

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

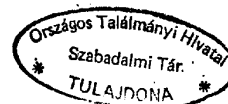
(11) (13)
193568 B

(22) A bejelentés napja: 84.04.24. (21) 1573/84
(33) DE:
(32) 83.04.25.
(31) P 33 15 324.8

(51) Int.Cl.
C 07 J 41/00

(41) (42) A közzététel napja: 1985.02.28.

(45) Megjelent: 1989.06.30.



(72) Feltalálók:
dr. HOFMEISTER Helmut, dr. LAURENT
Henry, dr. ANNEN Klaus, prof. dr. WIECHERT
Rudolf, Nyugat-Berlin, WB

(73) Szabadalmaz:
Schering AG., Nyugat-Berlin, WB, és
Bergkamen, DE

(54) ELJÁRÁS ÚJ 17 α -HALOGÉNÉTINIL-17 β -NITROOXI-SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 17-halogénetinil-szteroidok előállítására.

A képletben

R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

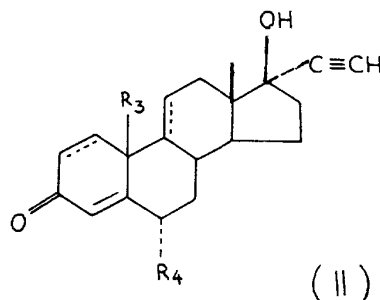
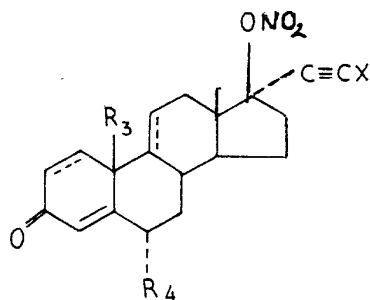
X jelentése brómatom vagy jódatom,
..... jelölés egyszeres vagy kettős kötést jelent.

Az eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet — ahol

R₃, R₄ és a szaggatott vonalak jelentése a fenti,

salétromsavval reagáltatnak, és a kapott vegyületet brómozószerrel vagy jódozószerrel reagáltatják inert oldószerben, valamely ezüst-só jelenlétében.

A vegyületek főleg kortikoid-intermediereként jelentősek.



A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 17 α -halogénetinil-17 β -nitrooxi-szteroidok előállítására, a képletben X jelentése brómatom vagy jódatom, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, jelölés egyszeres vagy kettős kötést jelent.

Az eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános képletű etinil-szteroidot, ahol R₃, R₄ és a szaggatott vonalak jelentése a fentiekben megadott, először ecetsavanhidrides közegben lüstölgő salétromsavval reagáltatunk, majd a kapott nitrooxi-származékot valamilyen inert oldószerben egy brómozószerezrel vagy egy jódozószerezrel reagáltatjuk, egy ezüstsó jelenlétében.

A találmány szerinti eljárást úgy valósítjuk meg, hogy katalizátorként a kiindulási szteroidra számított 1/1000 — 1 mólekvivalens, előnyösen 1/100—1/10 mólekvivalens mennyiségben valamilyen ezüstsót alkalmazunk. Alkalmasságok például az ezüst-nitrát, az ezüst-perklorát, az ezüst-acetát, az ezüst-trifluor-acetát, az ezüst-fluorid és az ezüst-szulfát.

Alkalmasságok brómozószerek, illetve jódozószerek a brómkationokat vagy jódkationokat leadó szerek.

Brómozószerként alkalmazhatunk N-bróm-szukcinimidet, N-bróm-acetamidot, N-bróm-ftálimidet, N-bróm-p-toluolszulfamidot, N-bróm-p-toluolszulfimidet, N-bróm-kaprolaktámot, nátrium-hipobromidot és 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoinot. Különösen alkalmas brómozószerek az N-bróm-szukcinimid.

Jódozószerként leginkább N-jód-szukcinimidet alkalmazunk.

A halogénezőszert a kiindulási szteroidvegyületre számított ekvivaláris mennyiségben használjuk, de a halogénezőszert feleslegben is alkalmazhatjuk.

Oldószerként mindazok az oldószerek alkalmazhatók, melyek mind a halogénezőszerezrel, mind az ezüstsóval szemben inert módon viselkednek.

Különösen alkalmas oldószerek a ketonok, mint az aceton, a ciklohexanon, a metil-etil-ke-ton és a metil-izobutil-ke-ton; a gyűrűs éte-rek, mint a tetrahidrofuran és a dioxán; az alifás poliéterek, mint az etilenglikol-dimetil-éter és a dietilén-glikol-dimetil-éter; az aro-más szénhidrogének, mint a benzol vagy a toluol; az alifás alkoholok, mint a metanol, az etanol vagy a propanol; továbbá olyan oldószerek mint a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid, a hexametil-foszforsav-triamid és az N-metil-pirrolidon.

Az oldószereket használhatjuk egyedül, amennyiben a kiindulási szteroidvegyület oldódik vagy szuszpendálható ezekben, vagy több oldószerből álló oldószerkeletben is dolgozhatunk.

A kiindulási anyagként használt 17-etinil-szteroidok ismert módon helyettesítve lehet-

nek, és azok az androsztánok vagy az ösztránok sorozatába tartozhatnak. A szteroidmolekula A- és C-gyűrűjében lehetnek izolált kettős kötések, például a molekula 1-, 4-, 9(11)-helyzetében. A helyettesítő metilcsoport a molekula 6-, 10-helyzetében lehet.

A találmány szerinti reakció 0°C és 50°C közötti hőmérséklet-tartományban megy végbe, és azt előnyösen szobahőmérsékleten valósítjuk meg. A reakció az alkalmazott oldószerrel függően 10 perc és 20 óra közötti időtartamon belül befejeződik, amit például vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal lehet ellenőrizni, illetve megállapítani.

A reakció befejezése után a reakcióelegyet a szokásos módon, például kicsapással, mosással, extrakcióval, átkristályosítással és/vagy oszlop-kromatográfiás úton dolgozzuk fel.

A találmány szerinti előállítható vegyületek hatásspektruma az ezeknek megfelelő, de halogénatomot nem tartalmazó vegyületekével azonos. A találmány szerinti előállítható vegyületek közül egyeseket ismert kortikoid, így például hidrokortizon-származékok előállításánál köztitermék-ként lehet használni.

Az etinil-ösztradiolok sorozatából már leírták a 3,17 β -dimetoxi-17 α -etinil-ösztradiol-17-brómetinil- és 17-jódetinil-származékát, melyeket körülményes módszerrel: a lítium-etinil-szteroidnak bróm-trifluor-metánnal, illetőleg heptafluor-1-jód-propánnal végzett reagáltatásával állítottak elő [C. Burges és munkatársai, Tetrahedron **23**, 4111 (1967)]. A 17-brómetinil-3,17 β -bisz (tetrahidropiranyl-oxi)-1,3,5(10)-ösztratriént a 3.256.273 számú amerikai szabadalmi leírásban említik meg.

A találmány szerinti eljárással előállított 17-halogénetinil-szteroidok ugyanolyan farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek, mint a szerkezetileg analóg 17-etinil-szteroidok. Ezen túlmenően az említett előnyös vegyületek értékes köztitermékek farmakológiailag hatásos más szteroidok, mint például a 83109753.0 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt szteroidok előállításánál.

Egészen kiemelkedően értékes termékek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R₄ hidrogénatomot, R₃ metilcsoportot jelent, amelyek a (III) általános képletű pregnánszármazékok előállításának köztitermékei.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagként alkalmazhatók a (III) általános képletű pregnánszármazékok előállításához. A (III) általános képletben R₃, R₄ és X, valamint a jelzés jelentése a fentiekben megadott, míg R₆ hidrogénatomot vagy legfeljebb 7 szénatomos acilcsoportot képvisel.

Ezt az átalakítást például a 4.102.908 számú amerikai szabadalmi leírásban ismertetett körülmények között lehet véghezvinni. Ennél a reakciónál azonban a katalizátorként alkalmazott higany-sók helyett — meglepő módon — még jobb eredménnyel lehet használni az előbbieken már említett ezüstsókat.

Ez előnyös abból a szempontból is, hogy az ezüstsók alkalmazása kevésbé szennyezi a környezetet.

Az (I) általános képletű vegyületeket 49,9%-os kitermeléssel lehet átalakítani a (III) általános képletű vegyületekké. A Chem. Berichte [111, (1978) 3086—3093] irodalmi helyen ismertetett eljárással 64%-os hozammal nyerhető a 17 α -formiloxi-1,4-pregnadién-3,20-dion, majd ez 79,5%-os hozammal alakítható át 17 α -hidroxil-1,4-pregnadién-3,20-dionná. A vegyület brómozása a 21-helyzetben nem vezet kielégítő eredményhez; előnyösebb, ha a vegyületet először Stork eljárása szerint 21-jód-származékká alakítják, és a jódatomot acetoxicsoporra cserélik, a kitermelés 37,1%.

A következő példák a találmány szerinti eljárást mutatják be. A megadott kitermelési százalékok minden esetben az elméletileg kiszámított kitermelésre vonatkoznak.

1. példa

a) 50 ml ecetsavanhidridben levő 5,0 g 17 α -etinil-17 β -hidroxil-4,9(11)-androsztadién-3-onhoz [J. Org. Chem., 44, 1582 (1979)] —20°C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 5,4 ml füstölő salétromsavat. A reakcióelegyet ezt követően jeges vízre öntjük, a kivált terméket leszivatjuk, etil-acetátban oldjuk, majd az oldatot vízzel mossuk, és ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk. Így 4,8 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-4,9(11)-androsztadién-3-ont kapunk; a vegyület olvadáspontja: 134,6°C (bomlás közben).

b) 20 ml 1-metil-2-pirrolidonban levő 4,0 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-4,9(11)-androsztadién-3-ont szobahőmérsékleten 2,3 g N-bróm-szukcinimiddal és 150 mg ezüst-nitráttal reagáltatunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a kivált terméket leszivatjuk, majd etil-acetátban oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Ilyen módon habos anyag formájában 4,0 g 17 α -brómetinil-17 β -nitrooxil-4,9(11)-androsztadién-3-ont kapunk. $[\alpha]_D^{20} = +12,0$ (kloroform).

2. példa

a) 4,5 g 17 α -etinil-17 β -hidroxil-6 α -metil-4-androsztén-3-on [J. Am. Chem. Soc., 80, 4717 (1958)] 50 ml ecetsavanhidriddel készült elegyéhez —20°C-on 5,1 ml füstölő salétromsavat adunk. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a kiváló terméket leszivatjuk, etil-acetátban oldjuk, vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. 3,9 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-6 α -metil-4-androsztén-3-ont kapunk, op.: 128°C (bomlás közben).

b) 2,8 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-6 α -metil-4-androsztén-3-on 15 ml 1-metil-2-pirrolidonnal készített elegyéhez szobahőmérsékleten 1,5 g N-bróm-szukcinimidet és 100 mg ezüst-nitrátot keverünk, 30 perc elteltével a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük. A kiváló csapadékot leszivatjuk, etil-acetátban oldjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, 2,8 g 17 α -brómetinil-6 α -metil-17 β -nitrooxil-4-androsztén-3-ont kapunk, op.: 108°C.

3. példa

40 ml acetonban 2,0 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-4-androsztén-3-ont 1,1 g N-bróm-szukcinimiddal és 100 mg ezüst-nitráttal 90 percig keverünk. Ezután a reakcióelegyet jeges vízbe belekeverjük, majd a kivált terméket leszivatjuk, etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk és ezt követően szárítjuk. Ilyen módon 1,8 g 17 α -brómetinil-17 β -nitrooxil-4-androsztén-3-ont kapunk, habos anyag formájában.

$[\alpha]_D^{20} = 26,3$ (kloroform)

4. példa

A 3. példában leírtakkal analóg módon 1,8 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-4-ösztén-3-ont N-bróm-szukcinimiddal és ezüst-nitráttal reagáltatunk. Szilárd hab alakjában 1,6 g 17 α -brómetinil-17 β -nitrooxil-4-ösztén-3-on terméket izolálunk.

$[\alpha]_D^{20} = 2,3$ (kloroform).

5. példa

80 ml 1-metil-2-pirrolidonban levő 16,0 g 17 α -etinil-17 β -nitrooxil-1,4-androsztadién-3-onhoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 8,5 g N-bróm-szukcinimidet és 500 mg ezüst-nitrátot. 45 perc múlva a reakcióelegyet jeges vízbe keverjük. A kivált terméket leszivatjuk, etil-acetátban oldjuk, majd az oldatot vízzel mossuk, és ezt követően szárítjuk. Hab alakjában 15,6 g 17 α -brómetinil-17 β -nitrooxil-1,4-androsztadién-3-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = 8,0$ (kloroform).

SZABADALMI IGÉNYPONT

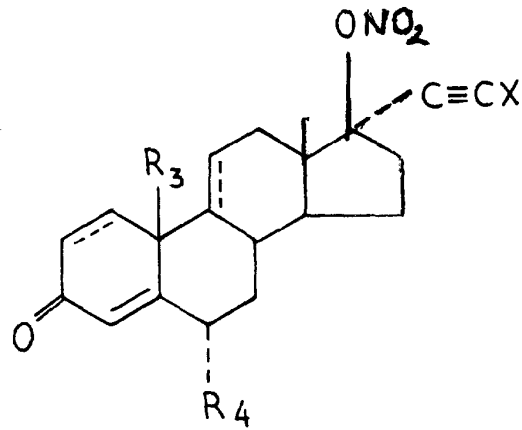
Eljárás az (I) általános képletű 17-halogenetinil-szteroidok előállítására — a képletben

R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport,

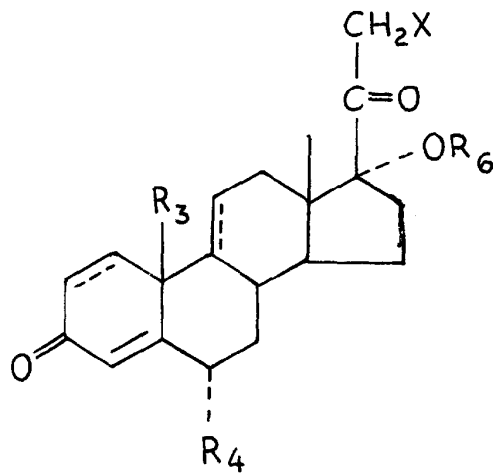
X jelentése brómatom vagy jódatom, jelölés egyszeres vagy kettős kötést jelent —, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — ahol

R₃, R₄ és a szaggatott vonalak jelentése a tárgyi kör szerinti, salétromsavval reagáltatunk, és a kapott vegyületet brómozószerrel vagy jódozószerrel reagáltatjuk inert oldószerben, valamely ezüstsó jelenlétében.

2 lap rajz képletekkel



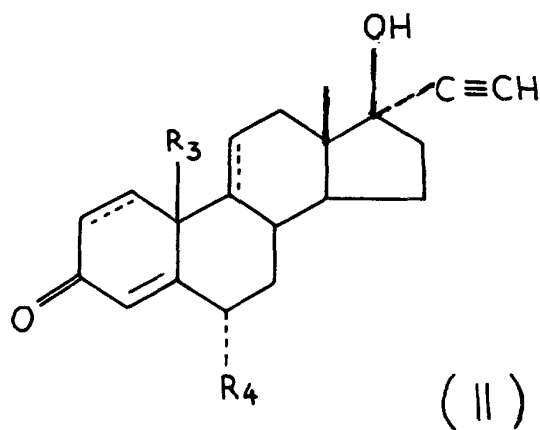
(I)



(III)

193568

Int.Cl. C 07 J 41/00



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3328. Nyomdaipari vállalat, Ungvár