

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59104

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.XI.1966 (P 117 495)

Pierwszeństwo: 11.XII.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 15.III.1970

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c 111/64

UKD

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin (Wedding)

Sposób wytwarzania nowych D-homosterydów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania D-homosterydów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 , każdy z osobna, oznacza wodór, lub też razem oznaczają grupę metylenową, X oznacza wodór, niższą grupę alkilową, fluor lub chlor, zaś ugrupowanie A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 5 lub o wzorze 6, w których R_3 i R_4 oznaczają wodór lub grupę acylową.

Sposób według wynalazku opiera się na znanej reakcji otrzymywania D-homosterydów na drodze katalitycznego przekształcenia 17-hydroksy-20-ketosterydów.

W sposobie według wynalazku związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się przegrupowaniu w obecności katalizatorów, przy czym o ile A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 6 wtedy stosuje się katalizator zasadowy o ile zaś A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 5 wówczas stosuje się katalizator o charakterze kwaśnym. Po przegrupowaniu w produkcie w zależności od ostatecznie pożądanej postaci podstawnika R_3 względnie podstawnika R_4 , bądź estryfikuje się wolne grupy hydroksylowe w produkcie pierwotnym, bądź po zestryfikowaniu — poddaje je hydrolizie i ewentualnie ponownie estryfikuje.

Jako grupy acylowe (podstawniki R_3 i R_4) wchodzi w rachubę reszty kwasów jedno- i dwukarboksylowych nasyconych i nienasyconych, alifa-

2

tycznych i aromatycznych, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, niepodstawionych i podstawionych atomami chlorowca, grupą aminową, wodorotlenową lub keto jak na przykład reszta kwasu octowego, propionowego, masłowego, walerianowego, kapronowego, enantowego, undecylowego, benzoesowego, jedno- i dwuchlorooctowego, nikotynowego, a także również reszty kwasów nieorganicznych, jak na przykład siarkowego i fosforowego.

Jak wynika z powyższego w zależności od zasadowego względnie kwasowego charakteru katalizatora dochodzi się do D-homosterydów różniących się pozycją grupy ketonowej i orientacją przestrzenną grupy hydroksylowej w pierścieniu D-homo. Przy stosowaniu katalizatora zasadowego uzyskuje się produkt o wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie. W przypadku przegrupowania w obecności katalizatora o charakterze kwaśnym uzyskuje się produkt o wzorze 4, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

Przegrupowanie ketosterydu polegające na powiększeniu pierścienia D z utworzeniem D-homo-17-ketonu zachodzi najkorzystniej pod wpływem takich katalizatorów zasadowych jak wodorotlenek metali ziem alkalicznych jak np. wodorotlenek magnezowy, wodorotlenek wapniowy, wodorotlenek strontowy, wodorotlenek barowy lub też zasadowy tlenek glinowy.

Podczas reakcji katalizowanej zasadowym tlenkiem glinowym steroid wyjściowy, najlepiej w niepolarnym rozpuszczalniku takim jak na przykład benzen, poddaje się przez dłuższy czas działaniu tlenku glinu, a następnie powstały D-homosteryd wymywa się polarnym rozpuszczalnikiem, takim jak metanol.

Przegrupowanie wywoływane działaniem wodorotlenków metali ziem alkalicznych przeprowadza się na przykład w zawiesinach alkoholowych, najkorzystniej w metanolu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Również wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład wodorotlenek litowy, wodorotlenek potasowy lub wodorotlenek sodowy znajdują zastosowanie jako katalizatory zasadowe. Jednak w przypadku, gdy przegrupowaniu do D-homosterydu poddaje się chlorowcową pochodną hydroksyketonu steroidowego wówczas stosowanie wodorotlenków metali alkalicznych jest mniej korzystne.

Przegrupowanie za pomocą kwaśnych katalizatorów prowadzące do otrzymania 17 α -ketonów steroidów zachodzi pod wpływem kwasów Lewisa, takich jak kompleks eterowy trójfluorku boru lub alkoksylany glinu, w szczególności III-rzęd.-butoksylan glinu. Stosując jako katalizatory alkoksylany glinowe, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się najkorzystniej w takim rozpuszczalniku jak benzen, toluen lub ksylen, przy czym dochodzi się do związków steroidu 17-hydroksylowych. Przegrupowanie katalizowane trójfluorkiem boru przeprowadza się szczególnie korzystnie w środowisku kwasu octowego, w obecności bezwodnika octowego. Przegrupowanie za pomocą kompleksu eterowego trójfluorku boru prowadzi się również, między innymi, w takich rozpuszczalnikach jak: benzen, toluen, czterohydrofuran i dioksan.

D-homosterydy otrzymane sposobem według wynalazku, a w szczególności 17-ketosterydy otrzymane na drodze przegrupowania alkalicznego, odznaczają się silną aktywnością antyandrogeną. Aktywność antyandrogeną sprawdza się na przykład za pomocą testu grzebieńca kurczęcia, używając jednodniowych kurcząt rodzaju męskiego. Zwierzęta otrzymują przez siedem dni, codziennie, po 0,1 mg propionianu testosteronu wraz z odpowiednią dawką substancji badanej, domięśniowo lub doustnie. Ósmego dnia zwierzęta zabija się i określa się ciężar ciała oraz ciężar grzebieńca.

Stopień aktywności androgennej określa się przez stosunek ciężaru grzebieńca w miligramach do ciężaru ciała w gramach.

U zwierząt kontrolnych stosunek ten jest mały (0,33), zaś u zwierząt którym podawano tylko propionian testosteronu — wysoki (1,13). Im mniejszy jest stosunek przy równomiernym podawaniu propionianu testosteronu i środka antyandrogennego, tym silniejsza jest aktywność antyandrogena tego środka.

W poniższych tablicach porównano przykładowo działanie antyandrogenne produktu według wynalazku (IV), znanych antyandrogenów (I i II), oraz czynnego już produktu wyjściowego (III).

Tablica 1

Substancja (7 dni domięśniowo)	Dawka (mg/ zwierzę/dzień) substancji badanej	Stosunek ciężar grzebieńca w mg/ciężar ciała w gramach
Zwierzęta kontrolne	0	0,33
0,1 mg propionianu testosteronu (TP)	0	1,13
I Δ^1 -testolakton + 0,1 mg TP	10,0 3,0	0,92 1,00
II Progesteron + 0,1 mg TP	10,0 3,0 1,0	0,48 0,77 0,98
III 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien- - Δ 4,6-ol-17 α -dion — 3,20 + 0,1 mg TP	3,0 1,0 0,3	0,76 0,87 0,98
IV 6-chloro-17 α α -metylo-1,2 α -metyleno- -D-homoandrosta- dien- Δ 4,6-ol-17 $\alpha\beta$ - -dion-3,17 + 0,1 mg TP	1,0 0,3 0,1	0,30 0,51 0,79

Tablica 2

Substancja (7 dni, doustnie)	Dawka (mg/ zwierzę/dzień) substancji badanej	Stosunek ciężar grzebieńca w mg/ciężar ciała w gramach
II Progesteron + 0,1 mg TP	10,0 3,0	0,98 1,29
III 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien Δ 4,6- -ol-17 α -dion — 3,20 + 0,1 mg TP	10,0 3,0	0,78 1,26
IV 6-chloro-17 α α -metylo-1,2 α -metyleno-D- -homoandrosta- dien- Δ 4,6-ol-17 α β -dion- — 3,17 + 0,1 mg TP	3,0 1,0 0,3 0,1	0,38 0,51 0,61 0,73

W literaturze nie opisywano dotąd D-homosterydów o działaniu antyandrogenym. Jak wynika z tablic przegrupowanie łańcucha bocznego przy węglu C₁₇ związku (III) w odpowiedni układ D-homo związku (IV) powoduje 30—100-krotne podniesienie aktywności.

Na zasadzie antagonizmu w stosunku do testosteronu związki otrzymane sposobem według wynalazku można zasadniczo stosować we wszystkich chorobach wywołanych nadprodukcją androgenów lub co najmniej zależnych od androgenów. Należą do nich na przykład trądzik pospolity młodzieńczy, hirsutyzm, określone postaci raka prostaty i przerost prostaty.

W stosowaniu klinicznym substancje otrzymane sposobem według wynalazku mogą być podawane podskórnie, domięśniowo lub doustnie.

Przygotowanie leków odbywa się w znany sposób. Do substancji czynnej dodaje się znane w farmacji dodatki, substancje nośnikowe, substancje korygujące smak itp. Do podawania parenteralnego nadają się w szczególności roztwory olejowe, na przykład w oleju sezamowym lub rycynowym. W razie potrzeby dla polepszenia rozpuszczalności dodaje się do roztworów olejowych środki rozcieńczające względnie rozpuszczalniki pośrednie, jak na przykład benzoesan benzylu lub alkohol benzylowy. Środki otrzymane sposobem według wynalazku nadają się szczególnie do podawania doustnego, zwłaszcza w formie tabletek, drażetek, kapsulek, pigulek, zawiesin lub roztworów.

Przykład I. 5,0 g 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w benzenie zaadsorbowano na 50-krotnej ilości zasadowego tlenku glinu z dodatkiem 1% wody. Po 24 godzinach produkt wyeluowano metanolem i odparowano do sucha pod próżnią. Pozostałość przekrystalizowano z metanolu z dodatkiem chlorku metylenu. Uzyskano 1,2 g 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 o temperaturze topnienia 265–268,5°C (z rozkładem).

UV : ϵ_{283} = 17.400.

300 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 mieszano przez 17 godzin w temperaturze pokojowej z 6 ml kwasu octowego, 3 ml bezwodnika octowego i 150 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Następnie dolano wodę z lodem i z pirydyną, powstały osad odsączono, przemyto do reakcji obojętnej i wysuszono. Po przekrystalizowaniu z metanolu uzyskano 210 mg 17 α -acetoksy-6-chloro-1,2 α -metyleno-17 α -D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17 o punkcie topnienia 273–274°C.

UV : ϵ_{282} = 17.400.

400 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w 8 ml kwasu propionowego mieszano przez 20 godzin w temperaturze pokojowej z 4 ml bezwodnika propionowego i z 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Następnie wprowadzono wodę z lodem i pirydyną, odsączono powstały osad, rozpuszczono go w chlorku metylenu i roztwór przemyto roztworem kwaśnego węglanu sodowego, a następnie wodą i wysuszono nad siarczanem sodowym. Pozostałość po odparowaniu do sucha przekrystalizowano z eteru izopropylowego. Uzyskano 320 mg 17 α -propionoksy-6-chloro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17 o temperaturze topnienia 212–213,5°C.

UV : ϵ_{282} = 17.100.

Przykład II. 3,0 g 6-fluoro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 poddano zaadsorbowaniu na zasadowym tlenku glinu i dalszej przeróbce jak w przykładzie I. Uzyskano 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17.

UV : ϵ_{280} = 19.000.

350 mg 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w 7 ml kwasu octowego zadano jak w przykładzie VI, 3,5 ml bezwodnika octowego i 175 mg kwasu p-toluenosulfonowego i przerabiono dalej. Uzyskano 17 α -acetoksy-6-fluoro-1,2-metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dion-3,17.

UV : ϵ_{280} = 18.900.

400 mg 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej z 4 ml bezwodnika kapronowego i z 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Po wytrąceniu wodą z lodem osad odsączono pod próżnią, rozpuszczono w chlorku metylenu, po czym przemyto go roztworem kwaśnego węglanu sodu, a następnie wodą, wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią. Uzyskano 17 α -kapronian 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w postaci oleju.

UV : ϵ_{280} = 18.600.

Przykład III. 2,5 g 6-chloropregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 poddano zaadsorbowaniu na zasadowym tlenku glinu i przerabiano dalej jak w przykładzie I. Uzyskano 6-chloro-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dion-3,17..

UV : ϵ_{281} = 21.500.

400 mg 6-chloro-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w 8 ml kwasu octowego zadano 4 ml bezwodnika octowego i 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego i przerabiano dalej jak w przykładzie I. Uzyskano 17 α -acetoksy-6-chloro-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dion-3,17.

UV : ϵ_{281} = 21.600.

Przykład IV. 4,0 g 1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 poddano zaadsorbowaniu na zasadowym tlenku glinu i przerabiano jak w przykładzie I.

Uzyskano 850 mg 1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17, o punkcie topnienia 263,5–268°C.

UV : ϵ_{283} = 21.500.

300 mg 1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w 6 ml kwasu octowego zadano 3 ml bezwodnika octowego i 150 mg kwasu p-toluenosulfonowego i przerabiano dalej jak w przykładzie I. Uzyskano 17 α -acetoksy-1,2 α -metyleno-17 α -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17.

UV : ϵ_{283} = 21.600.

Przykład V. 4,0 g 6-metylopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 zaadsorbowano na zasadowym tlenku glinu i przerabiano dalej jak w przykładzie I. Uzyskano 6,17 α -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17.

UV : ϵ_{290} = 24.000.

500 mg 6,17 α -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17 w 10 ml kwasu octowego zadano 5 ml bezwodnika octowego i 250 mg kwasu

p-toluenosulfonowego i przerabiano dalej jak w przykładzie I.

Uzyskano 17 α β -acetoksy-6,17 $\alpha\alpha$ -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-dion-3,17.

UV: ϵ_{290} = 24.100.

Przykład VI. 1,0 g 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 150 ml metanolu ogrzewano przez 3 godziny mieszając pod chłodnicą zwrotną z 10 g wodorotlenku barowego, po czym odsączono nierozpuszczalny osad, a przesącz odparowano pod próżnią do niewielkiej objętości. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i przemyto wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu do suchości pozostałość przekrystalizowano z metanolu z dodatkiem chlorku metylenu.

Uzyskano 210 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 $\alpha\alpha$ -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 $\alpha\beta$ -dionu-3,17 o temperaturze topnienia 264–267°C.

UV: ϵ_{282} = 17.300.

Przykład VII. 300 mg 6-fluoro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 110 ml metanolu potraktowano 8,0 g wodorotlenku barowego i przerabiano dalej jak opisano w przykładzie VI.

Uzyskano: 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 $\alpha\alpha$ -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 $\alpha\beta$ -dion-3,17.

UV: ϵ_{280} = 18.300.

Przykład VIII. 1,1 g 6-chloropregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 130 ml metanolu zadano 11,0 g wodorotlenku strontowego i przerabiano dalej jak opisano w przykładzie VI.

Uzyskano: 6-chloro-17 $\alpha\alpha$ -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 $\alpha\beta$ -dion-3,17.

UV: ϵ_{281} = 21.300.

Przykład IX. 500 mg 1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 700 ml metanolu zadano 5 g wodorotlenku barowego i przerabiano dalej tak jak opisano w przykładzie VI.

Uzyskano: 110 mg 1,2 α -metyleno-17 $\alpha\alpha$ -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 $\alpha\beta$ -dionu-3,17 o temperaturze topnienia 265–268°C.

UV: ϵ_{283} = 21.700

Przykład X. 600 mg 6-metylopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 90 ml metanolu zadano 6,0 g wodorotlenku strontowego i przerabiano dalej tak jak opisano w przykładzie VI.

Uzyskano: 6,17 α α -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 $\alpha\beta$ -dion-3,17.

UV: ϵ_{240} = 16.100.

Przykład XI. 2 g 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 ogrzewano przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w 400 ml toluenu z 2 g III rzęd. butoksylanu glinu. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono lodem i dodano tak dużo 5% kwasu chlorowco-wodorowego aż rozpuścił się wytrącony wodorotlenek glinowy. Oddzielono fazę organiczną, przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano. Pozostałość rozdzielono chromatograficznie na kolumnie z tlenkiem glinu i przekrystalizowano z metanolu.

Uzyskano: 0,75 g 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a, o temperaturze topnienia 230–231°C.

Przykład XII. 200 mg 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 pozostawiono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej w 40 ml suchego benzenu z dodatkiem 0,4 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru. Mieszaninę reakcyjną rozłożono wodą z lodem, fazę organiczną wyekstrahowano chlorkiem metylenu, przemyto, wysuszono i odparowano. Po przekrystalizowaniu z metanolu uzyskano:

170 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-ol-17 α -dionu-3,17a o temperaturze topnienia 230–231°C.

Przykład XIII. W sposób podobny jak w przykładzie XII, działając 0,4 mg kompleksu eterowego trójfluorku boru w 40 ml dioksanu uzyskano z 200 mg 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 175 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a.

Przykład XIV. 4 g 6-chloro-1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 pozostawiono na 3 dni w temperaturze pokojowej w 200 ml kwasu octowego z 4 ml bezwodnika octowego i 4 ml kompleksu trójfluorku boru. Następnie dodano wody z lodem, odsączono pod próżnią wytrącony osad, przemyto go wodą i wysuszono chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu roztworu nad siarczanem sodowym, odparowaniu do suchości i przekrystalizowaniu pozostałości z metanolu uzyskano:

3,9 g 17 α -acetoksy-6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a o temperaturze topnienia 262,5–263°C.

UV: ϵ_{281} = 17.600.

1,8 g 17 α -acetoksy-6-chloro-1,2 α -metoksy-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej z 350 ml metanolu i z 28,8 ml 1n- lugu sodowego. Po zobojętnieniu kwasem octowym, mieszaninę reakcyjną zagęszczono pod próżnią do niewielkiej objętości. Pozostałość rozcieńczono wodą, wytrącony osad odsączono pod próżnią, przemyto wodą i rozpuszczono w chlorku metylenu. Po wysuszeniu roztworu nad siarczanem sodowym, odparowaniu do sucha i przekrystalizowaniu pozostałości z metanolu, uzyskano:

1,2 g 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a o temperaturze topnienia 230–231°C.

UV: ϵ_{281} = 17.500

400 mg 6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a pozostawiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej z 8 ml kwasu propionowego, 4 ml bezwodnika propionowego i 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Po wytrąceniu wodą z lodem osad odsączono pod próżnią, rozpuszczono w chlorku metylenu, roztwór przemyto roztworem kwaśnego węglanu sodowego a następnie wodą i wysuszono nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu roztworu do sucha i przekrystalizowaniu pozostałości z eteru izopropylowego uzyskano:

310 mg 17 α -propionoksy-6-chloro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a o temperaturze topnienia 165–165,5°C.

UV : ϵ_{281} = 17.100.

Przykład XV. 3,0 g 6-fluoro-1,2 α -metyleno-pregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 150 ml kwasu octowego z 3 ml bezwodnika octowego zadano 3 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru i przerabiano dalej tak jak opisano w przykładzie XIV.

Po przekrystalizowaniu z metanolu uzyskano 2,9 g 17 α -acetoksy-6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a o temperaturze topnienia 219,5–220,5°C.

UV : ϵ_{280} = 18.800.

1,5 g 17 α -acetoksy-6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a w 200 ml metanolu zadano 24 ml 1n- ługu sodowego i przerabiano dalej tak jak opisano w przykładzie XIV. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu uzyskano:

1,2 g 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a o temperaturze topnienia 205–206°C.

UV : ϵ_{280} = 19.200.

500 mg 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a mieszano przez 4 dni w 37°C z 5 ml bezwodnika kapronowego i 250 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Następnie przeprowadzono destylację z parą wodną i fazę wodną wyekstrahowano chlorkiem metylenu a ekstrakt wysuszono nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu do suchości i oczyszczeniu przez chromatografię na żelu krzemionkowym, uzyskano 450 mg 17 α -kapronianu 6-fluoro-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a w postaci oleju.

UV : ϵ_{280} = 18.500.

Przykład XVI. 4 g 6-chloropregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 200 ml kwasu octowego z 4 ml bezwodnika octowego zadano 4 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru i przerabiano dalej tak jak w przykładzie XIV.

Po przekrystalizowaniu z eterem izopropylowym uzyskano 3,1 g 17 α -acetoksy-6-chloro-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a o temperaturze topnienia 160–161,5°C.

UV : ϵ_{284} = 21.900.

1,7 g 17 α -acetoksy-6-chloro-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a w 300 ml metanolu zadano 29 ml 1n- ługu sodowego i przerabiano dalej tak jak opisano w przykładzie XIV.

Uzyskano: 1,2 g 6-chloro-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a o temperaturze topnienia 226,5–227°C.

UV : ϵ_{284} = 21.900.

Przykład XVII. 3,5 g 1,2 α -metylenopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 175 ml kwasu octowego z 3,5 ml bezwodnika octowego zadano 3,5 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru i przerabiano dalej tak jak w przykładzie XIV. Po przekrystalizowaniu z metanolu uzyskano:

3,1 g 17 α -acetoksy-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a o temperaturze topnienia 212,5–213,5°C.

UV : ϵ_{281} = 21.500.

1,5 g 17 α -acetoksy-1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a w 200 ml metanolu zadano 24 ml 1n- ługu sodowego i przerabiano dalej podobnie jak w przykładzie XIV. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu uzyskano 970 mg 1,2 α -metyleno-17 β -metylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,17a o temperaturze topnienia 191–192°C.

UV : ϵ_{281} = 21.700.

Przykład XVIII. 2 g 6-metylopregnadien-4,6-ol-17 α -dionu-3,20 w 100 ml kwasu octowego z 2 ml bezwodnika octowego zadano 2 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru i przerabiano dalej tak jak w przykładzie XIV. Po przekrystalizowaniu uzyskano 17 α -acetoksy-6,17 β -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-dion-3,17a.

UV : ϵ_{290} = 24.400.

500 mg 17 α -acetoksy-6,17 β -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-dionu-3,17a w 60 ml metanolu zadano 8 ml 1n- ługu sodowego i przerabiano dalej tak jak w przykładzie XIV.

Po przekrystalizowaniu uzyskano: 6,17 β -dwumetylo-D-homoandrostadien-4,6-ol-17 α -dion-3,17a.

UV : ϵ_{290} = 24.200.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania D-homosterydów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂, każdy z osobna oznacza wodór lub też razem oznaczają grupę metylenową, X oznacza wodór, niższą grupę alkilową, fluor lub chlor, zaś ugrupowanie A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 5 lub o wzorze 6, w których R₃ i R₄ oznaczają wodór lub grupę acyloową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznemu przegrupowaniu, przy czym o ile A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 6 stosuje się katalizator zasadowy, o ile zaś A—B oznacza ugrupowanie o wzorze 5 stosuje się katalizator o charakterze kwaśnym, a następnie w zależności od ostatecznie pożądanej postaci podstawnika R₃ i/lub R₄ wolne grupy hydroksylowe w produkcie pierwotnym poddaje się estryfikacji, bądź zestryfikowane poddaje się hydrolizie i w razie potrzeby ponownie estryfikuje.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator zasadowy stosuje się zasadowy tlenek glinu.

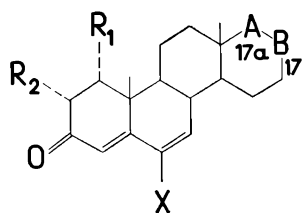
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator zasadowy stosuje się wodorotlenek barowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator zasadowy stosuje się wodorotlenek strontowy.

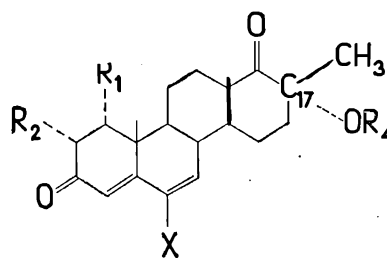
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator kwaśny stosuje się kwas Lewisa.

6. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się III rząd. — butoksylian glinu.

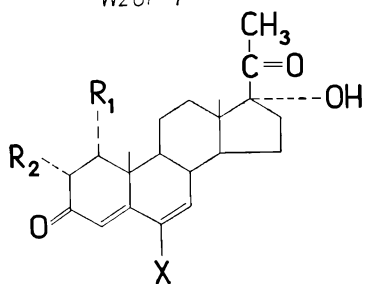
7. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się kompleks eterowy trójfluorku boru.



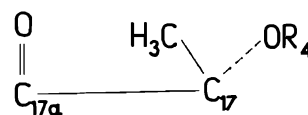
Wzór 1



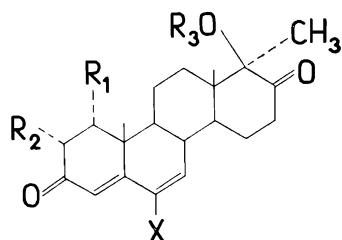
Wzór 4



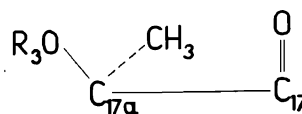
Wzór 2



Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6