

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

182250

Bejelentés napja: 1980. XII. 9.

(2948/80)

Elsőbbsége: 1979. XII. 10. (P 29 50 026.3)
Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: 1983. II. 28.

Megjelent: 1985. XII. 31

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃

C 07 J 1/00;

C 07 J 5/00;

C 07 J 7/00



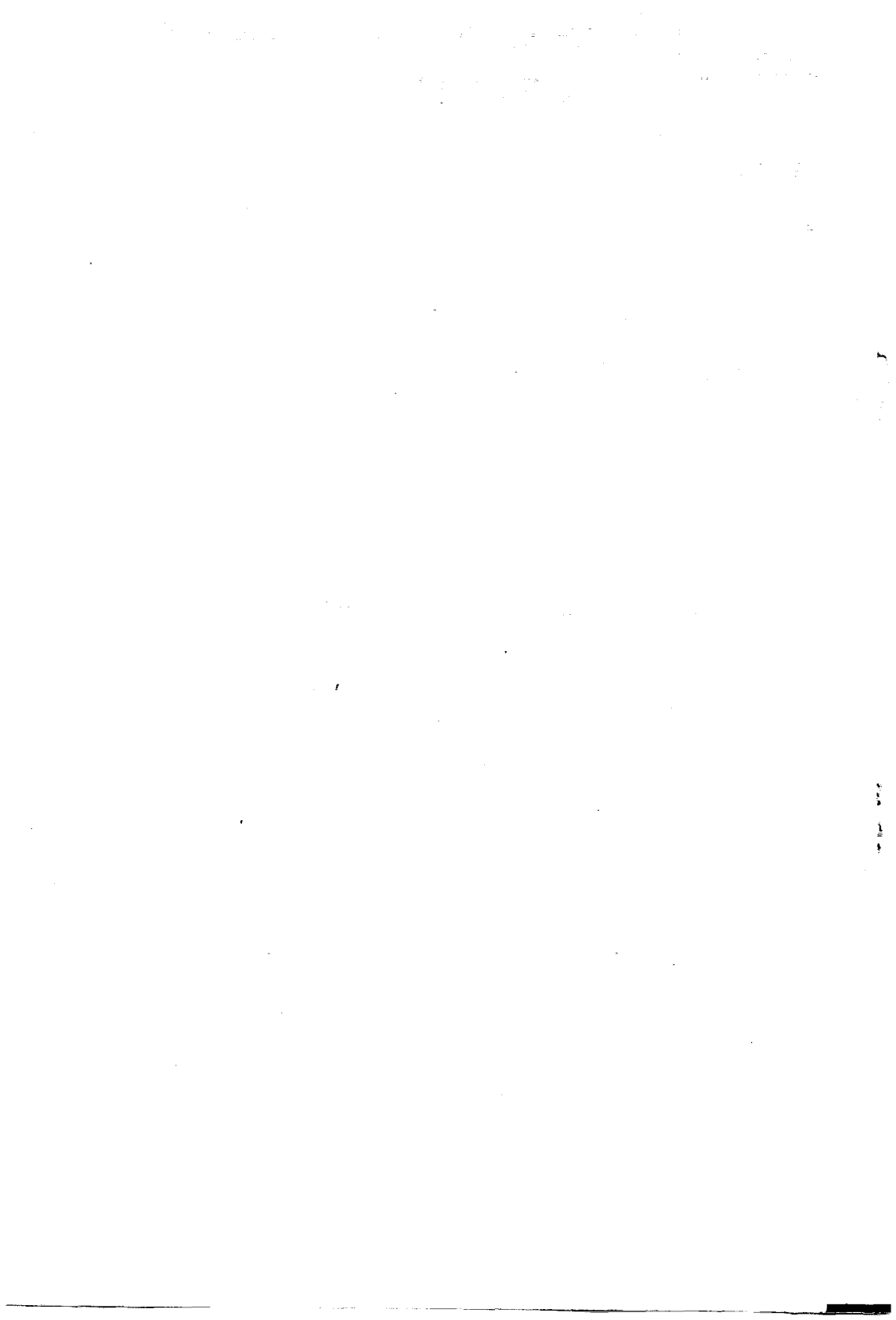
Feltalálók:

dr. Schulz Paul-Eberhard, Nyugat-Berlin;
dr. Kerb Ulrich, Nyugat-Berlin

Szabadalmaz:

Schering Aktiengesellschaft,
Nyugat-Berlin és Bergkamen,
utóbbi a Német Szövetségi Köztársaságban,

Eljárás 11-oxo-szteroidok előállítására



A találmány tárgya 11-oxo-szteroidok előállítására 9 α -halogén-11 β -hidroxiszteroidokból.

Halogénatom alatt klór- vagy brómatom értendő.

A találmány szerint előállítható vegyületek vagy már ismert, biológiailag hatásos vegyületek, vagy köztitermekként szolgálnak ilyen hatásos vegyületek előállítására.

Igy a 11-oxo-5 α -pregnánok és a megfelelő D-homo-szarmazékok intravénás érzéstelenítőszerként ismertek.

A 4-pregnén-3,11,20-trionból kortizont és egyéb kortikoidokat állíthatunk elő.

11-oxo-szteroidokat ismert módszerekkel állíthatunk elő a megfelelő $\Delta^{9(11)}$ -szteroidokból, ahol először hipobrómos savval brómhidrint képezünk, ezután a 9 α -helyzetű brómatomot például tributil-ön-hidriddel redukálva eltávolítjuk és végül a 11 β -hidroxivegyületet 11-oxovegyületté oxidáljuk.

Az ismert kémiai módszereknek azonban hátrányuk, hogy vagy többlépések vagy kitermelésük nem kielégítő.

A találmány szerinti reakció lefolyása meglepő, mivel az volt várható, hogy az illető vegyületet olvadáspontjuk feletti hőmérsékletre hevítve termikus bomlás és átrendeződés lép fel. Egészen más reakciókra is számítani lehetett. Például 9 α -klór-11 β -hidroxid- $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-szteroidokat kálium-acetát vagy -karbonát jelenlétében melegítve a megfelelő 9 β ,11 β -epoxi- $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-szteroidokat kapjuk (Fieser Fieser, Steroids 1961, 743. old.), vagy Δ^9 -11-hidroxiszteroidokat kapunk, például kollidinban vagy piridinben melegítve (2817081 számú német szövetségi köztársaságban nyilvannossághozatali irat).

A találmány szerinti eljárással azonban szterikus egységes vegyületeket kapunk.

A kiindulási anyagként használt 9 α -11 β -hidroxiszteroidok még további szubsztituenseket is tartalmazhatnak.

Szubsztituenseként például rövidszénláncú alkilcsoportot, például a 2-, 6-, 16- és 21-helyzetben metilcsoport, és a 3-helyzetben a hidroxycsoport jön számításba. A 6-helyzetben egy további halogénatom, így fluor- vagy klóratom lehet. De alkilcsoportok is, így a 17-helyzetben etilcsoport, és a 3- és 20-helyzetben oxocsoportok szerepelhetnek. Egy metilcsoport állhat az 1,2- és/vagy 6,7-helyzetben. Kettőskötések az 1-, 4-, 5- vagy 6-helyzetben lehetnek. Aciloxocsoportok a 3- és/vagy 21-helyzetben fordulhatnak elő. A találmány szerinti eljárás nem korlátozódik a ciklopentanofenántrén-sor szteroidjaira. A D-homo-sor szteroidjaira is alkalmazható.

Ha a 17 α -helyzetben acilezett hidroxilcsoport van, akkor ez a találmány szerinti reakciókörülmények között Δ^{16} -helyzetű kettőskötés képződése közben lehasad.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy a kiindulási anyagot a találmány szerint alkalmazott oldószerben oldjuk és 180–350 °C, előnyösen 200–300 °C hőmérsékleten 3–20 percen át melegítjük.

A találmány szerinti eljárás végrehajtásához alkalmas oldószer az inert, magas forráspontú, aprotomos oldószer, így például a bifénil, difenilén-oxid, dibenzil-benzol, oligoglikol-dimetil-éterek, így például a di-, tri- és poliglikol-200-dimetil-éter, valamint a poli-C₄₋₈-alkándiol-dimetil-éter és ezek keveréke egymással. Ezek a folyadékok részben kereskedelmi forgalomban vannak. Dowtherm® A elnevezéssel a bifénil és dibenzo-furán eutektikus elegyét (forráspont körülbelül 285 °C), Marlotherm® S elnevezéssel dibenzil-benzol izomerek elegyét (forráspont körülbelül 390 °C) és

Poliglikol-200-dimetil-éter elnevezéssel a pentaetilenglikol-dimetil-éter homológjainak elegyét CH₃(CH₂CH₂O)_nCH₃, n=2–10 (forrásponttartomány 240–350 °C) hozzák forgalomba.

A találmány szerint alkalmazott oldószer a kiindulási anyag mennyiségére vonatkoztatott 2–50, előnyösen 5–20 súlyrésznyi mennyiségben használjuk.

A találmány szerinti reakciót végezhetjük légköri nyomáson. Hőérzékeny anyagoknál, így például a 6-helyzetben halogénatomot tartalmazó $\Delta^{1,4}$ -szteroidoknál ajánlatos csökkentett nyomáson dolgozni. A gyakorlatilag alkalmazható nyomás 1–30 mmHg.

A reakcióelegyet célszerű védőgáz-atmoszférában, így például nitrogén-gáz alatt melegíteni, hogy az oxigén hatását kizárjuk. Az anyag szilárd állapotban, védőgáz alatt történő bevitel is előnyös az előzőleg kívánt hőmérsékletre melegített oldószerbe. A termolízis lefolyása vékonyréteg-kromatográfián könnyen követhető. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet lehűtjük és szokásos módon, így szűréssel, mosással és eluálással dolgozzuk fel.

Előnyös feldolgozási forma az oldószer eltávolítása vízgőzdesztillációval, a maradék szárítása és átkristályosítása.

Általában véve a találmány szerinti eljárás előnye az, hogy egy nagyon egyszerű műveletből áll. Az anyagot az oldószerben melegítjük és a reakció után ismét elválasztjuk az oldószerből.

Az eljárás további előnye, hogy a lehasított hidrogén-klorid illetve a könnyen illanó szerves savak, így az ecet- vagy propionsav melegítések során eltávoznak a reakcióelegyből. Semlegesítésre nincs szükség. Savkatalizált átrendeződés, így például a $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-szteroidok dienon-fenol-átrendeződése egyáltalán nem léphet fel.

A következő példák kapcsán részletesebben ismertetjük a találmány szerinti eljárást.

1. példa

1 g 9 α -klór-11 β -hidroxid-16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,20-diont 4 ml Marlotherm® S-ben argongáz alatt 5 percen át 300 °C olajfürdő-hőmérsékleten kevertetünk. Lehűlés után toluollal hígítjuk és szilikagél kromatografáljuk. 650 mg 16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,11,20-triont kapunk.

Olvadáspont: 201–202,5 °C (aceton-hexán).

2. példa

3 g 9 α -klór-11 β -hidroxid-16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,20-diont 10 ml Poliglikol-200-dimetil-éterben (forrásponttartomány 240–350 °C) argongáz alatt 8 percen át 300 °C olajfürdő-hőmérsékleten kevertetünk. Lehűlés után 200 ml jeges vízbe öntjük, a kivált terméket leszívjuk és szárítjuk. Aceton-hexán-elegyből átkristályosítva 1,4 g 16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,11,20-triont kapunk, amely az 1. példában előállított vegyülettel azonos.

3. példa

1 g 9 α -klór-17 α ,21-dipropionoxi-11 β -hidroxid-16 β -metil-1,4-pregnadién-3,20-diont szilárd állapotban 10 ml 280 °C-

ra előmelegített Marlotherm®-hez adunk keverés közben és nitrogéngáz alatt 4 percen át tartjuk a hőmérsékletet és azután lehűtjük a reakcióelegyet. Az oldatot szilikagélen kromatografáljuk. Először hexánnal eluáljuk a Marlotherm®-et azután hexán-etilacetát-eleggyel (0—30%) kromatografálunk. 730 mg (az elméleti 92%-a) 16-metil-21-propionoloxi-1,4,16-pregnatrién-3,11,20-diont kapunk, amelynek olvadáspontja 173—178 °C.

UV: $\epsilon_{243} = 19\ 600$

4. példa

1 g 9 α -bróm-11 β -hidrox-4-androsztén-3,17-diont 5 ml Dowtherm® A-ban argongáz alatt 3 percen át 250 °C-on kevertetünk. A feldolgozásnál az oldószert vízgőzdesztillációval távolítjuk el, a maradékot szárítjuk és metilénklorid-izopropiléter-elegyből átkristályosítjuk. 635 mg 214—216 °C olvadáspontú 4-androsztén-3,11,17-triont kapunk.

5. példa

9 α -bróm-3 α -acetoxi-11 β -hidrox-5 α -pregnán-20-onból és 9 α -bróm-3 α -acetoxi-11 β -hidrox-D-homo-5 α -pregnán-20-

-onból a 4. példával analóg módon állítjuk elő a 143—145 °C olvadáspontú 3 α -acetoxi-5 α -pregnán-11,20-diont (kitermelés az elméleti 85%-a) illetve a 182,5—183,5 °C olvadáspontú 3 α -acetoxi-D-homo-5 α -pregnán-11,20-diont (kitermelés az elméleti 90%-a).

6. példa

10 1,5 g 9 α -bróm-6 α -fluor-11 β -hidrox-16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,20-diont 220 °C-on Marlotherm® S-hez adunk és 15 percen át 19 mmHg-es vákuumban forráspontig hevítjük (forráspont₁₉ = 242 °C). Lehűtő után metilén-kloriddal hígítjuk és szilikagélen kromatografáljuk. 920 mg 6 α -fluor-16 α -metil-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadién-3,11,20-triont kapunk, amelynek olvadáspontja 226—227 °C.

20

Szabadalmi igénypont

Eljárás 11-oxo-szteroidok előállítására 9 α -halogén-11 β -hidrox-szteroidokból, azzal jellemezve, hogy a kiindulási szteroidot inert, aprotomos, magas forráspontú oldószerekben 180—350 °C-on, előnyösen 200—300 °C-on melegítjük.

25