

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

110 706

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.08.77 (P. 200479)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 09.04.79

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1981

Int. Cl.² C07J 1/00
C07J 15/00

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: VEB Jenapharm, Jena (Niemiecka Republika
Demokratyczna)

Sposób wytwarzania nowych gona-4,9(10)-dienów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych gona-4,9(10)-dienów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla i X oznacza Cl, Br, F, N₃, SCN, CN, OH, OR', gdzie R' oznacza alkil; NH₂, podstawioną grupę aminową albo zawierający azot związek heterocykliczny, które na podstawie ich cennych właściwości biologicznych, w szczególności ich działania hormonalnego i antyhormalnego można stosować korzystnie w preparatach farmaceutycznych do leczenia wewnątrzwydzielniczego i do kierowania rozmnażania się u ludzi i u rolniczych zwierząt użytkowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są nowe. Ich wytwarzanie nie zostało dotąd jeszcze opisane.

Celem wynalazku jest wytworzenie gona-4,9(10)-dienów o wzorze 1, które swym działaniem biologicznym przewyższają porównywalne, znane już i wprowadzone do terapii związki.

Zadaniem wynalazku jest dostarczenie dającego się zrealizować technologicznie i korzystnego pod względem ekonomicznym sposobu wytwarzania gona-4,9(10)-dienów o wzorze 1.

Zadanie to rozwiązano według wynalazku w ten sposób, że 3-metoksy-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-spiro 1,2-oksirany o wzorze 2 poddaje się rozszczepianiu za pomocą odpowiednich nukleofilowych czynników w rozpuszczalnikach organicznych w temperaturze normalnej albo podwyższonej z utwo-

2

rzeniem odpowiednich 3-metoksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 3, te poddaje się hydrolizie za pomocą słabo kwaśnego katalizatora z utworzeniem 17β-hydroksy-17α-CH₂X-13β-R-gon-5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 4 i te przez traktowanie środkiem chlorowcującym i następne odszczępienie chlorowcowodoru przeprowadza się w 17β-hydroksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-4,9(10)-dieno-3-ony o wzorze 1.

Poszczególne etapy reakcji sposobu według wynalazku wyjaśnia załączony schemat.

Sposób według wynalazku korzystnie przeprowadza się następująco.

Stosowane w sposobie jako substancje wyjściowe spirooksirany o wzorze 2 znane są ze stanu techniki i można je wytwarzać np. według niemieckiego opisu patentowego nr 80023. Jako czynniki nukleofilowe do ich rozszczepiania, które przeprowadza się w warunkach obojętnych albo alkalicznych, stosuje się korzystnie azydek sodu, cyjanki metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych, wodorotlenki metali alkalicznych, amoniak, pierwszorzędowe i drugorzędowe aminy oraz zawierające azot związki heterocykliczne.

Wybór rozpuszczalnika zależy od rozpuszczalności spirooksiranu o wzorze 2 i stosowanego każdorazowo czynnika nukleofilowego i może być zmieniany w szerokich granicach, przy czym na ogół dąży się do stosowania jednorodnej mieszaniny reakcyjnej. Jako rozpuszczalniki nadają się dobrze np. eter,

dwumetylosulfotlenek, glikol etylenowy, eter etylenoglikolowy, dwumetyloformamid oraz proste alkohole, ewentualnie z dodatkiem niewielkich ilości wody. Temperatura, w której przeprowadza się reakcję, może się zmieniać w stosunkowo szerokich granicach, jednak korzystnie wynosi 20°C do około 100°C. Rozszczepienie spirooksiranów za pomocą amoniaku, pierwszorzędowych i drugorzędowych amin jak również zawierających azot związków heterocyklicznych można w wielu przypadkach przyspieszyć katalitycznie przez dodanie niewielkich ilości słabego kwasu, korzystnie kwasu octowego.

Do hydrolizy eterów enolowych o wzorze 3 nadają się różne katalizatory kwaśne. Korzystnie stosuje się organiczne kwasy karboksylowe takie jak kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas cytrynowy albo kwas bursztynowy w rozcieńczonym roztworze wodnym, lecz nadają się także rozcieńczone kwasy mineralne takie jak kwas bromowodorowy albo kwas nadchlorowy.

Rozpuszczalnik dobiera się według rozpuszczalności hydrolizowanej substancji, przy czym na ogół korzystne są mieszające się z wodą, zawierające wodę rozpuszczalniki organiczne takie, jak alkohole, dioksan albo aceton. Można jednak również przeprowadzać reakcję w mieszaninie złożonej z wody, mieszającego się z wodą i nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika jak np. w mieszaninach woda(metanol)benzen albo woda(III-rzęd.-butanol)chlorek metylenu, przy czym zawartość poszczególnych składników na ogół dobiera się w ten sposób, że powstaje faza jednorodna. Hydrolizę można jednak przeprowadzić również w układzie dwufazowym.

Chlorowcowanie otrzymanych w poprzednim etapie procesu $\Delta^5(10)$ -nienasyconych 3-ketonów o wzorze 4 przeprowadza się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku w niskiej temperaturze, np. od -5°C do +5°C. Stosuje się korzystnie brom elementarny, lecz można także stosować nadbromki, jak np. nadbromek fenylotrójmetyloamonowy albo nadbromek pirydyniowy, jak również inne środki chlorowcujące. Jako rozpuszczalniki nadają się w szczególności chlorowcowane węglowodory alifatyczne, np. chlorek metylenu, czterochlorek węgla i chloroform, lecz można również stosować trzeciorzędowe organiczne zasady azotowe takie jak pirydyna, ewentualnie razem z wymienionymi rozpuszczalnikami. Jako środki odszczepiające chlorowcowodór stosuje się przede wszystkim trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak pirydyna, pikoliny, kolidyna, etylopirydyna itp. Stosuje się korzystnie temperaturę pokojową, ewentualnie można jednak przyspieszyć odszczepianie chlorowcowodoru przez lekkie ogrzanie.

Na ogół sposób według wynalazku przeprowadza się tak, że chlorowcowanie i dehydrochlorowcowanie przeprowadza się w jednym etapie reakcji bez wydzielania pośredniego produktów chlorowcowania. W zasadzie możliwe jest również wytworzenie i wydzielenie odpowiednich produktów 5,10-dwuchlorowcowych, ewentualnie także w inny i znany sposób i przeprowadzenie ich w następnym etapie reakcji przez odszczepianie chlorowcowodoru w

4,9(10)-dieny. Wydzielanie i oczyszczanie otrzymanych sposobem według wynalazku związków o wzorze 1 przeprowadza się metodami przyjętymi w chemii.

Można również sposobem według wynalazku reakcję spirooksiranów o wzorze 2 z czynnikami nukleofilowymi przeprowadzać nie, jak podano wyżej, w środowisku obojętnym albo alkalicznym, lecz w środowisku słabo kwaśnym. W tym przypadku z rozszczepieniem spiroepoksydu przy wprowadzeniu podstawnika $17\alpha\text{-CH}_2\text{X-}$ następuje równocześnie hydroliza ugrupowania eteru enolowego w położeniu 3 i $17\beta\text{-hydroksy-}17\alpha\text{-CH}_2\text{X-}13\beta\text{-R-gona-5(10)-en-3-ony}$ o wzorze 4 otrzymuje się w jednym etapie reakcji.

Ten sposób można stosować ze szczególną korzyścią przy wytwarzaniu związków o wzorze 1, w których X oznacza np. Br, Cl albo SCN. W tym celu rozpuszcza się spiroepoksydy w odpowiednim rozpuszczalniku, korzystnie dwumetyloformamidzie, chloru metylenu, eterze albo dwumetylosulfotlenku i traktuje je rozcieńczonymi roztworami kwasu chlorowodorowego, kwasu bromowodorowego albo kwasu rodanowodorowego w tym samym rozpuszczalniku. Wydzielanie i oczyszczanie otrzymanych w tym sposobie postępowania $\Delta^5(10)$ -dieno-3-ketonów o wzorze 4 przeprowadza się w znany sposób.

Badania aktywności progestagennej przeprowadzono według metody podanej przez Mc Phail'a (R. I. Dorfmann, Methods in Hormone Research, tom II, Academic Press New York and London 1962).

Jako parametry aktywności progestagennej służyła siła przemiany wydzielniczej (transformacyjnej) endometrium infantylnych królików, którą oceniono dokładnie według Mc Phail'a w stopniach od 0 do 4 na 0,5 jednostek.

Dane aktywności w próbie Mc Phail'a oznaczono w postaci ED (Mc Phail 2), zdefiniowanej jako taka dawka ogólna w mg/kg, która powodowała transformację profilowanego endometrium odpowiednio do stopnia 2. Porównanie wartości Mc Phail'a przeprowadzono za pomocą próby Kruskal-Wallis'a. Dane znamienneści odnoszą się do porównania poszczególnych grup za pomocą próby Dunn'a.

W tablicy I podano wyniki próby Mc Phail'a przy aplikacji doustnej dla charakterystycznych przedstawicieli związków według wynalazku.

W tablicy II zestawiono te wartości, razem z otrzymanymi przy aplikacji podskórnej wartościami ED (Mc Phail 2) kilku wybranych wzorcowych progestagenów.

Okazuje się, że np. obydwa związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza CN, R oznacza CH_3 i X oznacza N_3 , R oznacza CH_3 po aplikacji doustnej i podskórnej stanowią wysokoskuteczne progestageny. Najbardziej skuteczny z nich, gdzie X oznacza CN, R oznacza CH_3 , jest w odniesieniu do ED (Mc Phail 2) przy podawaniu doustnym równo 200 razy silniejszy niż octan noretisteronu, 58 razy silniejszy niż dwuocetan etynodiolu i 9 razy silniejszy niż d-norgestrel.

Tablica I

Aktywność progestagenowa związków o ogólnym wzorze 1 po aplikacji doustnej

Substancja	Grupa	Ogólna dawka /4d/mg/kg m.c.	n	Wartość Mc Phail'a X	Znamiennosc wobec grupy	Zakres wariacji	ED (Mc Phail 2) mg/kg
Olej sezamowy	1	—	6	0	—	0	
Wzór 1 X=N ₃ , R=CH ₃	2	0,05	6	1,33		1,0—1,5	0,4
X=N ₃ , R=CH ₃	3	0,10	6	1,58	1(+); 2(+);	1,0—2,5	
X=N ₃ , R=CH ₃	4	0,20	6	1,92	1(+++); 3(+);	1,0—2,5	
X=N ₃ , R=CH ₃	5	0,40	5	2,00	1(+); 4(+);	1,5—3,0	
Wzór 1 X=CN, R=CH ₃	6	0,025	6	0,50	1(+)	0—1,0	0,05
X=CN, R=CH ₃	7	0,05	6	2,00	1(+); 9(+);	1,5—3,0	
X=CN, R=CH ₃	8	0,10	6	2,58	1(+); 7(7);	1,5—3,0	
X=CN, R=CH ₃	9	0,20	6	2,91	1(+); 8(+++);	2,5—3,5	

m.c. — masa ciała

n — liczba zwierząt doświadczalnych

d — dzień

Tablica II

Porównanie aktywności progestagenowych wybranych steroidów po aplikacji doustnej i podskórnej

Substancja	ED (Mc Phail 2) p.o.	mg/kg m.c. s.c.
Noretysteron	—	5,55*)
Octan noretysteronu	10	—
Dwuoctan etynodiolu	2,9	—
D-norgestrol	0,45	0,25*)
Wzór 1, X=N ₃ , R=CH ₃	0,40	0,105
Wzór 1, X=CN, R=CH ₃	0,05	0,01

*) według R. A. Edgren et al., Int. J. Fert., tom 11, str. 389, 1969.

Przykład I. 17 α -azydometylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on.

Pierwszy etap. 3,0 g (0,01 mola) 3-metoksy-13 β -metylo-gona-2,5(10)-dieno-17 β -spiro-1,2-oksiranu przeprowadza się w zawiesinę w 200 ml glikolu etylenowego i po dodaniu 5,0 g azydku sodu ogrzewa się w ciągu 6 godzin na wrzącej łaźni wodnej. Rozpuszcza się przy tym najpierw steroid, który przy postępie reakcji wytrąca się ponownie. Wsad oziębia się i wlewa go następnie do około 1500 ml wody z lodem. Bezbarwny produkt surowy odsącza się i przemywa dokładnie wodą. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 123—124°C, $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$ (c=0,5; chloroform).

Wydajność wynosi 3,30 g, to znaczy 95% wydajności teoretycznej.

Drugi etap. 1,72 g (0,005 mola) otrzymanego w poprzednim etapie 17 α -azydometylo-13 β -metylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dieno-17 β -olu przeprowadza się

w zawiesinę w 100 ml metanolu i do tego dodaje się roztwór 1,0 g kwasu szczawowego w 5 ml wody w niskiej temperaturze. Przy dorywczym wytrząsaniu rozpuszcza się substancja całkowicie w ciągu około 90 minut. Po upływie 2 godzin wlewa się wsad do wody z lodem, odsącza kłaczkowaty produkt surowy przemywa dokładnie wodą i suszy w eksykatorze. Wydajność wynosi 1,42 g to znaczy 85% wydajności teoretycznej.

Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego otrzymuje się produkt analitycznie czysty o temperaturze topnienia 105°C, $[\alpha]_D^{25} = +119^\circ$ (c=0,5; chloroform).

Trzeci etap. 1,32 g (0,004 mola) otrzymanego w poprzednim etapie 17 α -azydometylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gon-5(10)-en-3-onu rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, oziębia do temperatury 5—10°C i zadaje roztworem 1,5 g nadbromku pirydyniowego w 12 ml pirydyny. Miesza się najpierw w ciągu 30 minut w tej temperaturze, następnie w ciągu 2—4 godzin w temperaturze pokojowej i wlewa wreszcie wsad do 100 ml chłodzonego lodem 2 n kwasu solnego. Wytrącony żółtawy produkt surowy odsącza się, przemywa dokładnie wodą i w stanie jeszcze wilgotnym przekrystalizowuje z metanolu. 17 α -azydometylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on tworzy bezbarwne igły o temperaturze topnienia 204—206°C, $[\alpha]_D^{25} = -250^\circ$ (c=0,5; chloroform). Wydajność wynosi 0,48 g, to znaczy 30% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 17 α -azydo-metylo-17 β -hydroksy-13 β -etylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on.

Pierwszy etap. 0,943 g (0,003 mola) 13 β -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dieno-17 β -spiro-1',2'-oksiranu przeprowadza się w zawiesinę w 70 ml glikolu etylenowego i do tego dodaje się 1,5 g azydku sodu. Ogrzewa się w ciągu około 100 godzin na wrzącej łaźni wodnej, następnie pozostawia do oziębienia i wlewa wsad do około 100 ml wody. Bezbarwny, kłaczkowaty produkt odsącza się, przemywa dokładnie wodą i jeszcze w stanie wilgotnym przekrysta-

lizowuje z metanolu. Otrzymuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 157—159°C, $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$ ($c=0,5$; chloroform). Wydajność wynosi 0,72 g, to znaczy 61% wydajności teoretycznej.

Drugi etap. 2,8 g (0,008 mola) opisanego wyżej 17 α -azydometylo-13 β -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dieno-17 β -olu rozpuszcza się w 6 ml benzenu i zadaje 30 ml metanolu. Dodaje się 1,5 g dwuwodzianu kwasu szczawiowego w nasyconym roztworze wodnym i miesza intensywnie. Po upływie 1—2 godzin reakcja jest całkowita, po czym dodaje się wodę i benzen i warstwy zostają rozdzielone. Fazę wodną ekstrahuje się kilkakrotnie benzenem i połączone ekstrakty benzenowe przemywa się roztworem wodorowęglanu i wodą. Suszy się następnie nad siarczanem sodu i odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający przy tym żółty olej pobiera się w gorącym acetonitrylu. Przy oziębianiu otrzymuje się bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 121—123°C, $[\alpha]_D^{25} = +116,5^\circ$ ($c=0,5$; chloroform). Wydajność wynosi 1,65 g, to znaczy 60% wydajności teoretycznej.

Trzeci etap. 3,1 g (0,009 mola) opisanego wyżej 17 α -azydometylo-17 β -hydroksy-13 β -etylo-gon-5(10)-en-3-onu rozpuszcza się w 50 ml pirydyny i oziębia do temperatury 0°C. Do tego roztworu wkrapla się powoli 1,58 g bromu, który jest rozpuszczony w 10 ml metanolu. Miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, następnie w ciągu dalszych 3—4 godzin w temperaturze pokojowej i wlewa wreszcie wsad do około 1000 ml lodowato zimnego 2 n kwasu solnego. Bezbarwny, kłaczkowaty produkt surowy odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy. Rozpuszcza się w niewielkiej ilości chloroformu w temperaturze wrzenia, sączy i dodaje po oziębieniu taką samą do podwójnej ilości metanolu. 17 α -azydometylo-17 β -hydroksy-13 β -etylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on krystalizuje w postaci małych graniastosłupów o temperaturze topnienia 223—226°C, $[\alpha]_D^{25} = -224^\circ$ ($c=0,5$; pirydyna). Wydajność wynosi 2,26 g, to znaczy 73% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 17 α -cyjano-metylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on.

Pierwszy etap. 15,0 g (0,05 mola) 3-metoksy-13 β -metylo-gona-2,5(10)-dieno-17 β -spiro-1;2;-oksidanu rozpuszcza się w 500 ml etanolu i zadaje roztworem 50 g cyjanku potasu w 100 ml wody. Miesza się w temperaturze pokojowej dotąd, aż metodą chromatografii cienkowsarstwowej nie wykrywa się już produktu wyjściowego, co trwa około 2 dni. Wsad zadaje się ostrożnie 200—300 ml wody i pozostawia w spokoju w ciągu nocy. Odsącza się wytrącony produkt, przemywa go starannie i suszy na powietrzu. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 145—151°C, które zawierają 1/2 mola etanolu krystalizacyjnego. Wydajność wynosi 10,7 g to znaczy 61% wydajności teoretycznej.

Drugi etap. 9,8 g (0,03 mola) otrzymanego według powyższego przepisu 17 α -cyjanometylo-13 β -metylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dieno-17 β -olu przeprowadza się w zawiesinę w 400 ml metanolu i zadaje roztworem 4,0 g dwuwodzianu kwasu szczawiowego w 25 ml wody. Miesza się tak długo, aż wszystko się

rozpuści i metodą chromatografii cienkowsarstwowej nie można już wykryć związku wyjściowego, to znaczy w ciągu 3—6 godzin.

Wsad wlewa się do około 2000 ml wody z lodem i pozostawia w spokoju w ciągu nocy. Odsącza się bezbarwny, kłaczkowaty produkt i suszy go na powietrzu. Jest on wystarczająco czysty do dalszych reakcji. Wydajność wynosi 8,5 g, to znaczy 90% wydajności teoretycznej.

Analitycznie czysty produkt otrzymuje się przez przekrystalizowanie z 85% izopropanolu. Temperatura topnienia 167—169°C, $[\alpha]_D^{25} = +155,4^\circ$ ($c=0,5$; chloroform).

Trzeci etap. 3,44 g (0,011 mola) otrzymanego w poprzednim etapie 17 α -cyjanometylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gon-5(10)-en-3-onu rozpuszcza się w 15 ml pirydyny i zadaje powoli roztworem 4,0 g nadbromku pirydyniowego w 35 ml pirydyny. Miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 90 minut i wlewa następnie mieszaninę reakcyjną do około 400 ml lodowatego 2 n kwasu solnego. Żółtawy, kłaczkowaty produkt odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy na powietrzu. Wydajność surowego produktu wynosi 2,35 g. Przez przekrystalizowanie z octanu etylu i 80%-go acetonitrylu otrzymuje się igły o temperaturze topnienia 161—163°C, $[\alpha]_D^{25} = -290^\circ$ ($c=0,5$; pirydyna). Wydajność wynosi 1,4 g, to znaczy 32% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 17 α -bromo-metylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-4,9(10)-dieno-3-on.

Pierwszy etap. 5,96 g (0,02 mola) 3-metoksy-13 β -metylo-gona-2,5(10)-dieno-17 β -spiro-1',2'-oksidanu rozpuszcza się w 200 ml dwumetyloformamidu i do tego dodaje na raz 5 ml 48%-go kwasu bromowodorowego w 50 ml tego samego rozpuszczalnika. Miesza się wsad w ciągu 2 minut i wlewa go następnie natychmiast do około 1000 ml wody z lodem. Bezbarwny, kłaczkowaty produkt odsącza się, przemywa obficie wodą i suszy na powietrzu. Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 127—129°C, $[\alpha]_D^{25} = +109^\circ$ ($c=0,5$; chloroform). Wydajność wynosi 4,1 g, to znaczy 56% wydajności teoretycznej.

Drugi etap. 1,1 g (0,003 mola) otrzymanego w poprzednim etapie 17 α -bromometylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-5(10)-en-3-onu rozpuszcza się w 20 ml pirydyny i oziębia do temperatury 0°C. Mieszając wkrapla się powoli roztwór 0,60 g bromu w 5 ml metanolu. Miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, następnie w ciągu 2—4 godzin w temperaturze pokojowej i po upływie tego czasu wsad wprowadza się, mieszając do 500 ml lodowatego 2 n kwasu solnego. Odsącza się słabo żółtawy, kłaczkowaty produkt, przemywa go wodą i suszy w eksykatorze. Po przekrystalizowaniu z 90% acetonitrylu otrzymuje się 17 α -bromo-metylo-17 β -hydroksy-13 β -metylo-gona-4,9(10)-dien w postaci graniastosłupów o temperaturze topnienia 119—123°C, $[\alpha]_D^{25} = 271,3^\circ$ ($c=0,5$; chloroform). Wydajność wynosi 0,41 g, to znaczy 37% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych gona-4,9(10)-dienów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rod-

nik alkilowy o 1—3 atomach węgla i X oznacza Cl, Br, F, N₃, SCN, CN, OH, OR', gdzie R' oznacza alkil; NH₂, podstawioną grupę aminową albo zawierającą azot związek heterocykliczny, **znamienny tym**, że 3-metoksy-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-spiro 1',2',-oksy-17β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się rozszczepianiu za pomocą nukleofilowych czynników w rozpuszczalnikach organicznych w temperaturze pokojowej albo w temperaturze podwyższonej z utworzeniem odpowiednich 3-metoksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o ogólnym wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, które poddaje się hydrolizie za pomocą słabo kwaśnego katalizatora z utworzeniem 17β-hydroksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-5(10)-en-3-onów o ogólnym wzorze 4, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, i te przez działanie za pomocą środka chlorowującego i następną odszczepianie chlorowcowodoru przeprowadza się w 17β-hydroksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-4,9(10)-dien-3-ony o ogólnym wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję 3-metoksy-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-spiro-1',2',-oksy-17β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 2 przeprowadza się z czynnikami nukleofilowymi korzystnie azydkiem sodu, cyjankami metali alkalicznych, alkoholami metali alkalicznych, wodorotlenkami metali alkalicznych, amoniakiem, pierwszorzędowymi i drugorzędowymi aminami oraz zawierającymi azot związkami heterocyklicznymi w rozpuszczalnikach organicznych takich jak proste alkohole, glikol etylenowy, eter, eter etylenoglikolowy, dwumetylosulfotlenek i dwumetyloformamid w warunkach obojętnych albo zasadowych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję spirooksy-17β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 2 z czynnikami nukleofilowymi przeprowadza się również w słabo kwaśnym środowisku.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę 3-metoksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 3 przeprowadza się w mieszącym się z wodą, zawierającym wodę rozpuszczalniku organicznym takim jak np. alkohole, dioksan albo aceton albo w mieszaninie złożonej z wody, rozpuszczalnika mieszającego się z wodą i nie

mieszającego się z wodą jak np. w mieszaninach woda/metanol/benzen albo mieszaninach woda/III-rzęd. butanol/chlorek metylenu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwaśne katalizatory do hydrolizy 3-metoksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 3 stosuje się organiczne kwasy karboksylowe takie jak np. kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas cytrynowy i kwas bursztynowy albo rozcieńczone kwasy mineralne jak np. kwas bromowodorowy i kwas nadchlorowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji 3-metoksy-13β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-spiro-1',2',-oksy-17β-R-gona-2,5(10)-dieno-17β-oli o wzorze 2 z wyżej zdefiniowanymi czynnikami nukleofilowymi w słabo kwaśnym środowisku wytwarza się 17β-hydroksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-5(10)-en-3-ony o wzorze 4 bez pośredniego wydzielania 3-metoksy-17α-CH₂X-13β-R-gona-2,5(10)-dien-17β-oli o wzorze 3 w jednym etapie reakcji.

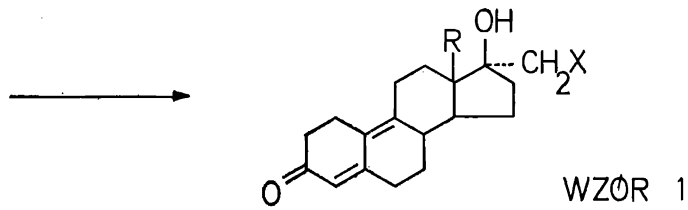
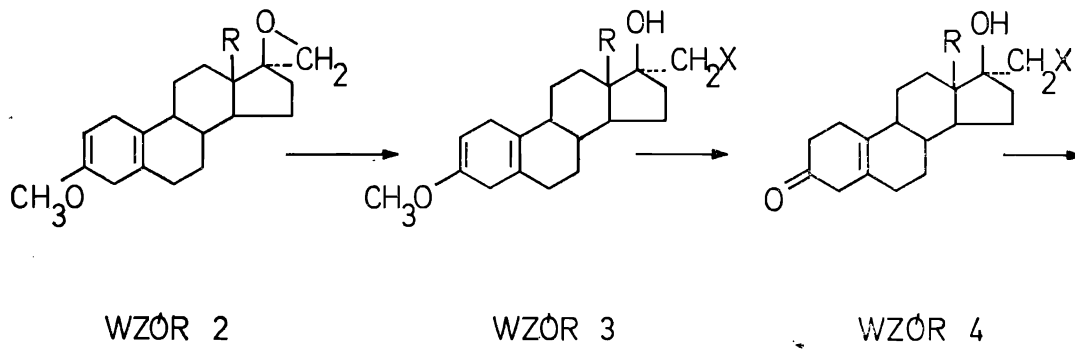
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki chlorowujące stosuje się korzystnie brom albo perbromki jak np. perbromek fenylotrójmetyloamonowy albo perbromek pirydyniowy i chlorowanie przeprowadza się w niskiej temperaturze, korzystnie od -5°C do +5°C.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowanie przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się chlorowany alifatyczny węglowodór taki jak chlorek metylenu, czterochlorek węgla albo chloroform albo też trzeciorzędową organiczną zasadę azotową taką jak pirydyna.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że stosuje się również mieszaninę złożoną z chlorowanego alifatycznego węglowodoru i trzeciorzędowej zasady organicznej.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do odszczepiania chlorowcowodoru stosuje się trzeciorzędową zasadę organiczną taką jak pirydyna, pikolina, kolidyna albo etylpirydyna i reakcję przeprowadza się w temperaturze pokojowej albo w temperaturze lekko podwyższonej.



SCHEMAT