

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63 101

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.XI.1966 (P 117 476)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 31.VII.1971

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07 c, 169/34

UKD

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych 16-metyleno-19-norprogesteronu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 16-metyleno-19-norprogesteronu o wzorze 1, w którym R oznacza wolną, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową. Związki te wykazują cenne właściwości farmakologiczne, takie jak działanie progestatywne, utrzymujące ciążę, przeciwestrogenne, hamujące owulację i przeciwandrogenne. Można je przeto stosować jako środki lecznicze lub także jako związki pośrednie do wytwarzania innych leków.

Sposobem według wynalazku pochodne 16-metyleno-19-norprogesteronu o wzorze 1 wytwarza się działając na związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza wolną lub zestryfikowaną grupę hydroksylową, R_2 oznacza wolną lub zestryfikowaną grupę karboksylową, a R ma wyżej podane znaczenie w dowolnej kolejności albo jednocześnie łagodnym środkiem utleniającym i środkiem dekarboksylującym w takim stosunku, aby ewentualnie obecne rodniki R_1 lub R_2 , oznaczające zestryfikowaną grupę hydroksylową lub zestryfikowaną grupę karboksylową, ewentualnie częściowo zmydlić przed utlenieniem lub dekarboksylacją, albo jej związek o wzorze 3, w którym R_3 oznacza grupę $=HR_1$, albo atom tlenu, a R i R_1 mają wyżej podane znaczenie i który w pozycji 4,5 — lub 5,6 — jak zaznaczono linią przerywaną, posiada wiązanie podwójne — $C=C$ —, traktuje się środkami kwaśnymi lub zasadowymi i ewentualnie łagodnym środkiem utleniającym.

2

Związki o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, można otrzymać również ze związku o wzorze 4, w którym R i R_3 mają wyżej podane znaczenie i który w pozycji 4,5— lub 5,6— jak zaznaczono linią przerywaną — posiada wiązanie podwójne $C=C$ —. Związek ten, uprzednio poddany przejściowej ketalizacji grup karbonylowych traktuje się metalem alkalicznym w obecności alkoholu lub amidkiem metalu alkalicznego, a następnie hydrolizuje i ewentualnie działa na niego łagodnym środkiem utleniającym albo też ze związku 16 β -metylo-16 α -, 17 α -tlenko-19-norprogesteronu przez działanie mocnym kwasem albo kwasem Lewisa.

Związki o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się również w ten sposób, że związek o wzorze 3, w którym grupa ketonowa lub grupy ketonowe w pozycji 3 i/lub 20 występują w postaci funkcyjnie zmodyfikowanej, dekarbonyluje się fotochemicznie i ewentualnie w otrzymanym produkcie grupę estrową w pozycji 3 hydrolizuje się i/lub grupę hydroksylową w pozycji 3 utlenia się i/lub funkcyjnie zmodyfikowaną grupę lub grupy ketonowe uwalnia, albo też związek o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza atom wodoru, a R_5 oznacza atom chloru lub bromu, albo R_4 i R_5 razem oznaczają wiązanie podwójne, traktuje się kolejno lub jednocześnie środkiem redukującym i dekarboksylującym, albo też związek o wzorze 6, w którym

R ma wyżej podane znaczenie traktuje się środkiem odszczepiającym wodę, a w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie zestryfikowaną grupę hydroksylową zmydla się i/lub wolną grupę hydroksylową estyfikuje lub eteryfikuje.

We wzorach 1—4, rodnik R oznacza wolną, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową, korzystnie zawierającą do 18 atomów węgla. Najkorzystniejszymi rodnikami estrowymi są te, które pochodzą od podstawionego lub niepodstawionego alifatycznego, cykloalifatycznego lub aromatycznego kwasu karboksylowego, zwłaszcza rodniki wywodzące się od estrów takich jak np. mrówczan, octan, propionian, maślan, walerianian, trójmetylooctan, kapronian, enantan, kaprylan, kaprynian, laurynian, palmitynian, undecylenian oleinian, stearynian, hemiszczałian, hemibursztynian, benzoesan, fenylooctan, 2-fenylopropionian, sześciowodorobenzoesan, 2-cyklopentylpropionian, 2-cykloheksylpropionian, chlorooctan, sulfooctan. Ponadto wchodzi w rachubę reszty takich estrów jak fosforany i siarczany, a także sole wymienionych kwaśnych estrów, zwłaszcza sole sodowe i amonowe. W rodniku R grupy zestryfikowane mogą wywodzić się od niższych eterów alkilowych zawierających do 4 atomów węgla, np. od związków metoksyowych, etoksyowych, propoksyowych, izopropoksyowych i n-butoksyowych, oraz sulfometoksy pochodnych.

Sposobem według wynalazku związku o wzorze 1 wytwarza się z 5/6/-dehydro-16-metylenosterydu o wzorze 2, w którym R_1 oznacza korzystnie wolną grupę hydroksylową lub grupę hydroksylową zestryfikowaną niższym rodnikiem acylowym, np. rodnikiem acetylowym, a R_2 oznacza grupę karboksylową wolną albo zestryfikowaną alkoholem, zwłaszcza niższym alkanolem, takim jak metanol lub etanol.

Najkorzystniejszymi związkami wyjściowymi o wzorze 2 są kwasy 3 β , 17 α -dihydroksy-16-metyleno-5-pregnenon-20-karboksylowy-19, a także odpowiednie 3-estry, 17-estry, 3,17-dwuestry, 17-eter, 3-estry-17-eter tych kwasów i niższe estry alkilowe wszystkich tych związków.

Grupę 3 β -hydroksylową w tych związkach wyjściowych o wzorze 2 przeprowadza się w znany sposób działaniem łagodnego środka utleniającego w grupę 3-ketonową, przy czym znajdująca się ewentualnie w pozycji 3 zestryfikowana grupa OH powinna zostać zmydlona przed utlenianiem, zaś znajdująca się równocześnie w pozycji 17 zestryfikowana grupa OH może być zmydlona przed utlenianiem. Jako środki utleniające wchodzi w rachubę przede wszystkim roztwory kwasu chromowego lub siarkowego w obojętnych rozpuszczalnikach, na przykład w acetonie lub pirydynie, w niskiej temperaturze, np. 0°—40°C, albo mieszaniny octanu ołowiu z pirydyną lub z innym odpowiednim rozpuszczalnikiem, takim jak benzen, heksan lub chloroform.

O ile w wyjściowym produkcie w pozycji 17 α znajduje się zestryfikowana grupa OH, to utlenienie grupy 3-hydroksylowej można przeprowadzić także w warunkach uwodorniania. Oppenauera. W tym celu stosuje się na przykład roztwory

III-rzęd. butanolu lub izopropanolu glinowego i acetonu lub cykloheksanonu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen lub toluen. Reakcję prowadzi się korzystnie w stanie wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

Utlenienie można przeprowadzić również na drodze mikrobiologicznej, na przykład stosując mikroorganizmy z gatunku *Flavobacterium dehydrogenans*. Jako pożywkę dla bakterii z tego gatunku stosuje się np. roztwór 1% wyciągu z drożdży w wodzie o wartości pH = 6,8. Po około 10—20-godzinnym okresie wegetacji w temperaturze około 28°C do hodowli bakterii dodaje się wyjściowy steryd. Hodowlę prowadzi się przy napowietrzaniu w ciągu około 6—10 godzin. Przebieg reakcji kontroluje się przez pomiar widma w nadfiolecie albo za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Rodnik R_2 w produkcie wyjściowym o wzorze 2 odszczepia się stosując znane z literatury metody dekarboksylacji, przy czym znajdująca się ewentualnie w pozycji 19 zestryfikowana grupa karboksylowa musi być przedtem zmydlona np. przez potraktowanie kwaśnymi lub zasadowymi środkami, takimi jak wodnoalkoholowy roztwór kwaśnego węglanu sodowego.

Dekarboksylację związków o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę karboksylową, a R i R_1 ma wyżej podane znaczenie, można prowadzić przez działanie nieorganicznych lub organicznych kwasów, zwłaszcza kwasów nieorganicznych jak kwas solny lub siarkowy w odpowiednim rozpuszczalniku, korzystnie w niższym alkoholu, takim jak np. metanol, w podwyższonej temperaturze, np. w temperaturze wrzenia dodanego alkoholu. Grupę karboksylową można także odszczepić działając zasadą, na przykład zasadą trzeciorzędową, taką jak trójalkilamina, np. pirydyna, chinolina, izochinolina, w temperaturze np. 70—130°C i następnie traktując nieorganicznymi związkami zasadowymi, takimi jak roztwór wodny wodorotlenku sodowego, octan sodowy i kwaśny węglan sodowy w niższym alkoholu w temperaturze pokojowej. Jeżeli 10-karboksy-16-metyleno-19-norsterydy zawierające grupę 3-ketonową i podwójne wiązanie w pozycji 5/6/ dekarboksyluje się kwasem, to podwójne wiązanie przechodzi w pozycję 4/5/, natomiast przy dekarboksylacji trzeciorzędowymi zasadami otrzymuje się najpierw mieszaniny związków 5/6/-dehydro i 5/10/-dehydro, które przez potraktowanie nieorganicznymi zasadami, np. wodorotlenkiem potasu w metanolu w temperaturze pokojowej, zostają zizomeryzowane w żądane 4/5/-dehydro-3-ketosterydy.

W niektórych przypadkach dogodnie jest prowadzić kwasowe odszczepienie grupy karboksylowej w obecności organicznego hydrazidu, zwłaszcza w obecności odczynnika Girarda, takiego jak odczynnik Girarda T. Stosowanie odczynnika Girarda jest zwłaszcza korzystne, jeżeli w mieszaninie reakcyjnej oprócz 3-ketosterydów otrzymanych na skutek utleniania znajdują się niepożądane produkty uboczne, nie zawierające grup ketonowych. Przez dodanie odczynnika Girarda związki ketonowe można przeprowadzać w rozpuszczalne

w wodzie pochodne i oddzielać od nierozpuszczalnych w wodzie produktów ubocznych, na przykład przez ekstrakcję eterem. Pochodne związku Girarda i 3-ketosterydów można następnie łatwo z powrotem rozszczepić na podstawowe związki ketonowe działaniem kwasów w temperaturze pokojowej. Następuje przy tym jednocześnie dekarboksylacja tak, że ze sterydów zawierających wolną grupę 10-karboksylową, otrzymuje się w ten sposób odpowiednie dekarboksylowane związki o wzorze 1.

Proces dekarboksylacji można prowadzić także na drodze termicznej, na przykład przez ogrzewanie 10-karboksy-19-norsterydów w temperaturze 50—250°C, ewentualnie w obojętnym rozcieńczalniku, takim jak parafina.

Utlenienie grupy 3-hydroksylowej, dekarboksylację i ewentualnie zmydlenie lub zesteryfikowanie albo zestryfikowanie w pozycji 17 sterydu można prowadzić w produktach wyjściowych o wzorze 2 w dowolnej kolejności lub jednocześnie. Korzystnie związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę OH, a R_2 oznacza grupę COOH, przeprowadza się w związki o wzorze 1 przez utlenienie, następnie dekarboksylację i zesteryfikowanie w pozycji 17, przy czym dekarboksylacja i esteryfikacja w pozycji 17 mogą odbywać się jednocześnie lub następować po sobie. Przy stosowaniu tej metody jako produkt przejściowy otrzymuje się kwas 3-keto-5/6/-dehydro-karboksylowy-19, mający w położeniu 17 α wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę wodorotlenową. Związki o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę wodorotlenową, otrzymuje się również korzystnie jeżeli 5/6/-dehydro-16-metylenosteryd o wzorze 2, w którym $R_1 = OH$, $R_2 = COOH$, a R oznacza zestryfikowaną grupę OH, utlenia się i następnie dekarboksyluje.

Przy stosowaniu produktu wyjściowego o wzorze 2, zawierającego w pozycji 3, 17 i 10 zestryfikowane grupy OH lub jedną zestryfikowaną grupę karboksylową, można ewentualnie najpierw częściowo, w łagodnych warunkach, np. przez traktowanie kwasem solnym lub chlorkiem acetylu w metanolu w temperaturze pokojowej, uwolnić grupę 3-hydroksylową, a następnie utlenić ją do grupy 3-ketonowej, po czym uwolnić częściowo grupę 10-karboksylową, np. przez ogrzewanie do wrzenia w wodnometanолоwym roztworze węglanu sodowego i na koniec zdekarboksylować. W ten sposób otrzymuje się również związki o wzorze 1, w których R oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową.

Jeżeli przed utlenieniem lub przed dekarboksylacją zestryfikowaną grupę OH lub COOH, znajdującą się ewentualnie w pozycji 3 lub 10, zmydla się za pomocą mocnej zasady, wówczas znajdującą się ewentualnie w pozycji 17, zestryfikowaną grupę wodorotlenową również ulega zmydleniu.

Sposobem według wynalazku pochodną 4/5/- lub 5/6/-dehydro-16-metyleno-19-ketopregnanu o wzorze 3 przeprowadza się w żądany produkt końcowy przez odszczepienie grupy 10-formylowej przez potraktowanie kwaśnymi lub alkalicznymi środka-

mi. Grupę formylową można np. odszczepić od związków o wzorze 3 działaniem mocnych kwasów, przede wszystkim kwasów nieorganicznych, np. kwasu solnego lub siarkowego, w podwyższonej temperaturze, korzystnie przez kilkugodzinne utrzymywanie mieszaniny produktu wyjściowego z kwasami w obojętnym rozpuszczalniku w stanie wrzenia. Jako rozpuszczalniki obojętne stosuje się np. eter, takie jak eter etylowy lub dioksan, albo węglowodory, jak benzen lub chlorowane węglowodory jak chloroform, przede wszystkim jednak alkohole, np. etanol.

Jako związki o wzorze 3 stosuje się korzystnie 16-metyleno-17-hydroksy-19-ketoprogesteron, 3 β , 17 α -dwuhydroksy-19, 20-dwuketo-16-metyleno-5-pregnen a także 3- lub 17-jednoestry, 3,17-dwuestry, 17-estry, i 3-ester-17-eter, tych związków.

Znajdująca się ewentualnie w produkcie wyjściowym o wzorze 3 w pozycji 17 zestryfikowana grupa OH, zostaje na ogół zmydlona jednocześnie przy alkalicznym odszczepieniu grupy formylowej, jednakże nie następuje jej zmydlenie przy kwaśnym odszczepianiu grupy formylowej. Natomiast znajdującą się ewentualnie w produkcie wyjściowym w pozycji 3 zestryfikowana grupa OH podczas odszczepienia zostaje zmydlona kwaśnym lub alkalicznym środkiem.

Związki o wzorze 1 można również wytwarzać, jeżeli z pochodnej 4/5/- lub 5/6/-dehydro-10-cyjan-16-metyleno-19-norpregnanu o wzorze 4, po przejściowej ketalizacji grupy keto, odszczepia się grupę nitrylową przez działanie metalem alkalicznym w alkoholu lub przez potraktowanie amidkiem metalu alkalicznego.

Jako związki o wzorze 4 stosuje się korzystnie 3 β , 17 α -dwuhydroksy-10-cyjan-16-metyleno-19-nor-5-pregnenon-20, 10-cyjan-16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteron lub ich 3-estry, 17-estry, 3,17-dwuestry, 17-eter i 3-ester-17-eter.

Związki wyjściowe o wzorze 4 korzystnie rozpuszcza się w bezwodnym alkoholu, np. metanolu lub etanolu, ewentualnie w połączeniu z obojętnym rozpuszczalnikiem, takim jak toluen lub dioksan i poddaje reakcji z zawieszoną metalem alkalicznego, takiego jak lit, sól albo potas lub amidku metalu alkalicznego, np. amidku sodowego, ewentualnie wytworzonego w środowisku reakcji. Reakcję zakończy się korzystnie w podwyższonej temperaturze np. przez doprowadzanie mieszaniny reakcyjnej do wrzenia.

Otrzymane związki addycyjne hydrolizuje się na przykład przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej alkoholu i wody i powstałe w ten sposób związki o wzorze 1 wydziela się z mieszaniny po reakcyjnej na przykład przez ekstrakcję lub przez wytrącenie w wodzie, ewentualnie stosując chłodzenie. W związkach wyjściowych o wzorze 4, obecne ewentualnie w pozycjach 3- i/lub 17- zestryfikowane grupy hydroksylowe, w warunkach powyższych reakcji ulegają zmydleniu.

Przejściowa ketalizacja grup ketonowych w związkach o wzorze 4 przebiega w zwykły sposób. Na przykład związki wyjściowe o wzorze 4 można przez utrzymywanie w stanie wrzenia w ciągu 3—30 godzin z kwasem p-toluenosulfonowym

i glikolem, takim jak glikol etylenowy w benzenu i azeotropowe oddestylowanie benzenu i wody, przeprowadzić w 20-ketale lub w 3,20-dwuketale, na przykład w odpowiednie ketale etylenowe. Rozpad hydrolityczny ketali na 20-keton lub 3,20-dwuketon może nastąpić na przykład przez działanie rozcieńczonym kwasem nieorganicznym, takim jak kwas siarkowy, w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak metanol, w temperaturze pokojowej lub podczas ogrzewania pod chłodnicą zwrotną.

O ile w związku, otrzymanym przez odszczepienie grupy formylowej w związku o wzorze 3 lub cyjanowej w związku o wzorze 4, w pozycji -3 znajduje się grupa OH, to grupę tę następnie przeprowadza się za pomocą łagodnego środka utleniającego w odpowiednią grupę 3-ketonową, tak jak opisano wyżej.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się ponadto, jeżeli na 16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-19-nor-progesteron działa się mocnym kwasem lub kwasem Lewisa. Jako kwasy korzystnie stosuje się kwasy nieorganiczne, takie jak kwas siarkowy, kwas solny lub kwas bromowodorowy. Do tego celu nadają się również dobrze kwasy alkilo- lub arylosulfonowe, zwłaszcza kwas benzeno- lub p-toluenosulfonowy. Kwasy te można stosować nie tylko w małych, na przykład katalitycznie działających ilościach, lecz także w ilościach molowych lub w nadmiarze.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład alkohole, takie jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, III-rzęd. butanol, lub alkohol amylový, węglowodory, takie jak benzen lub toluen, chlorowane węglowodory, takie jak czterochlorek węgla, chloroform, chlorek metylenu lub dwuchloroetan, dalej etery, np. eter metylowy, etylowy lub izopropylowy, czterowodorofuran lub dioksan, estry, takie jak octan metylu lub octan etylu, ketony, takie jak aceton lub butanon, jak również lodowaty kwas octowy lub bezwodnik kwasu octowego, a także mieszaniny tych rozpuszczalników. Szczególnie nadają się do stosowania w reakcji te wszystkie rozpuszczalniki, które nie reagują z produktem wyjściowym i końcowym i które wyjściowy steroid rozpuszczają przynajmniej w małym stopniu. Reakcję prowadzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze, na przykład przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Można jednak także proces prowadzić w niższej temperaturze, na przykład w temperaturze pokojowej. Czas reakcji wynosi od kilku minut do kilku dni, zależnie od stosowanej temperatury i rozpuszczalnika.

Pochodne 16-metyleno-19-norprogesteronu o wzorze 1 otrzymuje się również przez fotochemiczne dekarbonylowanie aldehydów o wzorze 3. W tym celu jako związki o wzorze 3 stosuje się korzystnie wyżej wymienione, a także odpowiednie 3 lub 20-jednoketale i 3,20-dwuketale, korzystnie odpowiednie etylenoketale.

Proces prowadzi się w ten sposób, że aldehyd o wzorze 3 rozpuszcza się w obojętnym rozpusz-

zczalniku, korzystnie w niższym alkoholu, takim jak metanol lub etanol lub w cykloheksanie i roztwór napromieniowuje się zwykłym palnikiem nisko- lub wysokociśnieniowym. Dodatek związku zasadowego, takiego jak węglan potasu jest korzystny w przypadkach, w których cząsteczka związku o wzorze 3, w którym grupa lub grupy ketonowe w pozycji 3 i/lub 20 mogą być także funkcjonalnie przemienione, zawiera grupy wrażliwe na kwas. Reakcję prowadzi się w temperaturze od -80°C do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika, korzystnie jednak w temperaturze pokojowej. Z reguły jest ona zakończona po 1/2-48 godzinach, przy czym koniec reakcji określa się na drodze chromatografii cienkowarstwowej. Aczkolwiek zazwyczaj w reakcjach fotochemicznych konieczne jest wykluczenie obecności tlenu jak też innych czynników powodujących blokowanie rodników, to jednak w powyższej reakcji zachowanie tych warunków nie jest konieczne.

Jeżeli przy fotochemicznym dekarbonylowaniu otrzymuje się produkt nie posiadający jeszcze pożądanego układu 4-En-dion-3,20, to trzeba ten produkt przeprowadzić następnie w związek o wzorze 1. W tym celu zmydla się ewentualnie obecną w pozycji -3 grupę estrową, korzystnie przez traktowanie metanolem lub etanolem roztworem wodorotlenku potasowego lub sodowego, po czym produkt z grupą hydroksylową w pozycji 3 utlenia się do 3-ketonu, korzystnie kwasem chromowym w acetonie lub pirydynie. Przy tym utlenieniu podwójne wiązanie z pozycji -5/6/ przemieszcza się do energetycznie korzystniejszej pozycji -4/5/. W przypadku gdy grupy keto w pozycji 3- i/lub 20 są zabezpieczone i związki występują w postaci ketali, wówczas rozszczepia się je działaniem kwasów, takich jak kwas solny, kwas siarkowy lub kwas p-toluenosulfonowy, otrzymując związek o wzorze 1.

Inny sposób dekarbonylowania na drodze fotochemicznej polega na tym, że pochodną 4/5/-dehydro-3, 19, 20-trójketo-16-metylenopregnanu o wzorze 3, w którym R₃ oznacza atom tlenu lub podwójne wiązanie w pozycji 4/5/, napromieniowuje się w ten sposób, np. niskociśnieniową lampą rtęciową w temperaturze pokojowej, że jako produkt główny lub jeden z głównych produktów powstaje aldehyd o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Aldehyd ten można utlenić np. nadmanganianem potasu w acetonie, otrzymując odpowiedni kwas 4,10-cyklo-5 β -karboksylowy. Kwas ten dekarboksyluje się przez ogrzewanie do temperatury około 200°C, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również jeżeli lakton o wzorze 5, w którym R, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, traktuje się środkiem redukującym i dekarboksyluje kolejno lub jednocześnie. Jako związki o wzorze 5 stosuje się np. 6,19-lakton kwasu 5 α -chloro- lub 5 α -bromo-6 β , 17 α -dwohydroksy-16-metylenopregnanodiono-3, 20-karboksylowego-19, 6,19-lakton kwasu 6 β , 17 α -dwohydroksy-16-metyleno-4-pregnenodiono-3, 20-karboksylowego-19 oraz ich 17-estry i 17-etery jak

również mieszaniny składające się w części z 5 α -chlorowco-3-metonów i w większej części z Δ^4 -3-ketonów, otrzymywane w wyniku wyżej opisanych procesów syntezy. Z 5 α -chlorowcolaktonów o wzorze 5, w którym R oznacza atom chloru lub bromu, R₄ oznacza atom wodoru a R₅ ma wyżej podane znaczenie, w warunkach reakcji odszczepia się chlorowodór lub bromowodór, przy czym powstaje podwójne wiązanie 4/5/. Przy rozszczepianiu pierścienia laktonowego za pomocą redukcji powstaje pośredni kwas 16-metyleno-17 α -hydroksy-4-pregnenodiono-3,20-karboksylowy-19 lub jego 17-ester albo 17-eter. Związków tych nie wyodrębnia się, lecz odszczepia z nich dwutlenek węgla.

Laktony o wzorze 5 redukuje się szczególnie korzystnie za pomocą pyłu cynkowego we wrzącym lodowatym kwasie octowym. Korzystnie lakton o wzorze 5 rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym i dodaje porcjami pył cynkowy, ogrzewając do wrzenia i mieszając. W tych warunkach lakton o wzorze 5 ulega nie tylko redukcji, lecz także dekarboksylacji. Reakcja ta przebiega w ciągu 5—30 minut. Inna metoda redukcji i dekarboksylacji laktonu o wzorze 5 polega na tym, że zamiast lodowatego kwasu octowego stosuje się alkohol taki jak etanol, izopropanol lub metanol, albo lakton traktuje się litem w ciekłym amoniaku.

Sposobem według wynalazku związku o wzorze 1 wytwarza się również przez odwadnianie 6 β ,17 α -dwohydroksy-16-metyleno-19-norpregnanodionu-3, 20 lub jego 17-estrów albo 17-eterów o wzorze 6. Jako środki odszczepiające wodę stosuje się zwłaszcza związki o charakterze kwasowym, takie jak mocne kwasy, halogenki kwasowe lub bezwodniki kwasowe, na przykład kwas nadchlorowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas mrówkowy, chlorek tionylu, tlenochlorek fosforu, chlorek p-toluenosulfonilu, chlorek metanosulfonilu lub bezwodnik kwasu octowego.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak pirydyna, dwumetyloformamid, aceton, dioksan albo w alkoholu, takim jak metanol lub etanol, w chlorowcowanych węglowodorach, np. w chlorku metylenu lub chloroformie. Jako rozpuszczalnik również można stosować nadmiar środka odwadniającego. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika. Reakcja trwa od kilku minut do kilku dni. Przy odwadnianiu następuje przypuszczalnie przemieszczenie najpierw powstałego podwójnego wiązania 5/6/ w energetycznie korzystniejszą pozycję 4/5/.

Jak wyżej wspomniano, otrzymane związki o wzorze 1, zawierające w pozycji 17 wolną grupę wodorotlenową, poddaje się ewentualnie estryfikacji lub eteryfikacji. Jako środki estryfikujące można stosować dowolne kwasy lub ich pochodne odpowiednie do estryfikacji, które dają estry fizjologicznie dopuszczalne, na przykład kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, izowalerianowy, trójmetylooctowy, kapronowy, onantowy, kaprylowy, palmitynowy, undecylenowy, benzoowy, sześciowo-

dorobenzoowy, cyklopentylpropionowy, cykloheksylpropionowy lub kwasy arylooctowe, takie jak kwas fenyllooctowy lub fenylpropionowy, oraz kwasy chlorowcokarboksylowe jak chlorooctowy, eterokwasy lub kwasy heterocykliczne jak kwas furanokarboksylowy-2 lub kwas nikotynowy.

W celu otrzymania rozpuszczalnych w wodzie pochodnych estrowych sterydu można także prowadzić estryfikację kwasami dwukarboksylowymi, amino- lub alkilo-aminokarboksylowymi lub kwasem fosforowym albo kwasem siarkowym. W ten sposób można na przykład wytwarzać szczawiany, bursztyniany, maleiniany lub sole addycyjne z kwasami, zwłaszcza chlorowodorki, a z estrów kwasu aminokarboksylowego na przykład takie, jak ester kwasu asparaginowego lub ester kwasu dwuetyloaminooctowego. Związki o wzorze 1, zawierające zestryfikowaną grupę hydroksylową obejmują także sole estrów, na przykład sole sodowe i ewentualnie podstawione sole amonowe kwaśnych szczawianów, bursztynianów, fosforanów i siarczanów. Pochodnymi nadającymi się do estryfikacji są oprócz wolnych kwasów na przykład ich halogenki, bezwodniki, pochodne tiolowe oraz keteny. Do przeestryfikowywania pochodnych estrowych sterydów o wzorze 1 nadają się także niższe estry alkilowe.

Eteryfikowanie wolnej grupy hydroksylowej w pozycji 17 sterydu o wzorze 1 prowadzi się korzystnie na drodze reakcji z odpowiednimi halogenkami lub estrami kwasu sulfonowego, korzystnie z jodkami, w obecności związków srebra, takich jak świeżo wytrącony tlenek srebrowy, wodorotlenek srebra lub węglan srebra. Jako halogenki stosuje się zwłaszcza chlorek metylu, chlorek etylu, chlorek propylu, chlorek izopropylu, chlorek n-butylu, bromek metylu, etylu, propylu, izopropylu, n-butylu oraz jodek metylu, etylu, propylu, izopropylu lub n-butylu. Reakcję eteryfikacji w pozycji 17 sterydu prowadzi się w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej, stosując nadmiar halogenku i obojętny polarny rozpuszczalnik, taki jak formamid, dwumetyloformamid lub sulfotlenek metylu. Korzystnie jest stosować dodatek środka wiążącego wodę, na przykład takiego jak siarczan magnezowy. Do estryfikacji grupy wodorotlenowej w pozycji 17 można ponadto stosować wszystkie inne znane z literatury metody.

Jeżeli w otrzymanym sposobem według wynalazku związku o wzorze 1 w pozycji 17 znajduje się zestryfikowana grupa wodorotlenowa, wówczas grupę tę można zmydlić znanymi sposobami, np. za pomocą związków zasadowych, takich jak wodorotlenki lub węglany metali alkalicznych, np. wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy lub potasowy. Reakcję prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w wodnym roztworze alkoholu, korzystnie w podwyższonej temperaturze, np. 30—100°C.

Wyjściowe związki stosowane w sposobie według wynalazku wytwarza się w sposób następujący. Związki o wzorze 2 otrzymuje się, jeżeli 3 β -acyloksy (korzystnie acetoksy) -16-metyleno-17 α -

-hydroksy-5/6/-pregnenon-20 przeprowadza się za pomocą kwasu podchlorkowego, np. HOBr, w 3 β -acyloksy- (korzystnie acetoksy) -5 α -chlorowco (korzystnie bromo)-6 β -hydroksy-16 β -chlorowcometylo (korzystnie -bromometylo) -16,17 α -tlenko-pregnanon-20. Otrzymany związek przeprowadza się na drodze nitrozowania w związek 6 β -nitrozylowsy, który następnie przez napromieniowanie przekształca się w 3 β -acyloksy (korzystnie acetoksy) -5 α -chlorowco (korzystnie -bromo) -6 β -hydroksy-16 β -chlorowcometylo (korzystnie -bromometylo/-16,17 α -tlenko-19-izonitrozo-pregnanon-20.

Z oksymów, przez odoksymowanie, następnie utlenienie i kolejne odchlorowcowanie, poprzez 19,6-hemiacetal i 19,6-lakton kwasu 3 β -acyloksy (korzystnie acetoksy) -5 α -chloro- (korzystnie bromo) -6 β -hydroksy-16 β -chlorowcometylo- (korzystnie bromometylo) -16, 17 α -tlenko-pregnanono-20-karboksylowego-19, można wytwarzać produkty wyjściowe o wzorze 2, w którym R₂ oznacza grupę karboksylową, a R oznacza grupę wodorotlenową. Z kolei z nich przez estryfikowanie lub eteryfikowanie otrzymuje się związki o wzorze 2, w których R₂ lub R oznaczają zestryfikowaną grupę karboksylową lub zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową. Przez zmydlenie, ewentualnie częściowe, otrzymuje się produkty wyjściowe o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę wodorotlenową. Produkty wyjściowe o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę wodorotlenową, a R₂ oznacza grupę karboksylową, można także otrzymać z odpowiedniego związku 3 β -hydroksy-10-cyjano-19-norsterydowego lub 3 β -acyloksy-10-cyjano-19-norsterydowego przez alkaliczne zmydlenie w autoklawie.

Związki o wzorze 3 otrzymuje się na przykład przez przeprowadzenie dwuocanu 16-metyleno-5-pregnenodiolo-3 β -17 α -onu-20 za pomocą HOBr lub HOCl w 3,17-dwuocan 5 α -chlorowco-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -onu-20, który następnie utlenia się czteroocanem ołowiowym do 3, 17-dwuocanu 5 α -chlorowco-6,19-tlenko-16-metylenopregnanodiolo-3 β , 17-onu-20. Z kolei dwuocan można przez kolejne zmydlenie, utlenienie w pozycji 3 trójtlenkiem chromu i pirydyną, odszczepienie chlorowcowodoru octanem potasu w metanolu, rozszczepienie przez redukcję pierścienia tlenkowego-6,19 cynkiem i kwasem octowym i utlenienie otrzymanego 19-hydroksy związku trójtlenkiem chromu i pirydyną, przeprowadzić w 3, 19,20-trójketo-16-metyleno-4-pregnenol-17 α , albo też przez kolejne odszczepienie chlorowcowodoru za pomocą redukcji litem w ciekłym amoniaku (dla związku 5 α -chlorowego) lub cynkiem i kwasem octowym w temperaturze 40–50° (dla związku 5 α -bromowego) i utlenienie otrzymanego 3,17-dwuocanu 16-, etyleno-5-pregnenotriolo-3 β , 17 α , 19-onu-20 za pomocą trójtlenku chromu i pirydyny, można go przeprowadzić w dwuocan 16-metyleno-19,20-dwuketo-5-pregnenodiolo-3 β , 17 α . Zmydlenie tego ostatniego związku prowadzi do wolnego 3 β , 17 α -diolu.

Wyjściowe związki o wzorze 4 można otrzymać z odpowiednich związków 16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-19-izonitrozowych lub z ich 19-nitrozoizo-

merów, (występujących w postaci dimerów) przez odwodnienie i następne działanie pyłem cynkowym w lodowatym kwasie octowym.

16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-19-norprogesteron otrzymuje się przez metylowanie 16-dehydro-19-norprogesteronu za pomocą dwuazometanu i następne epoksydowanie podwójnego wiązania-16(17) nadlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym, 16-dehydro-19-norprogesteron otrzymuje się z octanu diosgeniny, a przyłączenie HOBr daje pochodną 5 α -bromo-6 β -hydroksy. Odpowiedni 6 β -azotyn przy naświetlaniu daje związek 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β -hydroksy-19-izonitrozowy, z którego przez działanie azotynem sodowym i kwasem solnym w czterowodorofuranie, otrzymuje się 6,19-laktol podstawionego aldehydu, który z kolei przez działanie kwasem chromowym przeprowadza się w 6,19-lakton kwasu 5 α -bromo-6 β -hydroksy-5,6-dwuowodorodiosgeninoocanokarboksylowego-19.

Rozpad łańcucha bocznego diosgeniny, metodą Markera, przy której stosowaniu w stadium pseudosapogeniny grupy acetoksyloze zostają kwasowo zmydlone i przy następnym utlenianiu trójtlenkiem chromu ugrupowanie 3 β -hydroksy-5 α -bromo zostaje jednocześnie przeprowadzone w Δ^4 -3-keton, prowadzi do 6,19-laktonu kwasu 6 β -hydroksy-4,16-pregnadienodiono-3,20-karboksylowego-19, z którego przez redukującą dekarboksylację cynkiem i lodowatym kwasem octowym otrzymuje się 16-dehydro-19-norprogesteron.

Związki o wzorze 5 otrzymuje się również z powyżej wymienionego 3,17-dwuocanu 5 α -chlorowco-16-metyleno-pregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -onu-20. Naświetlanie otrzymanego 5 α -chlorowco-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -on-20-3,17-dwuocano-6-azotynu prowadzi do związku 6 β -hydroksy-19-izonitrozowego, który analogicznie do podanego przebiegu reakcji, przeprowadza się poprzez 6,19-laktol w 6,19-lakton. Zmydlenie grupy acetoksy w pozycji-3, kwasem solnym w dioksanie i następne utlenienie 17-octano-6,19-laktonu kwasu 5 α -chlorowco-16-metylenopregnano-triolo-3 β , 6 β , 17 α -on-20-karboksylowego-19 za pomocą trójtlenku chromu i kwasu siarkowego prowadzi do otrzymania mieszaniny 17-octano-6,19-laktonów kwasu 5 α -chlorowco-16-metyleno-pregneo- i 16-metyleno-4-pregnenodiolo-6 β , 17 α -diono-3,20-karboksylowego-19, którą rozdziela się w zwykły sposób, np. drogą chromatografii, albo korzystniej bezpośrednio, poddaje się redukującej dekarboksylacji. Zmydlenie 17-octanu prowadzi do odpowiednich związków 17 α -hydroksylowych.

Związki wyjściowe o wzorze 6 można wytwarzać z 6 β -hydroksy-16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-progesteronu, otrzymywanego przez mikrobiologiczne 6 β -hydroksylowanie 16 β -metylo-16 α 17 α -tlenko-progesteronu lub u 16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-5-pregnenol-3 β -onu-20. Katalityczne uwodornienie na tlenku platynowym prowadzi do 6 β -hydroksy-16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-5- α -pregnanodionu-3,20, poprzez którego 6-azotyn otrzymuje się jak wyżej związek 6 β -hydroksy-19-izonitrozowy, który działaniem NaNO₂/HCl przeprowadza się w 6,19-laktol 3,19,20-trójketo-16-metyleno-5 α -pregnanodiolo-6 β , 17 α . Utlenianie trójtlenkiem

chromu i kwasem siarkowym daje 6,19-lakton, który zmydlony alkalią zostaje zdekarboksylowany do 16-metyleno-19-nor-5 α -pregnanodiolu-6 β , 17 α -dionu-3,20.

Wyjściowe związki o wzorach 3, 5 i 6 posiadające zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego przy wytwarzaniu związków o wzorach 3, 5 i 6 mających wolne grupy wodorotlenowe, mianowicie przez estryfikację lub eteryfikację odpowiednich związków hydroksylowych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku w mieszaninie ze zwykłymi nośnikami stosowanymi do środków leczniczych, ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, np. z innymi steroidami, stanowią preparaty farmaceutyczne stosowane doustnie w leczeniu ludzi i w weterynarii. Jako nośniki stosuje się takie organiczne lub nieorganiczne substancje, które nadają się do stosowania pozajelitowego, jelitowego i miejscowego i które nie reagują z substancjami czynnymi. Są to np. woda, oleje roślinne, poliglikole etylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, stearyna, cholesterolina. Do stosowania pozajelitowego służą zwłaszcza roztwory, korzystnie roztwory olejowe lub wodne, a także zawiesiny lub emulsje.

Do podawania dojelitowego stosuje się preparaty w postaci tabletek, pigułek lub drażetek a do stosowania miejscowego — maście lub kremy, które są ewentualnie sterylizowane lub zawierają pomocnicze substancje, takie jak środki konserwujące, środki utrwalające lub środki zwilżające albo sole do oddziaływania na ciśnienie osmotyczne albo też zawierają substancje buforowe.

Przykład I. a) 300 mg kwasu 3 β , 17 α -dwuhydroksy-16-metyleno-5-pregnenonu-20-karboksylowego-19 rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego acetonu i w atmosferze azotu, w temperaturze 0—4°C wkrapla 0,56 ml roztworu kwasu chromowego, otrzymanego przez dopełnienie wodą mieszaniny 27 g trójtlenku chromu i 23 ml kwasu siarkowego do objętości 100 ml. Następnie miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 2—4°C, usuwa aceton, pozostałość zadaje wodą z lodem i organiczną warstwę ekstrahuje chloroformem. Pozostałość z ekstraktu chloroformowego (300 mg) rozpuszcza się w 25 ml metanolu i ogrzewa do wrzenia z 8,3 ml wody z lodem i 418 mg odczynnika Girarda T w ciągu 1 i 1/2 godziny. Następnie mieszaninę wlewa się do wody z lodem zawierającej węglan sodowy, otrzymany roztwór płucze się eterem, zakwasza kwasem solnym, odstawia na noc i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu roztworu i odparowaniu eteru pozostaje 110 mg żywicy, z której na drodze chromatograficznej otrzymuje się 60 mg 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteronu o temperaturze topnienia 234—235°C.

b) Mieszaninę 328 mg 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteronu, 10 ml bezwodnika octowego, 20 ml kwasu octowego lodowatego i 0,2 g kwasu p-toluenosulfonowego pozostawia się na okres 20 godzin w temperaturze pokojowej. Po estryfikacji otrzymuje się 16-metyleno-17 α -aceto-

ksy-19-norprogesteron o temperaturze topnienia 178—180°C (metanol).

c) 65,6 g 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteronu rozpuszcza się w 1 ml dwumetyloformamidu i zadaje 0,2 g świeżo wytrąconego tlenku srebra, 0,2 g siarczanu sodowego i 2 ml jodku etylu. Następnie mieszaninę miesza się w ciemni w temperaturze 20°C w ciągu 48 godzin. Po przesączeniu, rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość roztwarza w eterze. Po zwykłej przeróbce otrzymany 16-metyleno-17 α -etoksy-19-norprogesteron przekrystalizowuje się z acetonu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 146—147°C.

Wytwarzanie produktu wyjściowego. 200 g 3 β -hydroksy-16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-5-pregnenonu-20 miesza się z 750 ml pirydyny i 750 ml bezwodnika octowego w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną roztwarza się w wodzie, osad odsąca, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 220 g 3 β -acetoksy-16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-5-pregnenonu-20 o temperaturze topnienia 180—182°C.

193 g 3 β -octanu rozpuszcza się w 5 litrach octanu etylu i w temperaturze 30—40°C doprowadza się chlorowódor aż do zwiększenia się ciężaru mieszaniny o około 400 g, po czym utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, zagęszcza do objętości około 1 litra, ochładza i osad odsąca. Otrzymuje się 176 g 3 β -acetoksy-16-metyleno-17 α -hydroksy-5-pregnenonu-20 o temperaturze topnienia 205—207°C (z octanu etylu).

Do 77,3 g 3 β -acetoksy-16-metyleno-17 α -hydroksy-5-pregnenonu-20 dodaje się 400 ml dioksanu i otrzymaną zawiesinę zadaje 50 ml 0,28 molowego kwasu nadchlorowego, po czym mieszając w temperaturze 5—15°C dodaje się 69 g bromoacetamidu. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 10—15°C, dodaje 10% wodnego roztworu siarczyny sodowej i odstawia na noc w temperaturze 0°C. Po odsączeniu osadu wilgotny produkt rozpuszcza się w chloroformie, przemywa do zubożenia wodą, roztwór odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru. Otrzymuje się 73 g 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β -hydroksy-16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-pregnanonu-20, o temperaturze topnienia 161°C (rozkład).

180 g otrzymanego związku bromowego rozpuszcza się w 800 ml suchej pirydyny w temperaturze pokojowej, następnie mieszając w temperaturze 0—5°C w atmosferze azotu wprowadza się około 21 g nitrozylu, aż do otrzymania trwałego niebieskiego zabarwienia. Następnie dodaje się wody z lodem i przemywa wodą ochłodzoną lodem. Pozostałość przemywa się metanolem i suszy. Otrzymuje się 180 g 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β -azotyno-16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-pregnanonu-20 o temperaturze topnienia 146—152°C (rozkład).

15 g związku 6 β -azotynowego rozpuszcza się w 250 ml toluenu i w temperaturze —20°C w atmosferze azotu naświetla wysokociśnieniową lampą rtęciową w ciągu 1 1/2 godziny, po czym odstawia na noc w temperaturze 0°C i powstały osad odsąca, przemywa toluenem i eterem naftowym, po czym suszy. Otrzymuje się 3 β -acetoksy-5 α -bro-

mo-6 β -hydroksy-16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-19-izonitrozo-pregnanon-20 o temperaturze topnienia 192°C (rozkład). Wydajność reakcji wynosi 50% wydajności teoretycznej.

5,91 g otrzymanego oksymu rozpuszcza się w temperaturze 40°C w 1 litrze lodowatego kwasu octowego i po dodaniu 200 ml wody w kilku porcjach, zadaje się 5,91 g azotynu sodowego. Następnie miesza się w ciągu 8 minut w temperaturze 40°C, traktuje wodą z lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Z ekstraktu otrzymuje się 5,6 g 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β -hydroksy-16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-19-keto-pregnano-20-6,19-hemiacetalu o temperaturze topnienia 167–170°C. Surowy hemiacetal rozpuszcza się w 350 ml acetonu i w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu zadaje 3 g trójtlenku chromu. Po 4-minutowym mieszanii dodaje się 300 ml 50% metanolu, po czym mieszaninę zadaje się wodą z lodem i ekstrahuje eterem. Z roztworu eterowego otrzymuje się 3,74 g 6,19-laktonu kwasu 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6-hydroksy-16 β -bromoetylo-16 α , 17 α -tlenko-pregnanon-20-karboksyłowego-19 o temperaturze topnienia 210–212°C.

5,74 g laktonu rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w 500 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje 100 g pyłu cynkowego i w ciągu 5 minut ogrzewa do wrzenia, a następnie roztwarza w 3 litrach wody lodowatej i przesącza. Osad przemywa się gorącym lodowatym kwasem octowym, a przesącz ekstrahuje chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się do zubożenia, suszy, odparowuje i przekrystalizowuje z acetonu, otrzymując 3,35 g kwasu 3 β -acetoksy-16-metyleno-17 α -hydroksy-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19, o temperaturze topnienia 239–240°C (eter i n-heksan).

4,16 g otrzymanego kwasu rozpuszcza się w 200 ml metanolu i ogrzewając do wrzenia, w atmosferze azotu wkrapla w ciągu 15 minut roztwór 4 g wodorotlenku potasowego w 8 ml wody i 80 ml metanolu. Mieszaninę ogrzewa się w stanie wrzenia w ciągu 70 minut, chłodzi, zakwasza 50% lodowatym kwasem octowym, odparowuje, pozostałość roztwarza w wodzie, odsącza i suszy. Otrzymuje się 2,45 g kwasu 3 β , 17 α -dwohydroksy-16-metyleno-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19, o temperaturze topnienia 262–264°C.

Przykład II. a) 236 mm estru metylowego kwasu 3 β , 17 α -dwoacetoksy-16-metyleno-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19 rozpuszcza się w 12 ml metanolu i chłodząc lodem wkrapla 0,5 ml chloru acetylu. Roztwór reakcyjny odstawia się następnie na okres 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zagęszcza, pozostałość wlewa do wody, osad odsącza i suszy. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 3 β -hydroksy-16-metyleno-17 α -acetoksy-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19, o temperaturze topnienia 112–114°C.

b) 100 mg związku 3 β -hydroksyłowego rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego acetonu, w temperaturze 0°C i w atmosferze azotu wkrapla 0,1 ml roztworu kwasu chromowego. Po upływie 10 minut zagęszcza się mieszaninę reakcyjną, wlewa do

wody z lodem, odsącza osad i suszy. Otrzymuje się 100 mg oleistego estru metylowego kwasu 16-metyleno-17 α -acetoksy-5-pregnenodiono-3,20-karboksyłowego-19.

c) 100 mg związku 3 β -hydroksyłowego rozpuszcza się w 2 ml bezwodnego cykloheksanonu i 0,8 ml toluenu, po czym zadaje 100 mg III-rzęd. butanolanu glinowego i w atmosferze azotu ogrzewa do wrzenia w ciągu 45 minut. Następnie zadaje się 2n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się taki sam związek jak pod b).

d) Otrzymany według b) lub c) 3,20-dion sterydu rozpuszcza się w 8 ml metanolu, zadaje 2,7 ml lodowatego kwasu octowego i 150 mg odczynnika Girarda T i ogrzewa do wrzenia przez 1 1/2 godziny. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i roztwarza wodą z lodem, zawierającą węglan sodowy.

Otrzymany roztwór przemywa się eterem, zakwasza kwasem solnym i odstawia na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie kwaśną mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakt przemywa do zubożenia wodą i suszy. Po odparowaniu eteru pozostaje 75 mg surowego produktu, który składa się z 16-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteronu i małej ilości odpowiedniego 5-pregnenonu. Przez traktowanie tego produktu rozcieńczonym metanolem kwasem solnym w temperaturze pokojowej otrzymuje się czysty 15-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteron.

Wytwarzanie produktu wyjściowego. 1 g kwasu 3 β -acetoksy-16-metyleno-17 α -hydroksy-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19 rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego eteru i zadaje eterowym roztworem dwuazometanu. Następnie odstawia się na 1 godzinę w temperaturze pokojowej, przesącza i odparowuje. Otrzymuje się 0,95 g estru metylowego kwasu 3 β -acetoksy-16-metyleno-17 α -hydroksy-5-pregnenono-20-karboksyłowego-19, o temperaturze topnienia 194–195°C (eter).

430 mg estru metylowego kwasu 19-karboksyłowego sterydu pozostawia się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej z 10 ml bezwodnika octowego, 18 ml lodowatego kwasu octowego i 0,3 g 100% kwasu p-toluenosulfonowego. Osad powstały po wlewniu tej mieszaniny do wody z lodem odsącza się, przemywa i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i wody (1:2) otrzymuje się 400 mg estru metylowego kwasu 3 β , 17 α -dwoacetoksy-16-metyleno-5-pregnenono-karboksyłowego-19, o temperaturze topnienia 155–157°C.

Przykład III. 350 mg 3,19,20-trójketo-16-metyleno-4-pregnen-17 α -olu ogrzewa się do wrzenia przez noc z 5 ml 3 n etanolowego roztworu kwasu solnego. Następnie odparowuje się pozostałość i rozpuszcza w chloroformie, przemywa roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy i roztwór chromatografuje na żelu krzemionkowym. Przez zateżenie eluatów i dodanie acetonu otrzymuje się 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteron, o temperaturze topnienia 234–236°C.

Przykład IV. 400 mg 10-cyjano-16-metyleno-

-17 α -acetoksy-19-norprogesteronu, otrzymanego przez częściowe oksymowanie 3,19,20-trójketo-16-metyleno-4-pregnenolu-17 α i następne odszczepienie wody za pomocą bezwodnika octowego w obecności kwasu p-toluenosulfonowego przy jednoczesnym zacetylowaniu grupy 17-hydroksylowej, rozpuszcza się w 5 ml benzenu i do roztworu dodaje 2,5 ml glikolu etylenowego. Całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 12 godzin w kolbie zaopatrzonej w urządzenie do oddzielania wody, dodaje kilka kropel pirydyny i odparowuje do sucha.

Otrzymany surowy ketal rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml czterowodorofuranu i 6 ml absolutnego metanolu i otrzymany roztwór wkrapla do 60 ml ciekłego amoniaku. Następnie, mieszając, dodaje się stopniowo 0,75 g litu w postaci małych kawałków aż do wystąpienia trwałego niebieskiego zabarwienia roztworu, po czym kontynuuje się mieszanie aż do odbarwienia się roztworu. Następnie dodaje się jeszcze 10 ml etanolu, roztwór zagęszcza na łaźni wodnej, pozostałość roztwarza w eterze i ogrzewa do wrzenia aż do całkowitego usunięcia amoniaku. Następnie rozcieńcza się wodą i oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą, suszy i odparowuje. Otrzymany surowy produkt pozostawia się na okres kilku godzin w etanolowym roztworze kwasu solnego, otrzymując wolny 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteron, który po zwykłej przeróbce i przekrystalizowaniu z acetonu topnieje w temperaturze 234–236°C.

Przykład V. 370 mg 16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-19-norprogesteronu rozpuszcza się w 40 ml benzenu, dodaje 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór przemycywa się roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy i odparowuje. Otrzymany 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteron przekrystalizowuje się z acetonu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 234–236°C, $[\alpha]_D^{25} -60^\circ$ (w chloroformie).

Przykład VI. a) 740 mg 3,3-etylenodwuoksy-16-metyleno-17 α -acetoksy-19,20-dwuketo-5-pregnenonu-20 rozpuszcza się w 100 ml metanolu, umieszcza w 2-komorowym walcu kwarcowym w temperaturze 20°C i w ciągu 4 godzin naświetla 200-watową wysokociśnieniową lampą rtęciową Hanovia. Następnie roztwór ogrzewa się do temperatury 50°C, po czym w ciągu 15 minut wprowadza się chlorowodór i w ciągu dalszych 45 minut utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po usunięciu rozpuszczalnika, pozostałość roztwarza się w octanie etylu, wytrząsa z wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, przemycywa wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość oleista przekrystalizowuje przez zadanie acetonem. Otrzymuje się 16-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteron, o temperaturze topnienia 178–180°C.

b) 0,2 g 16-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteronu rozpuszcza się w 10 ml metanolu, traktuje roztworem 0,2 g wodorotlenku potasowego w 5 ml

wody i ogrzewa do wrzenia w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Ochłodzony roztwór zakwasza się 15% kwasem octowym i ekstrahuje chloroformem. Po usunięciu chloroformu pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chloroformu i acetonu (1:1), otrzymując 16-metyleno-17 α -hydroksy-19-norprogesteron o temperaturze topnienia 234–236°C.

Przykład VII. 800 mg mieszaniny, składającej się z około 20% 6,19-laktonu kwasu 5 α -bromo-16-metylenopregnanodiolo-6 β , 17 α -diono-3,20-octano-17-karboksylowego-19 i około 80% 6,19-laktonu kwasu 16-metyleno-4-pregnenodiolo-6 β , 17 α -diono-3,20-octano-17-karboksylowego-19, rozpuszcza się w 120 ml lodowatego kwasu octowego, po czym mieszając i ogrzewając do wrzenia dodaje się porcjami 16 g pyłu cynkowego.

Po 15 minutach gorący roztwór przesącza się i lodowaty kwas octowy usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml chloroformu, zadaje 50 ml 1,2 n roztworu metanolowego kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Następnie dodaje się wody, warstwę chloroformową oddziela, przemycywa kilkakrotnie wodą i odparowuje. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii warstewkowej i przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymuje się 380 mg 16-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteronu o temperaturze topnienia 178–180°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w ten sposób, że 9,4 g 3 β , 17 α -dwuacetoksy-16-metyleno-5-pregnenonu-20 o temperaturze topnienia 147°C rozpuszcza się w 94 ml dioksanu i mieszając zadaje mieszaniną 0,95 ml 70% kwasu nadchlorowego i 10,05 ml wody. Następnie w ciągu 15 minut dodaje się 3,8 g N-bromoacetamidu, miesza w ciągu 90 minut w temperaturze 20°C, ochładza do temperatury 5°C, zadaje 1% roztworem tiosiarczanu sodowego i wodą, ekstrahuje kilkakrotnie eterem, przemycywa do zubożenia, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i przekrystalizowuje z eteru. Otrzymuje się 7,3 g 3,17-dwuocetanu 5 α -bromo-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -onu-20, o temperaturze topnienia 172–173°C, $[\alpha]_D -120,5^\circ$.

20,4 g bromohydryny rozpuszcza się w 80 ml bezwodnej pirydyny i do roztworu dodaje w temperaturze 0°C w ciągu 5 minut 3,8 g chlorku nitrozyłu. Po 10 minutach roztwór wlewa się do 600 ml wody lodowatej, wkrótce potem odsącza powstały osad i przemycywa go kolejno wodą, metanolem i eterem. Otrzymuje się 18,2 g 6-azotynu 3,17-dwuocetanu 5 α -bromo-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -onu-20 o temperaturze topnienia 160°C (rozkład).

10 g azotynu sterydowego rozpuszcza się w 750 ml toluenu i w 2-komorowym walcu kwarcowym naświetla w ciągu 75 minut w temperaturze -20°C 200-watową lampą Q 600 (Qnarzlampegesellschaft Hanan). Następnie zagęszcza się roztwór do objętości 50 ml i odstawia na 10 godzin w temperaturze 0°C. Po zwykłej przeróbce otrzymuje się 5 g 3,17-dwuocetanu 5 α -bromo-16-metyleno-19-izonitrozopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -onu-20 o

temperaturze topnienia 162—163°C (rozkład: z acetonu i eteru naftowego).

11,7 g oksymu rozpuszcza się w temperaturze 40°C w 2200 ml lodowatego kwasu octowego i 450 ml wody. W tej samej temperaturze, mieszając, dodaje się 11,7 g azotynu sodowego i po 20 minutach całość wlewa do 10 litrów wody z lodem. Odstawia się na 16 godzin w temperaturze 0°C, po czym otrzymaną mieszaninę składającą się z równych części 5 α -bromo-16-metyleno-19,20-dwuketo-pregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -6,19-lakto-3,17-dwu-octanu i 5 α -bromo-16-metyleno-19,20-dwuketopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -3,17-dwu-octano-16,19-laktolooctanu odsącza się i suszy nad pięciotlenkiem fosforu. 12,3 g otrzymanej mieszaniny rozpuszcza się w 500 ml acetonu i następnie w temperaturze 50°C, mieszając, zadaje po kropli 41 ml 8 n roztworu trójtlenku chromu w wodnym kwasie siarkowym. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°C, dodaje 100 ml metanolu i wlewa do 10 litrów wody z lodem. Po 16 godzinach odstawiania odsącza się otrzymany 3,17-dwu-octano-6,19-lakton kwasu 5 α -bromo-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -on-20-karboksylowego-19 i suszy. Otrzymuje się 8 g surowego produktu o temperaturze topnienia 180—200°C (rozkład). Próbkę laktonu przekrystalizowana z eteru topnieje w temperaturze 213—215°C (rozkład).

2,4 g surowego laktonu rozpuszcza się w 200 ml dioksanu, zadaje mieszaniną 20 ml 36% kwasu solnego i 80 ml wody i w ciągu 1 godziny w atmosferze azotu ogrzewa do temperatury 100°. Następnie roztwór wlewa się do 2 litrów wody z lodem, powstały osad odsącza i suszy. Otrzymuje się 1,8 g 17-octano-6,19-laktonu kwasu 5 α -bromo-16-metylenopregnanotriolo-3 β , 6 β , 17 α -on-20-karboksylowego-19 o temperaturze topnienia 222°C (rozkład z acetonu).

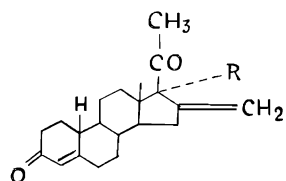
1 g otrzymanego jednooctanu rozpuszcza się w 200 ml acetonu i mieszając w temperaturze 25°C zadaje 1 ml wyżej podanego roztworu trójtlenku chromu, po czym miesza się jeszcze w ciągu 15 minut, dodaje 1 ml metanolu i wlewa do 800 ml wody lodowatej. Po 4 godzinach stania, otrzymaną mieszaninę o składzie podanym na wstępie tego przykładu, odsącza się i suszy. Wydajność 750 mg; temperatura topnienia 180—250°C.

Przykład VIII. 148 mg 16-metyleno-17 α -acetoksy-6 β -hydroksy-19-norpregnanodionu-3,20 rozpuszcza się w 4 ml pirydyny, zadaje w temperaturze 0°C 0,8 ml tlenochloru fosforu i w ciągu 16 godzin utrzymuje w temperaturze 20°C. Następnie z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się rozpuszczalnik, oleistą pozostałość rozpuszcza w chloru metylenu i chromatografuje na zasadowym tlenku glinowym. 16-metyleno-17 α -acetoksy-19-norprogesteron eluuje się mieszaniną benzenu

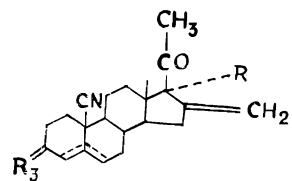
i chloroformu (20:80) i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 178—180°C.

Zastrzeżenie patentowe

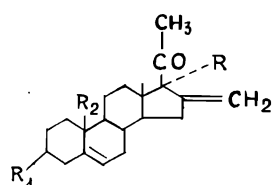
Sposób wytwarzania pochodnych 16-metyleno-19-norpregesteronu o wzorze 1, w którym R oznacza wolną zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₁ oznacza wolną lub zestryfikowaną grupę hydroksylową, R₂ oznacza wolną lub zestryfikowaną grupę karboksylową, a R ma wyżej podane znaczenie, traktuje się w dowolnej kolejności lub jednocześnie łagodnym środkiem utleniającym i środkiem dekarboksylującym w takim stosunku, aby ewentualnie obecne rodniki R₁ lub R₂, oznaczające zestryfikowaną grupę hydroksylową lub zestryfikowaną grupę karboksylową, ewentualnie częściowo uległy zmydleniu przed utlenianiem lub dekarboksylacją, albo na związek o wzorze 3, w którym R₃ oznacza grupę HR₁ lub atom tlenu a R i R₁ mają wyżej podane znaczenie i w pozycji 4,5 lub 5,6 jak zaznaczono linią przerywaną we wzorze, posiada wiązanie podwójne —C=C—, działa się środkiem kwaśnym lub zasadowym i ewentualnie łagodnym środkiem utleniającym, lub związek o wzorze 4, w którym R i R₃ mają wyżej podane znaczenie i który w pozycji 4,5 lub 5,6 jak zaznaczono linią przerywaną, posiada wiązanie podwójne —C=C— i który uprzednio poddano przejściowej ketalizacji, traktuje się metalem alkalicznym w obecności alkoholu lub amidkiem metalu alkalicznego, a następnie poddaje hydrolizie i ewentualnie traktuje łagodnym środkiem utleniającym, albo też 16 β -metylo-16 α , 17 α -tlenko-19-norprogesteron traktuje się mocnym kwasem albo kwasem Lewisa, lub związek o wzorze 3, w którym grupa lub grupy w pozycji 3 i/lub 20 występują w postaci funkcyjnie zmodyfikowanej, dekarbonyluje się fotochemicznie, po czym ewentualnie w otrzymanym produkcie grupę estrową w pozycji 3 hydrolizuje się i/lub grupę hydroksylową w pozycji 3 utlenia się i/lub funkcyjnie zmodyfikowaną grupę lub grupy ketonowe uwalnia się albo związek o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza atom wodoru, a R₅ oznacza atom chloru lub bromu, albo R₄ i R₅ razem oznaczają wiązanie podwójne, traktuje się kolejno lub jednocześnie środkiem redukującym i dekarboksylującym lub też związek o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zadaje się środkiem odszczepiającym wodę i/lub w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie zestryfikowaną grupę hydroksylową zmydla się i/lub wolną grupę hydroksylową estryfikuje lub eteryfikuje.



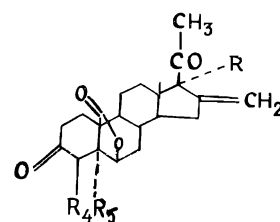
WZOR 1



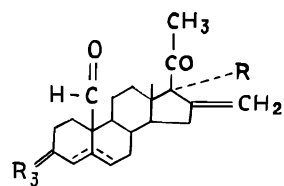
WZOR 4



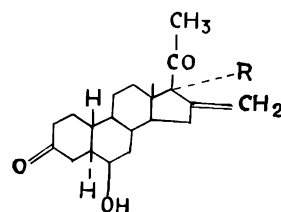
WZOR 2



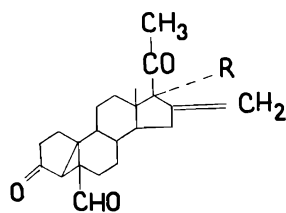
WZOR 5



WZOR 3



WZOR 6



WZOR 7