциях в боковой углеродной цепи, и защиты гидроксильной группы в 17-ой позиции в молекуле, причем получается продукт, годный для микробиальной обработки в стероидный гормон.

Способ, согласно изобретению, получается ениминная соль с конъюгированной системой из $C=N$ и $C=C$ двойных связей, стабильных при электрофильных реакциях и защита гидроксильной группы в 17-ой позиции осуществляется путем ацетилирования.

При условиях получения ениминной соли из енамина, описанных в цитированной литературе, в продукте остаются молекулы с двойными связями в кольце В' стероидного скелета. В инфракрасном спектре получаемого продукта содержится пик двойной связи при 1610 см^{-1} , соответствующий $C=C$ двойной связи, сопряженной с $C=N$ двойной связью, и пик при 1655 см^{-1} , который соответствует изолированной $C=C$ двойной связью (см. схему 1/. Последний пик является подтверждением присутствия молекул с двойными связями в кольце В. Перемещение этой двойной связи в кольцо А достигается путем подачи системе дополнительной энергии, причем получается соль, содержащая только один пик двойных связей при 1610 см^{-1} , т.е. полученный продукт содержит только конъюгированную систему из $C=N$ и $C=C$ двойных связей. Это доказано также спектром ЯМР.

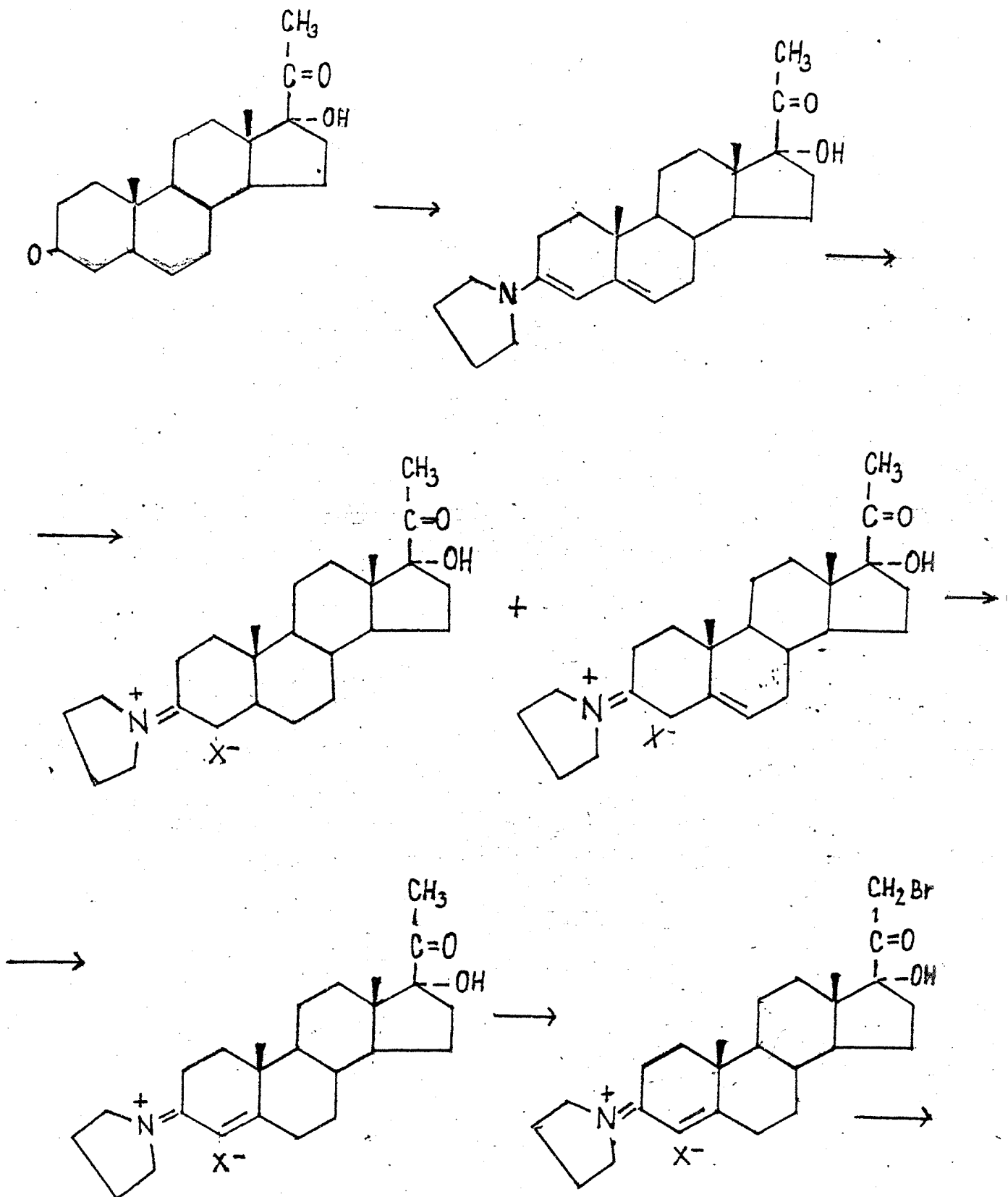
Полученная способом согласно изобретению соль обеспечивает количественное протекание последующих реакций - бромирования и ацетилирования. Бромное производное ениминной соли /21-бром-17-гидроксипрегна-4-ен-3,20-дион/ согласно изобретению имеет т. пл. $219-220^{\circ}\text{C}$ тогда, как точке плавления соответствующего бромного производного судя по патенту ФРГ 1 801 410- 165°C .

Бромид трансформируется в "Райхщайн-субстанцию-S-21-ацетат" /21-ацетокси-17-гидроксипрегна-4-ен-3,20-дион/ и

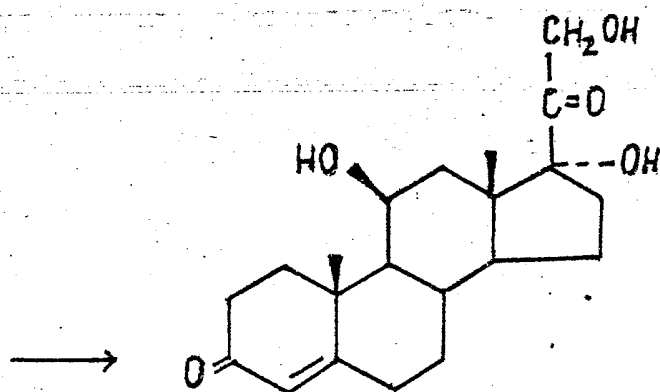
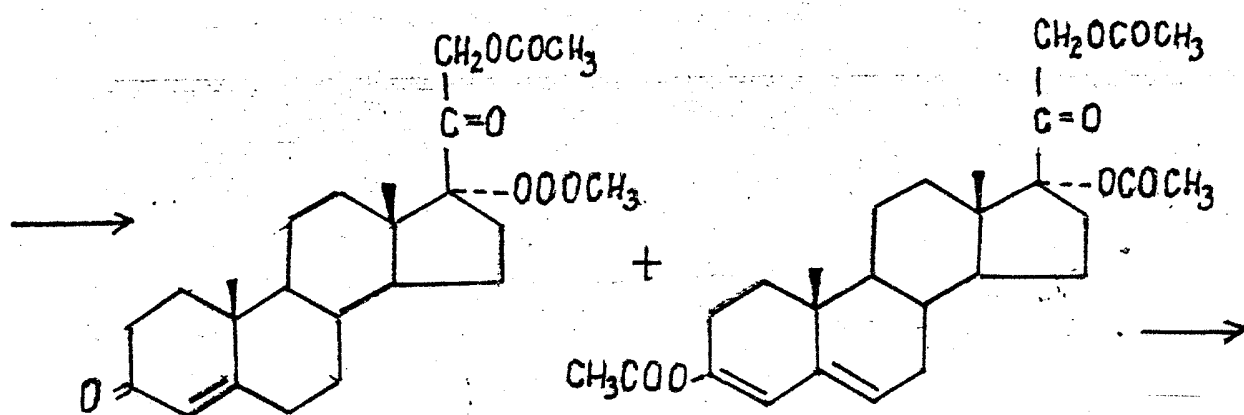
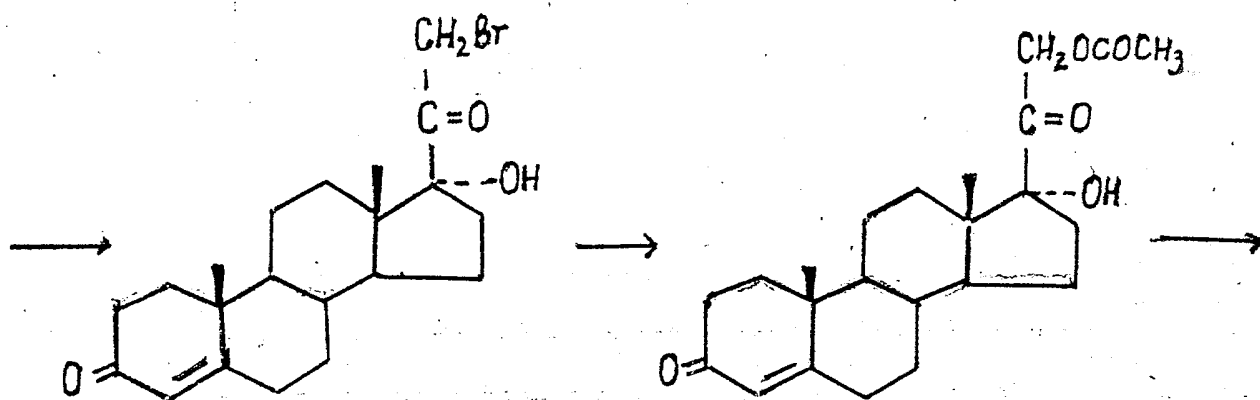
обрабатывается ацетилирующей смесью для защиты гидроксильной группы в 17-ой позиции. Последнее осуществляется при помощи ацетилирующей смеси из уксусного ангидрида в растворителе с каталитической смесью хлорная кислота в этилацетате, причем избегается употребление дорогостоящего трифторуксусного ангидрида, употребляемого в подобных случаях. Условия подобраны таким образом, что ацетилирование гидроксильной группы в 17-ой позиции протекает количественно, без изменения ее стехиометрии, а карбонильная группа в третьей позиции в стероидном скелете молекулы остается свободной или превращается в енолацетат. Последний не влияет на проведение микробиальной стадии 11-гидроксилирования, так как в условиях его проведения он сразу гидролизуется и освобождает карбонильную группу, сопряженную с двойной связью.

Способ, согласно изобретению, для защиты в 17-ом положении -ОН группы в присутствии карбонильной группы в 3-ем положении дает возможность проводить гидроксилирование в 17-ом положении путем однократной микробиальной обработки.

Способ, согласно изобретению, протекает по следующей схеме:



где X является кислотным остатком



Преимущества изобретения выражаются в следующем:

- получается продукт с совершенно определенной структурой - ениминная соль, допускающая количественные превращения на отдельных этапах превращения Райхщайн-субстанции-S -;
- в ряде случаев избегается изолирование промежуточных продуктов при синтезе Райхщайн-субстанции-S -;
- синтез осуществляется при уменьшенном расходе растворителей, энергии, труда и времени;
- создан удешевленный способ ацетилирования гидроксильной группы в 17-ом положении в присутствии открытой карбонильной группы в 21-ом положении без изменения стереохимии боковой цепи;
- микробиальная обработка защищенной "Райхщайн-субстанции-S -" при гидроксигировании в 11-ом положении и т.д. осуществляется одним этапом.

Изобретение иллюстрируется следующим примером:

10 г 17- α -гидроксипрогестерона растворяют при кипении в 300 см³ сухого метанола и токе азота. Каплями прибавляют 4 см³ дистиллированного пиридина. После охлаждения отдестилируют при вакууме 70% растворителя и полученный енамин фильтруют. Без сушения последний прибавляют к охлажденному сухому метаноловому раствору /15 - 20 °C/ хлорной кислоты /500 см³ раство оставляют до приобретения комнатной температуры и разбавляют добавочным количеством сухого метанола

250 см³ и нагревают в течение нескольких минут до температуры кипения растворителя. Осадок перхлоратной соли растворяется, причем раствор обесцвечивается. После охлаждения до 30 - 33 °С каплями прибавляют 2 см³ брома, растворенного в 50 см³ сухого метанола. Без изолирования бромного производного защитная группа устраняется прибавлением 120 см³ H₂O и 10 г K₂CO₃, предварительно растворенного в 30 см³ воды. При этой щелочной обработке материала, которая проводится в течение часа при 30 °С также пропускает струю азота. Главное количество спирта отдестилируется при вакууме /температура кипения 30 - 35 °С/ и полученный остаток разбавляется 50 - 60 кратным количеством холодной воды. Получается белый осадок из 21-бром-17-гидрокси-прегна-4-ен-3,20-диона, который фильтруют, промывают обильно холодной водой и сушат в струе теплого воздуха -50 °С. Полученное соединение с т.пл. 210 - 215 °С растворяют в 500 см³ ацетона, содержащего 5 г ацетата калия, и раствор кипятят при обратном холодильнике в течение 2 - 3 часов. После отдестилирования основного количества ацетона разбавляют 50 - 60 кратным количеством ледяной воды и продукт фильтруют и промывают водой. Полученную Райхщайн-субстанцию- S -21-ацетат сушат и кипятят с 4-5-кратным количеством метанола, разбавляют большим количеством воды, охлаждают до 0° С и фильтруют. Высушенный 21-ацетокси-17-гидрокси-прегна-4-ен-3,20-дион имеет т.пл 240 °С. Выход 9 граммов.

10 г Райхщайн-субстанции- S -21-ацетат растворяют в 20 см³ метиленхлорида, 10 см³ уксусного ангидрида и 10 см³ каталитической смеси из этилацетата, содержащей 1% p-толуол-сульфоновой кислоты или хлорной кислоты. Смесь закипает и получается раствор. Через 3 - 4 часа ацетилирование окончено и получается смесь из двух продуктов - Райхщайн-субстанции - S - 17,21-диацетат и Райхщайн-субстанции- S -3,17,21,-триацетат. После охлаждения раствора до 30 °С прибавляют

100 см³ метанола. В присутствии метанола и кислого катализатора свободный уксусный ангидрид переэстерифицируется в этилацетат в течение 3 - 4 часов при комнатной температуре. Растворитель отдестилируется до получения густой кристаллической каши, которая разбавляется водой и получают белые кристаллы соответствующих 2-ацетатных производных Райхщайн-субстанции-S -, причем оба содержат защищенную ацетиловым радикалом гидроксильную группу в 17-ом положении. После фильтрования и высушивания кристаллической массы получают около 10 г продукта, годного для микробияльного гидроксирования в 11-ом положении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом путем защиты карбонильной группы в третьем положении в молекуле стероидного скелета в виде ениминовой соли, бромирования, гидролиза защитной группы в 3-ем положении, ацетилирования в 21-ом положении, защиты гидроксильной группы в 17-ом положении и микробиального гидроксирования в 11-ом положении, отличающийся тем, что енамины осаждают при низкой температуре из кислого раствора и полученную смесь солей перегруппируют путем нагревания в однозначно дефинированную ениминовую соль с одним единственным пиком сопряженных двойных связей в инфракрасном спектре при 1610 см^{-1} , после чего бромирование и гидролиз защитной группы в 3-ем положении проводят в том же реакционном сосуде, защита гидроксильной группы в 17-ом положении проводится путем ацетилирования уксусным ангидридом и кислотным катализатором при наличии свободной карбонильной группы в 3-ем положении и ацетильной группы в 21-ом положении и подвергается однократной микробиальной обработке для гидроксирования в 11-ом положении.

Литература:

1. Патент ФРГ 1 801 410
- 2.

АННОТАЦИЯ

к изобретению "Способ получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом"

Изобретение касается способа получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом со свободными или защищенными гидроксильными группами, дающими возможность изготавливать ценные фармацевтические гормоны: гидрокортизон, преднизолон, 6-метил-преднизолон и т.д.

Задачей изобретения является создание способа получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом при упрощенном технологическом режиме и высокой чистоте получаемого продукта.

Способ, согласно изобретению, для получения стероидных гормонов с прегнановым скелетом путем защиты карбонильной группы в 3-ем положении в молекуле стероидного скелета в виде ениминной соли состоит в том, что фермент осаждают при низкой температуре из кислого раствора и полученную смесь солей перегруппируют путем нагревания в однозначно дефинированную ениминную соль с одним единственным пиком сопряженных двойных связей в инфракрасном спектре при 1610 см^{-1} после чего проводят бромирование и гидролиз защитной группы в 3-ем положении в том же реакционном сосуде. Защита гидроксильной группы в 17-ом положении осуществляется путем ацетилирования уксусным ангидридом и кислотным катализатором при наличии свободной карбонильной группы в 3-ем положении и ацетильной группы в 21-ом положении и подвергается однократно микробиальной обработке для гидроксилирования в 11-ом положении.

Předmět vynálezu

Způsob přípravy steroidních hormonů s pregnanovým skeletem blokováním karbonylové skupiny v poloze 3 v molekule steroidního skeletu ve formě eniminové soli, bromováním, hydrolýzou ochranné skupiny v poloze 3, acetylací v poloze 21, chráněním hydroxylové skupiny v poloze 17 a mikrobiálním hydroxylováním v poloze 11, vyznačující se tím, že se enamin sráží při teplotě 10 až 15 °C z kyselého roztoku a získaná směs solí se přesmykne za varu v methanolu na eniminovou sůl s jediným vrcholem konjugovaných dvojných vazeb v infračerveném spektru při 1 610 cm^{-1} , potom se v téže reakční nádobě provede bromování a hydrolýza ochranné skupiny v poloze 3, ochrana hydroxylové skupiny v poloze 17 acetylací anhydridem kyseliny octové a kyselým katalyzátorem v přítomnosti volné karbonylové skupiny v poloze 3 a acetylové skupiny v poloze 21, načež se získaný produkt podrobí mikrobiální hydroxylaci v poloze 11.

Uznáno vynálezem na základě výsledků expertizy, provedené Institutem pro vynálezy a zlepšovatelství, Sofia, BG