

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Egz. SŁUŻBOWY

OPIS PATENTOWY

66 406

Patent dodatkowy
do patentu _____

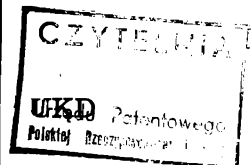
Zgłoszono: 04.VIII.1967 (P 122 063)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 22.XII.1972

Kl. 12o, 25/05

MKP C07c 169/30



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

Sposób wytwarzania nowych 16-metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 16-metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onów o ogólnym wzorze 1 w którym R¹ oznacza fluor, chlor, brom, grupę CH₃ lub grupę CF₃, każdy z symboli R² oraz R³ oznacza atom wodoru lub oba te symbole razem oznaczają grupę —CH₂—, przy czym w pozycji 6 (7) może ewentualnie występować dodatkowe wiązanie podwójne. Związki te mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie działają one zwłaszcza wyraźnie hamując na jajeczkowanie, wpływają na okresowość, mają właściwości antyandrogenne, gonadotropowe, antyestrogenne i przeciwdziałają płodności. Na przykład antyestrogenne działanie 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onu jest 2—3 razy silniejsze od odpowiedniego działania 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu. Związki o wzorze 1 mogą przeto być stosowane jako środki lecznicze, a także jako produkty pośrednie do wytwarzania innych środków leczniczych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, a cechą tego sposobu jest to, że w związku o wzorze 1, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie i w którym grupa 20-ketonowa jest funkcjonalnie przeniesiona w grupę semikarbazonową, ketalową, tioketalową, hemitioketalową, tienolową, cyjanohydrynową, oksymową, fenylohydrazynową lub w grupę Girarda, tę przemienioną grupę 20-ketonową przeprowadza się w znany sposób, zwłaszcza na dro-

2

dze solwolizy, w grupę 20-ketonową lub pochodną progesteronu o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R² oraz R³ mają wyżej podane znaczenie i w którym w pozycji 6 (7) może być ewentualnie dodatkowe wiązanie podwójne, poddaje się reakcji z wodorkiem trój-III-rzęd.-butoksy-litowoglinowym lub dwuboranem w obojętnym rozpuszczalniku lub z wodorkiem sodowoborowym w pirydynie, metanolu albo bezwodnym izopropanolu, względnie 3 β , 20-dwuacyloksy-17 α -hydroksy-4-pregnen o ogólnym wzorze 3, w którym Ac oznacza grupę alkanoilową o 1—6 atomach węgla, R¹, R² oraz R³ mają wyżej podane znaczenie i w którym w pozycji 6 (7) może znajdować się ewentualnie dodatkowe wiązanie podwójne, traktuje się cynkiem i otrzymany produkt hydrolizuje następnie mocną zasadą lub mocnym kwasem. Symbol Ac we wzorze 3 oznacza korzystnie grupę acetylową, a także grupę formylową, propionylową, butyrylową, izobutyrylową, walerylową lub kapronylową.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się przez solwolizę, korzystnie przez hydrolizę, odpowiednich, funkcjonalnych pochodnych 20-ketonowych. Jako takie ketopochodne nadają się zwłaszcza semikarbazony i etylenoketale. Semikarbazony można wytwarzać w znany sposób z pochodnych progesteronowych o wzorze 2, blokując najpierw ich grupę 3-ketonową jako enaminę i poddając następnie reakcji z semikarbazylem, po czym przez traktowanie rozcieńczonym kwasem uwalnia się ponow-

nie grupę 3-ketonową i wreszcie redukuje na przykład za pomocą wodorku sodowoborowego. Etylenoketale otrzymuje się na przykład przez katalizowanie odpowiednich 3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onów i następujące po tym utlenianie metodą Oppenauer'a oraz redukuje w pozycji 3. Dalszymi, odpowiednimi, funkcjonalnymi pochodnymi związków o wzorze 1 są inne ketale, na przykład ketale dwumetyłowe, dwuetyłowe, propylenowe, dalej tioketale, jak etyleno-, propyleno-, dwumetylo- i dwuetyloketale, hemitioketale jak etyleno-, propyleno-, dwumetylo- i dwuetylohemitioketale, tienoloetery, cyjanohydryny, oksymy, fenylohydrazony i pochodne Girard'a, na przykład pochodna T, czyli związek o wzorze $[\text{CH}_3(\text{N})\text{Cl}] \text{CH}_2\text{CONHNH}_2$.

Solwolizę wspomnianych pochodnych 20-ketonowych prowadzi się w znany sposób. Ketale rozszczepia się korzystnie przez traktowanie rozcieńczonymi kwasami, na przykład kwasem solnym, siarkowym, nadchlorowym, fosforowym, p-toluenosulfonowym, szczawiowym, octowym oraz kwasami Lewiss'a, na przykład trójfluorkiem boroeterowym. Zazwyczaj stosuje się dodatkowo obojętny rozpuszczalnik, jak metanol, etanol, aceton, dioksan, eter, czterowodorofuran, benzen, chloroform lub chlorek metylenu albo mieszaniny tych rozpuszczalników ewentualnie z dodatkiem wody. Kwas octowy może stanowić równocześnie reagent i rozpuszczalnik. Rozszczepianie zachodzi już w temperaturze pokojowej ale można też prowadzić proces w temperaturze wyższej, sięgającej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika. W zależności od warunków proces trwa od kilku minut do 24 godzin.

Tioketale i tienoloetery rozszczepia się korzystnie przez traktowanie chlorkiem rtęciowym (węglanem kadmowym) w temperaturze pokojowej lub przy ogrzewaniu, zwłaszcza w acetonie rozcieńczonym wodą, a także przez hydrolizę rozcieńczonym kwasem solnym lub siarkowym. Hemitioketale rozszczepia się tymi samymi kwasami, chlorkiem rtęciowym lub niklem Raney'a, na przykład w kwasie octowym w obecności octanu sodowego. Również semikarbazony, oksymy, fenylohydrazony i pochodne T Girarda mogą być rozszczepiane w kwaśnym środowisku, natomiast cyjanohydryny rozszczepia się za pomocą zasad, na przykład etylanu potasowego w metanolu lub pirydynie. Rozszczepianie można też prowadzić w obecności związku karbonylowego, który ze swej strony reaguje z uwolnionym reagentem, tworząc odpowiednią pochodną. Tak na przykład szczególnie korzystnie jest przeprowadzać semikarbazony w wolne związki ketonowe za pomocą traktowania kwasem pirogronowym. Proces prowadzi się w wodnym roztworze dioksanu lub kwasu octowego w temperaturze pokojowej lub lepiej w temperaturze podwyższonej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się też przez selektywną redukcję pochodnych progesteronowych o wzorze 2 za pomocą wodorku sodowoborowego w pirydynie lub w bezwodnym izopropanolu w temperaturze pokojowej. Wiadomo z literatury, że w tych warunkach w progesteronach, których

grupa 20-ketonowa jest osłonięta niesterycznie, na przykład przez podstawnik w pozycji 17, grupa 3-ketonowa ulega selektywnej redukcji. Grupa ketonowa w pozycji 20 nie zostaje przy tym zaatakowana w sposób istotny i po upływie 4–24 godzin uzyskuje się żądane związki o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się też korzystnie w ten sposób, że znaną metodą związek o wzorze 2 poddaje się reakcji z dwuboranem w obojętnym rozpuszczalniku i następnie hydrolizuje powstały produkt addycji. Jako obojętny rozpuszczalnik nadają się tu zwłaszcza etery, jak eter dwuetyłowy, czterowodorofuran oraz eter dwumetyłowy glikolu dwuetylenowego. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 0–35°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej i zazwyczaj dobiega końca po upływie 1/2–3 godzin. Dwuboran wytwarza się celowo z wodorku sodowoborowego i trójfluorku borowoterowego. Hydrolizę utworzonego produktu addycji prowadzi się znanymi metodami, na przykład za pomocą wody, kwasów lub nadtlenku wodoru w roztworze alkalicznym. Jeżeli hydrolizuje się w środowisku kwaśnym, to warunki należy dobrać tak, aby uniknąć odwodnienia z wytworzeniem odpowiedniego związku 2,4-dienowego lub 2,4,6-trienowego.

Stwierdzono również, że związki o wzorze 2 mogą być redukowane selektywnie w pozycji 3 także przez reakcję z wodorkiem trój-III-rzęd.-butoksylitolowoglinowym w obojętnym rozpuszczalniku lub wodorkiem sodowoborowym w metanolu.

Zgodnie ze znanym stanem techniki, w tych warunkach, takiej selektywnej redukcji można oczekiwać tylko w odniesieniu do związków podstawionych w pozycji 17. Nieoczekiwanie jednak, grupa metylowa w pozycji 16 działa ochronnie na grupę ketonową w pozycji 20 tak, że w warunkach procesu nie ulega zaatakowaniu. Poza tym przy użyciu tej metody z reguły otrzymuje się lepsze wydajności niż przy stosowaniu znanych metod.

Procesy z wodorkiem trój-III-rzęd.-butoksylitolowoglinowym prowadzi się zazwyczaj w rozpuszczalnikach, zwłaszcza w eterach, takich jak eter dwuetyłowy, dwuizopropylowy, czterowodorofuran i dioksan lub w mieszaninach tych rozpuszczalników lub ich mieszaninach z węglowodorami, np. z benzenem. Reakcję prowadzi się celowo w temperaturze pokojowej i dobiega ona końca po upływie 1/2–3 godzin. Można jednak ogrzewać mieszaninę reakcyjną ewentualnie do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika, a wówczas czas trwania procesu ulega skróceniu.

Reakcję z wodorkiem sodowoborowym w metanolu prowadzi się celowo w temperaturze od 0°C do temperatury pokojowej, przy czym trwa ona około 1/2–3 godzin, a w temperaturze wyższej odpowiednio krócej.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że 3 β , 20-dwuacyloksy-17 α -hydroksy-4-pregnen o wzorze 3 traktuje się cynkiem i następnie hydrolizuje otrzymany produkt. Jako związki wyjściowe nadają się w tym przypadku zwłaszcza związki 3 β , 20-dwuacetoksy. Materiał wyjściowy sublimuje się w obecności pyłu cynkowego (reakcja Serini-Logemann'a) w temperaturze

150—200°C, korzystnie 180°, pod zmniejszonym ciśnieniem, lub utrzymuje się go we wrzeniu z pyłem cynkowym i toluenem albo podobnym rozpuszczalnikiem. Podczas reakcji zachodzi inwersja przy węglu 17. Otrzymany 3 β -acyloksy-17-izo-4-pregnen-20-on zmydla się następnie za pomocą mocnej zasady lub mocnego kwasu i równocześnie izomeryzuje przy węglu 17. Korzystnie stosuje się roztwór wodorotlenku sodowego albo potasowego w metanolu lub etanolu i utrzymuje we wrzeniu w ciągu 1—4 godzin.

Stosowane zgodnie z wynalazkiem jako materiały wyjściowe 16 α - względnie 16 β -metyloprogesterony o wzorze 2 są związkami znanymi lub można je łatwo wytwarzać analogicznie do znanych związków. Tak na przykład 6 β -chloro- względnie 6 β -bromo-16-metyloprogesterony można otrzymywać przez reakcję 3-etylenoeterów odpowiednich 16-metyloprogesteranów z N-chloro lub N-bromoimidem kwasu bursztynowego. Przez traktowanie związków 6 β -chlorowcowych mocnymi kwasami, na przykład chlorowodorem w lodowatym kwasie octowym lub chloroformie, otrzymuje się pochodne 6 α -chlorowcowe. Te związki wyjściowe, które mają w pozycji 6 (7) dodatkowe związanie podwójne, można otrzymywać z odpowiednich, nasyconych 16-metyloprogesteronów przez reakcję z chlora-nilem.

W celu otrzymania związków o wzorze 2, w którym R¹ oznacza grupę CH₃, a R² oraz R³ oznaczają grupę —CH₂—, można wyjściowe 6, 16-dwumetyloprogesterony przez odwodornienie za pomocą 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-1,4-benzochinonu (ewentualnie przed tym dodatkowo za pomocą chlora-nilu) przeprowadzać w odpowiednie pochodne 1-dehydro (względnie 1,6-bis dehydro), z których przez traktowanie jodkiem trójmetylosulfoksoniowym wytwarza się 1 α , 2 α -metyleno-16 α - i 16 β -metyloprogesterony (względnie ich 6-dehydro pochodne). Związki 1 α , 2 α -metyleno-6-dehydro otrzymuje się też z pochodnych 1,6-bisdehydro przez reakcję z dwuazometanem. W analogiczny sposób otrzymywane niepodstawione w pozycji 6 1 α , 2 α -metyleno-6-dehydro-16-metyloprogesterony można w następujący sposób przeprowadzać w odpowiednie pochodne 6-chlorowco-6-dehydro. Można na przykład związek wyjściowy przeprowadzać najpierw za pomocą kwasu nadtlennowego w odpowieni 6 α , 7 α -epoksyd, który poddaje się reakcji z chlorowodorem i powstały 1 α -chlorometylo-6-chloro-16 α - względnie 16 β -metylo-6-dehydroprogesteron traktuje zasadą, na przykład kolidyną, przy czym pierścień cyklopropanowy zostaje zamknięty i otrzymuje się 1 α , 2 α -metyleno-6-chloro-16 α - względnie -16 β -metylo-6-dehydroprogesteron.

W podobny sposób otrzymuje się związek 6-bromo-6-dehydro przez reakcję takiego samego produktu wyjściowego z kwasem solnym do 1 α -chloro-metylo-16 α - względnie 16 β -metylo-6-dehydroprogesteronu, reakcję z organicznym kwasem nadtlennym do 6 α , 7 α -epoksydu, rozszczepienie tego związku z równoczesnym odwodnieniem za pomocą kwasu bromowodorowego w lodowatym kwasie octowym i zamknięcie pierścienia przez potrak-

towanie kolidyną. Reakcja wyżej wspomnianego 1 α -chlorometylo-6 α , 7 α -epoksy-16 α - względnie -16 β -metyloprogesteronu z fluorowodorem w chloroformie) czterowodorofuranie, następujące po tym odszczepieniu wody za pomocą bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i zamknięcie pierścienia kolidyną prowadzi do 1 α , 2 α -metyleno-6-fluoro-6-dehydro-16 α - względnie 16 β -metyloprogesteronu.

Przeprowadzenie 16 α - względnie 16 β -metyloprogesteronu w odpowiedni 3-enoloeter, reakcja z jodkiem trójfluorometylu i następujące po tym traktowanie kwasem daje w wyniku 6 α -trójfluorometylo-16 α - względnie -16 β -metyloprogesteron. Z tych związków przez odwodornianie chlora-nilem i 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-1,4-benzochinonem otrzymuje się pochodne 1,6-bisdehydro, które przez traktowanie dwuazometanem lub jodkiem trójmetylosulfoksoniowym przeprowadzone w odpowiednie 1 α , 2 α -metyleno-6-trójfluorometylo-6-dehydroprogesterony.

Związki wyjściowe nasycone w pozycji 6 (7) można też wytwarzać przez redukcję 6-dehydroprogesteronów, a mianowicie katalityczne uwodornianie przy użyciu 1% węgla palladowego w etanolu z dodatkiem organicznej lub nieorganicznej zasady prowadzi do związków podstawionych w pozycji 6 α , zaś reakcja 6-dehydropochodnych z cykloheksanem w alkoholu w obecności węgla palladowego prowadzi do związków podstawionych w pozycji 6 β .

Związki wyjściowe o wzorze 3 otrzymuje się przez redukcję odpowiednich 17 α -acetoksyprogesteronów, na przykład za pomocą wodorku litowoglinowego, do właściwych 3 β , 17 α , 20-triolów i następujące po tym ich częściową acylację.

Typowymi związkami wyjściowymi o wzorze 3 są: 6 α - i 6 β -fluoro-16 α -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -fluoro-16 β -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -chloro-16 α -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -chloro-16 β -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -bromo-16 α -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -bromo-16 β -metyloprogesteron, 6 α i 16 α -, 6 α , 16 β -, 6 β , 16 α - i 6 β , 16 β -dwumetyloprogesteron, 6 α - i 6 β -trójfluorometylo-16 α -metyloprogesteron, 6 α - i 6 β -trójfluorometylo-16 β -metyloprogesteron, 6-fluoro-, 6-chloro-, 6-bromo- i 6-trójfluorometylo-6-dehydro-16 α -metyloprogesteron, 6-fluoro-, 6-chloro-, 6-bromo i 6 trójfluorometylo-6-dehydro-16 β -metyloprogesteron, 6,16 α - i 6,16 β -dwumetylo-6-dehydroprogesteron oraz odpowiednie związki 1 α , 2 α -metylenowe.

Typowymi materiałami wyjściowymi o wzorze 3 są: 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -fluoro-16 α -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -chloro-16 β -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -bromo-16 α -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -bromo-16 β -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α , 16 α -, -6 α , 16 β -, 6 β , 16 α - i 6 β , 16 β -dwumetylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α i 6 β -trójfluorometylo-16 α -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6 α - i 6 β -trójfluorometylo-16 β -metylo-4-pregnen-17 α -ol, 3 β , 20-

dwuacetoksy-6-fluoro-, -6-chloro-, 6-bromo i 6-trójs-
fluorometylo-16 α -metylo-4,6-pregnadien-17 α -ol, 3 β ,
20-dwuacetoksy-6-fluoro-, -6-chloro-, -6-bro-
mo- i -6-trójsfluorometylo-16 β -metylo-4,6-preg-
nadien-17 α -ol, 3 β , 20-dwuacetoksy-6,16 α - i -6,16 β -
dwumetylo-4,6-pregnadien-17 α -ol, oraz odpowied-
nie związki 1 α , 2 α -metylenowe.

Korzystnie jest wytwarzać związki o wzorach 1a, 1b, 1c oraz 1d, w których R¹ ma wyżej podane znaczenie, przy czym wśród produktów tych szczególnie cenne są te, które zawierają grupę metylo-
wą w pozycji 16 α . Wyosabnianie związków otrzy-
manyh sposobem według wynalazku odbywa się w znany sposób przez ekstrakcję, krystalizację i/lub chromatografię.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej w mieszaninach ze znanymi nośnikami. Jako substancje nośnikowe bierze się pod uwagę takie organiczne i nieorganiczne substancje, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego lub miejscowego i które nie reagują z tymi związkami, jak na przykład woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, krochmal, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesteryna. Do podawania pozajelitowego służą zwłaszcza roztwory, korzystnie olejowe lub wodne, jak również zawiesiny lub emulsje. Do podawania dojelitowego nadają się tabletki, drażetki, a do stosowania miejscowego — maście lub kremy, które ewentualnie mogą być sterylizowane lub mogą zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące lub zwilżające lub sole powodujące zmianę ciśnienia osmotycznego, czy substancje buforowe.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stosuje się w dawkach 0,1—50 mg, korzystnie 0,5—5 mg.

Przykład I. 0,72 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on-20 semikarbazonu, otrzymywanego przez reakcję 6 α , 16 α -dwumetyloprogesterenu z piroolidyną w metanolu, przeprowadzanie otrzymanej 3-enaminy w jej 20-semikarbazon, selektywną hydrolizę kwasem do 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu-20-semikarbazonu i redukcję wodorkiem sodowoborowym w metanolu, ogrzewa się w ciągu 20 minut do temperatury 95°C w mieszaninie z 12 ml dioksanu, 6 ml wody i 0,5 ml kwasu pirogronowego. Mieszaninę poręakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciągi przemycia się wodą i odparowuje. Z pozostałości w eterze naftowym wykrystalizowuje 0,51 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onu o temperaturze topnienia 131—134°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym, $[\alpha]_D^{+90,7}$ (dioksan).

Przykład II. Roztwór 0,4 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on-20-etylenoketalu oraz 20 mg kwasu szczawiowego w 30 ml etanolu pozostawia się na 36 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zobojętnia się go wodnym roztwo-

rem amoniaku, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza wodą. Wydzielony 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on odsąca się i uzyskuje 0,38 g produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym topi się w temperaturze 131—134°C.

Użyty tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że 2 g 6,16 α -dwumetylo-5-pregnen-3 β -ol-20-onu w 190 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia z 10 ml glikolu etylenowego i 1 g monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego w ciągu 24 godzin, oddzielając wodę. Otrzymany surowy ketal (1,84 g) wraz z 0,8 g izopropylanu glinowego w 40 ml toluenu i 10 ml cykloheksanonu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin, przy czym główny produkt otrzymuje się 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteron-20-etylenoketal. Uzyskuje się 1,2 g produktu, który po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 175—176°C. 0,88 g tego produktu pozostawia się wraz z 0,174 g wodorku sodowoborowego w 17,6 ml bezwodnego metanolu i 12,3 ml bezwodnego czterowodorofuranu na przeciąg 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Po dalszej znanej obróbce otrzymuje się 0,5 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on-20-etylenoketalu. Po przekrystalizowaniu z acetonu produkt ten topi się w temperaturze 151—152°C.

Przykład III. Roztwór 1,9 g 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu w 66,5 ml bezwodnego czterowodorofuranu traktuje się mieszając 5,7 g wodorku trójs-III-rzęd.-butoksy-litowoglinowego. Po upływie 90 minut mieszaninę wlewa się do 500 ml wody lodowej, zawierającej 22,8 ml 5% kwasu siarkowego i ekstrahuje chloroformem. Roztwór w chloroformie przemycia się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje do objętości około 20 ml i chromatografuje na 3 płytkach z żelu krzemiankowego (Kieselgel HF₂₅₄₊₃₀₀ firmy E. Merck AG), stosując jako środek upłynniający mieszaninę chloroformu i eteru naftowego w stosunku 5:1. Warstwę żelu krzemiankowego, zawierającą żądany produkt, oddziela się od płytek i ekstrahuje mieszaniną chloroformu z metanolem 1:1. Z odparowanych wyciągów przy rozrabianiu z eterem naftowym wykrystalizowuje 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on w ilości 0,6 g. Produkt ten topi się w temperaturze 131—134°C.

W analogiczny sposób z 6 β , 16 α -dwumetyloprogesteronu otrzymuje się 6 β , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 176—177°C, z 6 α -fluoro-16 α -metyloprogesteronu po 25-minutowej reakcji otrzymuje się 6 α -fluoro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 164—167°C, z 6-chloro-6-dehydro-16 α -metyloprogesteronu o temperaturze topnienia 127—129°C otrzymuje się 6-chloro-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 173—175°C, a z 6,16 α -dwumetylo-6-dehydro-progesteronu otrzymuje się 6,16 α -dwumetylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 152—156°C.

Przykład IV. Roztwór 0,342 g 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu w mieszaninie 5 ml czterowodo-

rofuranu z 30 ml metanolu traktuje się w temperaturze 0°C 75,7 mg wodorku sodowoborowego. Po upływie 1 godziny dodaje się kilka kropel lodowatego kwasu octowego, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 5 ml, rozcieńcza wodą i ekstrahuje chloroformem. Wyciągi traktuje się w sposób opisany w przykładzie III. Otrzymuje się 162 mg 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onu o temperaturze topnienia 131–134°C.

W analogiczny sposób z 6 β -fluoro-16 β -metyloprogesteronu otrzymuje się 6 β -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, który po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego wodą metanolu topi się w temperaturze 122–123°C, a z 6 α -chloro-16 α -metyloprogesteronu otrzymuje się 6 α -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, który po przekrystalizowaniu z acetonu topi się w temperaturze 183–185°C.

Przykład V. Roztwór 1,0 g 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu w 200 ml bezwodnego izopropanolu z 125 mg wodorku sodowoborowego pozostawia się na przeciąg 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 500 ml wody i wstrząsa kilkakrotnie z chlorkiem metylenu. Odparowany wyciąg nanosi się na szklaną płytkę (20×100 cm), pokrytą warstwą żelu krzemiankowego HF₂₅₄₊₃₀₀ firmy E. Merck AG. Po trzykrotnym rozwijaniu płytki mieszaniną chloroformu z eterem naftowym i acetonem 4:4:1 oddziela się część zawierająca 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on i ekstrahuje mieszaniną chloroformu z metanolem 1:1. Z odparowanego wyciągu przy rozrabianiu z eterem naftowym wykrystalizowuje 0,41 czystego produktu o temperaturze topnienia 131–134°C.

Przykład VI. Roztwór 1 g 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu w 10 ml bezwodnej pirydyny traktuje się 125 mg wodorku sodowo-borowego. Po upływie 6 godzin rozcieńcza się 100 ml wody i odsącza wydzielony produkt, rozpuszcza go w 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza się metodą chromatografii cienkowarstwowej, jak opisano w przykładzie IV. Otrzymuje się 0,35 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 131–134°C.

Przykład VII. Do roztworu 1,3 g 6 α , 16 α -dwumetyloprogesteronu w 30 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego wprowadza się w ciągu 50 minut w temperaturze pokojowej strumień dwuboranu, wytworzonego z wodorku sodowoborowego i trójfluorku borowoeterowego. Nadmiar dwuboranu rozkłada się wodą lodowatą, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4 ml 15% wodorotlenku sodowego i chłodząc lodem oraz mieszając wkrapla się w ciągu 30 minut 3 ml 30% nadtlenu wodoru. Po upływie 1 godziny rozcieńcza się eterem, wyciąg eterowy przemywa się do odczynu obojętnego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym otrzymuje się 0,6 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onu o temperaturze topnienia 131–134°C.

Przykład VIII. 2,3 g 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β , 17 α , 20-triol-3,20-dwuocetanu, otrzymanego przez redukcję 6 α , 16 α -dwumetylo-17 α -acetoksyprogesteronu za pomocą wodorku litowoglinowego i następujące po tym acetylowanie, poddaje się sublimacji w temperaturze 180°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg oraz z 40 g pyłu cynkowego. Produkt sublimacji ogrzewa się do wrzenia z 200 ml eteru i odsącza. Przesącz zagęszcza się i wraz z 100 ml 5% roztworu wodorotlenku potasowego w metanolu ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości i traktuje około 100 ml wody. Otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, wyciągi zagęszcza, otrzymując 6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 131–134°C.

W analogiczny sposób z 6 β , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β , 17 α -20-triol-3,20-dwuocetanu otrzymuje się 6 β , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on o temperaturze topnienia 176–177°C.

Przykład IX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, przez reakcję odpowiednich 6-podstawionych 16-metyloprogesteronów z wodorkiem trój-III-rzęd.-butoksy-litowoglinowym otrzymuje się 6 α , 16 β -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β , 16 β -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -fluoro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -chloro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -chloro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -bromo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -bromo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -bromo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -bromo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -trójfluorometylo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 α -trójfluorometylo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -trójfluorometylo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6 β -trójfluorometylo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 6,16 β -dwumetylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-fluoro-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, o temperaturze topnienia 171–173°C, 6-fluoro-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-chloro-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-bromo-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-bromo-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-trójfluorometylo-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 6-trójfluorometylo-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α , 16 β -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β , 16 α -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 4 α -metyleno-6 β , 16 β -dwumetylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -fluoro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -fluoro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -fluoro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -chloro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -chloro-16 α -metylo-4-pregnen-

3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -chloro-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6- α -bromo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6- α -bromo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -bromo-16 α -metylo-4-pregnen - 3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -bromo-16 β -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -trójfluorometylo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 α -trójfluorometylo-16 β -metylo-4 - pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -trójfluorometylo-16 α -metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6 β -trójfluorometylo-16- β -metylo-4 - pregnen-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6, 16 α -dwumetylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6, 16 β -dwumetylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-fluoro-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β - ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-fluoro-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-chloro-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-chloro-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β - ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-bromo-16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-bromo-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on, 1 α , 2 α -metyleno-6-trójfluorometylo - 16 α -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on oraz 1 α , 2 α -metyleno-6-trójfluorometylo-16 β -metylo-4,6-pregnadien-3 β -ol-20-on.

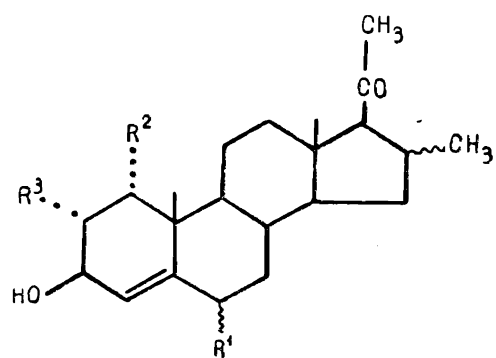
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 16-metylo-4-pregnen-3 β -ol-20-onów o ogólnym wzorze 1, w którym

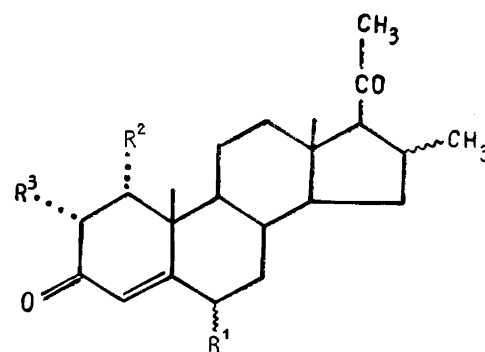
R¹ oznacza fluor, chlor, brom, grupę CH₃, każdy z symboli R² oraz R³ oznacza atom wodoru lub oba te symbole razem oznaczają grupę —CH₂— przy czym w pozycji 6 (7) może ewentualnie występować dodatkowe wiązanie podwójne, **znamienny** 5 **tym**, że w związku o wzorze 1, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie i w którym grupa 20-ketonowa jest funkcjonalnie przeniesiona w grupę semikarbazonową, ketalową, tioketalową, hemitioketalową, tienoloeterową, cyjanohydrynową, oksymową, fenylohydrazonową lub grupę Girarda, tę przemienioną grupę przeprowadza się w znany sposób, zwłaszcza na drodze solwolizy, w grupę 20-ketonową, lub pochodną progesteronu o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R² oraz R³ mają 10 wyżej podane znaczenie i w którym w pozycji 6 (7) może być ewentualnie dodatkowe wiązanie podwójne, poddaje się w obojętnym rozpuszczalniku reakcji z wodorkiem trój-III-rzęd.-butoksyli-20-20-glinowym albo z dwuboranem lub traktuje wodorkiem sodowoborowym w pirydynie, metanolu albo w bezwodnym propanolu lub też 3 β , 20-dwuacyloksy-17 α -hydroksy-4-pregnen o ogólnym wzorze 3, 15 w którym Ac oznacza grupę alkanoilową o 1—6 atomach węgla, a R¹, R² oraz R³ mają wyżej podane znaczenie i w którym w pozycji 6 (7) może ewentualnie znajdować się dodatkowe wiązanie podwójne, traktuje się cynkiem i otrzymany produkt 25 hydrolizuje następnie mocną zasadą lub mocnym kwasem.

ERRATA

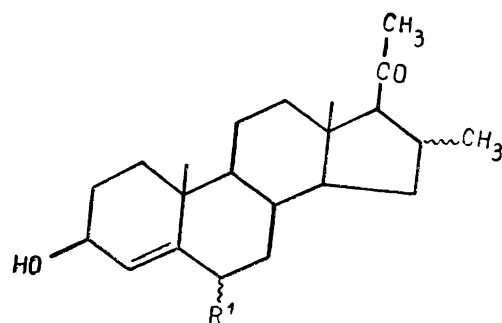
łam 12, wiersz 1 — po słowach: grupę CH₃, powinno być: lub grupę CF₃



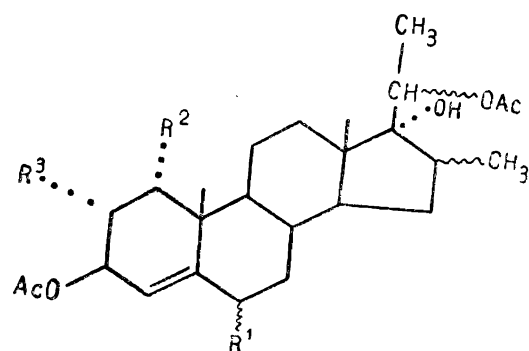
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 1a



Wzór 3