



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.12.72 (P. 159 931)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.74

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1977

MKP C07c 173/06

Int. Cl.²
C07J 1/00

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

**Sposób wytwarzania nowego kwasu 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-
-metylenoandrogen-4-ylo-17 α -propionowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrogen-4-ylo-17 α -propionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, X oznacza atom wodoru lub fluoru, Y oznacza dwa atomy wodoru, lub atom wodoru i grupę β -hydroksylową lub grupę ketonową, Z oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, a linia przerywana między atomami węgla 1 i 2 pierścienia A wskazuje ewentualną obecność podwójnego wiązania.

Sposób według wynalazku polega na tym, że steroidowy lakton 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dionu 3,21 o wzorze ogólnym 2, w którym R, X, Y i linia przerywana między atomami węgla 1 i 2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkalicznym środkiem hydrolizującym, przy czym następuje hydroliza laktonu steroidowego z wytworzeniem 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrogen-4-ylo-17 α -propionianu o wzorze ogólnym 3, w którym M oznacza kation metalu alkalicznego, a pozostałe symbole mają znaczenia jak we wzorze 2, po czym produkt hydrolizy alkalicznej ewentualnie zakwasza się, przy czym powstają odpowiednie pochodne wolnego kwasu propionowego.

Szczególnie korzystne produkty uzyskuje się stosując następujące wyjściowe:

— lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21 przy czym otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrogen-4-

2

-ylo-17 α -propionowy, ewentualnie w postaci soli,

- lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21, oraz wodorotlenek metalu alkalicznego przy czym otrzymuje się odpowiedni 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrogen-4-ylo-17 α -propionian metalu alkalicznego, a po zakwaszeniu odpowiedni wolny kwas
- lakton steroidowy 6 β , 7 β -metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21 oraz wodorotlenek sodowy w wodnym etanolu przy czym otrzymuje się 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β , 7 β -metylenoandrogen-4-ylo-17 α -propionian sodowy, a po zakwaszeniu odpowiedni wolny kwas
- lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, przy czym otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrosta-dien-1,4-ylo-17 α -propionowy lub jego sól,
- lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21 oraz wodorotlenek metalu alkalicznego przy czym otrzymuje się 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrosta-dien-1,4-ylo-17 α -propionian metalu alkalicznego, a po zakwaszeniu odpowiedni wolny kwas
- lakton steroidowy 6 β , 7 β -metyleno-20-spiroksa-dien-1,4-dion-3,21, oraz wodorotlenek sodowy w wodnym etanolu, przy czym otrzymuje się 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β , 7 β -metylenoandrosta-dien-1,4-ylo-17 α -propionian sodowy, a po zakwaszeniu odpowiedni wolny kwas,

- 6 β , 7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21 oraz wodorotlenek potasowy w wodnym etanolu, przy czym otrzymuje się sól potasową kwasu 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β , 7 β -metylenoandrostadien-1,4-ylo-17 α -propionowego,
- lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21, przy czym otrzymuje się kwas 3'-/3,11-dwuketo-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17 α -propionowy.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku są silnymi inhibitorami aldosteronowymi. Blokują one zatrzymujące sól działanie aldosteronu i innych zatrzymujących sole steroidów i są dlatego użyteczne w łagodzeniu takich chorób, jak przewlekła niewydolność krążenia prawokomorowa, nerczyca i marskość nerek, przy których wzrasta wydzielanie aldosteronu.

Reakcja steroidowego laktonu 6,7-metyleno-20-spiroksen- lub 15-nor-spiroksen-/4-dionu-3,21 z alkalizującym czynnikiem hydrolizującym wykonywana jest korzystnie przez rozpuszczanie steroidu w alkoholu, takim jak etanol, metanol itp. i ogrzewanie roztworu z wymienionym wodnym alkalizującym czynnikiem hydrolizującym, jak na przykład wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkaliznego, takim jak wodny roztwór wodorotlenku sodowego, wodny roztwór wodorotlenku potasowego i podobne. Następnie odparowuje się z mieszaniny hydrolitycznej alkohol, pozostały roztwór wodny akstrahuje przy użyciu rozpuszczalnika organicznego niemieszanego z wodą, takiego jak chloroform i wodny roztwór suszy przez wymrażanie, uzyskując zhydrolizowany lakton, to jest sól odpowiedniego kwasu 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6,7-metylenoandrosten-/lub 19-nor-androsten-/4-ylo-17 α -propionowego, z prawie ilościową wydajnością.

Laktony steroidowe stosowane jako substancje wyjściowe wytwarza się przez poddanie reakcji metylidu dwumetylooksosulfoniowego z 20-spiroksadienem-4,6 podstawionym tlenem w pozycji 3, jak na przykład z 20-spiroksadien-4,6-onem-3, 19-nor-20-spiroksadien-4,6-onem-3; 20-spiroksadien-4,6-dionem-3,21 i 19-nor-20-spiroksadien-4,6-dionem-3,21; 20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onem-3; 9 α -fluoro-20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onem-3, 20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -dionem-3,21 i 9 α -fluoro-20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -dionem-3,21, z utworzeniem w ten sposób odpowiedniej pochodnej 6,7-metylenowej.

Reakcję prowadzi się korzystnie przez połączenie w atmosferze azotu zawiesiny w oleju mineralnym wodorku sodowego i jodku trójmetylosulfoksoniowego i powolne dodawanie do niej suchego dwumetylosulfotlenku, przy czym zachodzi reakcja z utworzeniem metylidu dwumetylooksosulfoniowego. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się następnie pewną ilość 20-spiroksadienu-4,6 podstawionego tlenem w pozycji 3, tak aby stosunek molowy metylidu dwumetylooksosulfoniowego do steroidu był w zakresie od około 1:1 do 5:1, zaleca się stosowanie stosunku molowego około 1:1, przy czym wyjściowym steroidem 20-spiroksadienem-4,6 podstawionym tlenem w pozycji 3 jest 19-nor-20-spiroksadien-4,6-on-3, lub dion-3,21, lub 20-spiroksadien-4,6-dion-3,21. Reakcję prowadzi się w ciągu

około 15 godzin w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej i produkt steroidowy odzyskuje się z mieszaniny reakcyjnej przez dodanie mieszaniny reakcyjnej do mieszaniny wody z lodem, ekstrahowanie produktu steroidowego rozpuszczalnikiem organicznym niemieszanym z wodą, takim jak eter, odparowanie rozpuszczalnika organicznego i oczyszczenie pozostałej substancji metodą chromatograficzną na tlenku glinu. W ten sposób otrzymuje się odpowiedni produkt 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 podstawiony tlenem w pozycji 3, taki jak 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-on-3; 6,7-metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-on-3; 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21; 6,7-metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-dion-3,21; 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3; 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3; 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21; 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 i podobne.

Reakcję związku 6,7-metyleno-20-spiroksenu-4-podstawionego tlenem w pozycji 3 z 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinonem można wykonać przez ogrzewanie obu reagentów w rozpuszczalniku organicznym, takim jak dioksan, korzystnie w warunkach bezwodnych i w atmosferze azotu. Przy użyciu dioksanu jako rozpuszczalnika do wykonania reakcji, reakcję wykonuje się zwykle przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze wrzenia w ciągu około 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę rozcieńcza się następnie niemieszanym z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak octan etylu; roztwór organiczny przemycia się rozcieńczonym wodnym roztworem ługu a następnie wodą, suszy i odparowuje do sucha; pozostałą substancję oczyszcza się korzystnie metodą chromatografii przy użyciu kolumny z silikażelem, wytwarzając odpowiedni produkt 6,7-metyleno-20-spiroksen-4- podstawiony tlenem w pozycji 3, taki jak 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-on-3, 6,7-metyleno-19-nor-20-spiroksadien-1,4-on-3, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, 6,7-metyleno-19-nor-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -on-3, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -n-3, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dien-3,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dien-3,21, i tym podobne.

Jeśli zgodnie z opisanym wyżej sposobem postępowania wytworzy się steroid 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 /lub dien-1,4/-on-3- zawierający podstawnik hydroksylowy w pozycji 11 β , to związek ten można zamienić na odpowiedni keton-11 przez poddanie reakcji z czynnikiem utleniającym, takim jak związek kompleksowy trójtlenku chromu z pirydyną; reakcję wykonuje się zwykle przez dodanie pirydynowego roztworu związku steroidowego z grupą hydroksylową w pozycji 11 β do związku kompleksowego utworzonego przez dodawanie trójtlenku chromu do nadmiaru pirydyny i kontynuowanie reakcji utleniania w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej w ciągu około 15 godzin. Produkt steroidowy zawierający grupę ketonową w pozycji 11 odzyskuje się korzystnie z mieszaniny reakcyjnej przez wylanie jej do wody, ekstrahowanie wodnej mieszaniny rozpuszczalnikiem organicznym

nym niemieszalnym z wodą, takim jak eter, octan etylu i tym podobne; następnie warstwę rozpuszczalnika organicznego przemywa się rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu, następnie wodą, suszy i odparowuje do sucha; pozostałą substancję oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalnika organicznego, takiego jak eter naftowy, używając odpowiedni steroid 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 /lub dien-1,4/-dion-3,11, taki jak 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,11, 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-trion-3,11,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-dion-3,11, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-trion 3,11,21, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21 i tym podobne.

Jeśli zgodnie ze sposobami postępowania podanymi powyżej wytworzy się steroid 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 /lub dien-1,4/-on-3, który zawiera jedynie wodór przy C-21, taki jak 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-on-3, 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,11 i tym podobne, to można go zamienić na odpowiedni keton-21 przez poddanie reakcji ze środkiem utleniającym, takim jak chromian III rz-butylu. Chromian III. rz.-butylu wytwarza się przez poddanie reakcji trójtlenku chromu z butanolem w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Reakcję utleniania wykonuje się przez dodanie bezwodnego roztworu chromianu III. rz.-butylu w czterochlorku węgla, zawierającego bezwodnik octowy i kwas octowy do chloroformowego roztworu 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 /lub dien-1,4/-onu-3 i ogrzewanie otrzymanej mieszaniny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym w tych warunkach reakcja utleniania z utworzeniem ketonu przy C-21 jest w zasadzie zakończona w ciągu około 5 godzin. Produkt steroidowy zawierający grupę ketonową w pozycji 21 odzyskuje się wygodnie z mieszaniny reakcyjnej przez dodanie środka redukującego, takiego jak wodny roztwór kwasu szczawiowego, w celu zmniejszenia nadmiaru chromianu III-rz.-butylu, następnie ekstrahuje czterochlorkiem węgla, następnie przemywa warstwę organiczną, suszy i odparowuje a pozostałą substancję oczyszcza się korzystnie metodą chromatografii, uzyskując odpowiedni steroid 6,7-metyleno-20-spiroksen-4 /lub dien-1,4/-dion-3,21, taki jak 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21, 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-trion-3,11,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-dion-3,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-trion-3,11,21, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-trion-3,21, 6,7-metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21 i tym podobne.

Szczegóły dotyczące otrzymywania substancji wyjściowych podano w przykładach I—XII.

Przykład I. Do suchej mieszaniny 1,8 g 56,37%-owej zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym (0,04246 mola) i 9,81 g (0,04246 mola + 5% nadmiaru) jodku trójmetylosulfosoniowego, znajdującej się w atmosferze azotu i ochłodzonej do temperatury około 10°C dodaje się powoli 50 ml suchego dwumetylosulfotlenku z taką szybkością,

aby pienienie się nie było zbyt duże. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze około 20°C w ciągu około 2,5 godzin lub do przereagowania wszystkiego wodoru sodowego. Do wytworzonej w ten sposób mieszaniny reakcyjnej metylidu dwumetylosulfosoniowego, utrzymywanej w postaci bezwodnej i pod atmosferą azotu dodaje się szybko mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 3,0 g (0,0947 mola) 20-spiroksadien-4,6-onu-3 w 5 ml dwumetylosulfotlenku. Reakcję kontynuuje się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie mieszaninę reakcyjną dodaje się do około 100 ml mieszaniny wody z lodem. Otrzymaną wodną mieszaninę ekstrahuje się dwa razy porcjami po 100 ml eteru a połączone ekstrakty przemywa trzy razy porcjami po 25 ml wody. Przemyty ekstrakt wodny suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią do sucha. Otrzymaną żółtą piankę w ilości około 3,9 g zawiesza się w eterze naftowym i rozpuszcza przez dodanie benzenu. Otrzymany roztwór chromatografuje się na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu (stosunek 30 części wagowych tlenku glinu na 1 część wagową surowego produktu reakcji) z eterem naftowym. Kolumnę eluuje się mieszaniną eteru z eterem naftowym w stosunku 10 : 90, aż do wymycia oleju mineralnego.

Następnie ilość eteru w rozpuszczalniku eluującym zwiększa się porcjami po 10%, aż do uzyskania mieszaniny eteru z eterem naftowym w stosunku 60 : 40; odparowanie eluatu 60 : 40 daje 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-on-3, który uzyskuje się w postaci oleju. Następnie stosuje się rosnące ilości eteru, aż do 100% eteru, do wymywania kolumny. Odparowanie eluatu uzyskanego przy użyciu 100% eteru daje w zasadzie czysty 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-on-3, w postaci substancji krystalicznej; każdą frakcję z chromatografii szczepi się tą substancją; frakcje, które krystalizują częściowo lub całkowicie, łączy się, uzyskując około 900 mg 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-onu-3. Po przekryształizowaniu z eteru, dwa razy z heksanu a następnie z metanolu uzyskuje się analitycznie czysty 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-on-3, o temperaturze topnienia 153—155°C.

Zgodnie z podanym powyżej sposobem, lecz przy użyciu 20-spiroksadien-4,6-dionu-3,21 jako wyjściowej substancji steroidowej, zamiast 20-spiroksadien-4,6-onu-3, razem z w przybliżeniu równomolową ilością metylidu dwumetylosulfosoniowego, wytworzono 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21 i 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21.

Przykład II. Mieszaninę 309 mg (0,00131 mola) 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinonu, 14,4 ml suchego dioksanu i 309 mg (0,0010 mola) 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-onu-3 ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu około 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono około 15 ml octanu etylu i warstwę octanu etylu oddzielono i przemywano na przemian 1,0 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą aż do uzyskania klarownego roztworu otrzymanego z przemywania wodorotlenkiem sodowym. Przemyty roztwór w octanie etylu suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i od-

parowano, uzyskując około 335 mg czerwonego oleju, który poddawano chromatografii przy użyciu kolumny z silikażelem w stosunku 30:1, z eterem naftowym. Kolumnę eluowano mieszaninami eteru z eterem naftowym, najpierw w stosunku 10:90, następnie 20:80 i w końcu 30:70. Odparowanie eluatu w stosunku 30:70 daje krystaliczną substancję, która po przekrystalizowaniu najpierw z mieszaniny eteru z eterem naftowym, następnie z eteru a następnie z octanu etylu zawierającego małą ilość eteru naftowego daje około 71 mg czystego 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-onu-3. Zgodnie z podanym sposobem, lecz przy użyciu 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-onu-3 jako wyjściowej substancji steroidowej zamiast 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-onu-3, uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-on-3.

Podobnie, przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21, lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21.

Przykład III. Roztwór 400 mg 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 w 4 ml pirydyny dodano do związku kompleksowego utworzonego przez dodanie 400 mg trójtlenku chromu do 4 ml pirydyny, mieszano a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano eterem a następnie dwa razy octanem etylu. Połączone ekstrakty eterowy i octanu etylu przemywano rozcieńczonym wodnym kwasem siarkowym w temperaturze około 0°C a następnie wodą, aż do odczynu obojętnego. Następnie warstwę rozpuszczalnika organicznego súszone, rozpuszczalnik odparowano pod próżnią a pozostałą substancję oczyszczano przez krystalizację z eteru naftowego, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,11.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz przy użyciu 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 jako wyjściowej substancji steroidowej uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-O-spiroksen-4-dion-3,11.

Podobnie, przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dionu-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dionu-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-3,11,21-trion lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-trion-3,11,21. Sole metali alkalicznych, zwłaszcza sole sodu i potasu, powyższych pochodnych kwasu propionowego przekształca się na odpowiednie wolne kwasy za pomocą traktowania ich w temperaturze pokojowej równoważnikową ilością wodnego roztworu kwasu solnego.

Przykład IV. Do suchej mieszaniny 0,4 g 38,37%-owej zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym (0,00947 mola) i 2,18 g (0,00947 mola + 5% nadmiaru) jodku trójmetylosulfoksoniowego, znajdującej się w atmosferze azotu i ochłodzonej do temperatury około 10°C, dodawano powoli 50 ml suchego dwumetylosulfotlenku z taką szybkością, aby pienienie nie było zbyt duże, mieszano w temperaturze około 20°C w ciągu około 2,5 godzin lub do całkowitego przereagowania wodoru sodowe-

go. Do otrzymanej w ten sposób mieszaniny reakcyjnej metylidu dwumetylooksosulfoniowego, znajdującej się w warunkach bezwodnych i w atmosferze azotu, szybko dodano mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 3,0 g (0,00947 mola) 19-nor-20-spiroksadien-4,6-onu-3 w 5 ml dwumetylosulfotlenku.

Reakcję kontynuowano w ciągu nocy w temperaturze pokojowej a następnie mieszaninę reakcyjną dodano do około 100 ml mieszaniny wody z lodem. Otrzymaną mieszaninę wodną ekstrahowano dwa razy porcjami po 100 ml eteru a połączone ekstrakty przemywano trzy razy porcjami po 25 ml wody. Przemyty ekstrakt eterowy suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią do sucha. Otrzymaną żółtą pianę, w ilości około 3,9 g, zawieszono w eterze naftowym i rozpuszczono przez dodanie benzenu. Otrzymany roztwór poddano chromatografii na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu, stosując stosunek 30 części wagowych tlenku glinu na 1 część wagową surowego produktu reakcji, z eterem naftowym. Kolumnę eluowano mieszaniną eteru z eterem naftowym w stosunku 10:90 dla wymycia oleju mineralnego. Następnie ilość eteru w rozpuszczalniku wymywającym zwiększano porcjami po 10% aż do 100%-wego eteru. Z frakcji środkowych uzyskano 6 α ,7 α -metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-on-3 a z ługów macierzystych 6 β ,7 β -metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-on-3.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz przy użyciu 19-nor-20-spiroksadien-4,6-dionu-3,21 jako wyjściowej substancji steroidowej zamiast 19-nor-20-spiroksadien-4,6-onu-3, uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-dion-3,21 i 6 α ,7 α -metyleno-19-nor-20-spiroksen-4-dion-3,21.

Przykład V. Do suchej mieszaniny 1,8 g 56,37%-owej zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym (0,04246 mola) i 9,81 g (0,04246 mola + 5% nadmiaru) jodku trójmetylosulfoksoniowego, znajdującej się w atmosferze azotu i ochłodzonej do temperatury około 10°C dodawano powoli 50 ml suchego dwumetylosulfotlenku z taką szybkością, aby pienienie się nie było zbyt duże. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze około 20°C w ciągu około 2,5 godzin lub do przereagowania wszystkiego wodoru sodowego.

Do utworzonej w ten sposób mieszaniny reakcyjnej metylidu dwumetylooksosulfoniowego, utrzymywanej w postaci bezwodnej i w atmosferze azotu, dodawano szybko mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 3,0 g (0,00947 mola) 9 α -fluoro-20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onu-3 w 5 ml dwumetylosulfotlenku. Reakcję kontynuowano przez noc w temperaturze pokojowej a następnie mieszaninę reakcyjną dodano do około 100 ml mieszaniny wody z lodem. Otrzymaną wodną mieszaninę ekstrahowano dwa razy porcjami po 100 ml eteru i połączone ekstrakty przemywano trzy razy porcjami po 25 ml wody. Przemyty ekstrakt eterowy suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i oparowano pod próżnią do sucha. Otrzymaną żółtą piankę, w ilości około 4 g, zawieszono w eterze naftowym i rozpuszczono przez dodanie benzenu. Otrzymane roztwory poddano chromatografii na kolumnie

wypełnionej tlenkiem glinu, uzyskując 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3 i 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3.

Zgodnie z opisanym powyżej sposobem lecz przy użyciu 9 α -fluoro-20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -dionu-3,21 jako wyjściowej substancji steroidowej, zamiast 9 α -fluoro-20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onu-3, razem z w przybliżeniu równomolową ilością metylidu dwumetylooksosulfoniowego uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 i 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21.

Przykład VI. Do suchej mieszaniny 1,3 g 56,37%-owej zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym (0,0426 mola) i 9,81 g (0,04246 mola + 5% nadmiaru) jodku metylosulfoniowego, znajdującej się w atmosferze azotu i ochłodzonej do temperatury około 10°C dodawano powoli 50 ml suchego dwumetylosulfotlenku z taką szybkością, aby pienienie nie było zbyt duże. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze około 20°C w ciągu około 2,5 godzin lub do przereagowania wodoru sodowego. Do otrzymanej w ten sposób mieszaniny reakcyjnej metylidu dwumetylooksosulfoniowego, utrzymywanej w postaci bezwodnej i w atmosferze azotu, dodawano szybko mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 3,0 g (0,00947 mola) 20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onu-3 w 5 ml dwumetylosulfotlenku. Reakcję kontynuowano przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie mieszaninę reakcyjną dodano do około 100 ml mieszaniny wody z lodem. Otrzymaną mieszaninę wodną ekstrahowano dwoma porcjami po 100 ml eteru a połączone ekstrakty przemywano trzema porcjami po 25 ml wody. Przemyty ekstrakt eterowy suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią do sucha. Otrzymaną żółtą piankę, w ilości około 4 g, zawieszono w eterze naftowym i rozpuszczono przez dodanie benzenu. Otrzymany roztwór podano chromatografii na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu, uzyskując 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3 i 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz stosując 20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -dion-3,21 jako wyjściową substancję steroidową, zamiast 20-spiroksadien-4,6-ol-11 β -onu-3, łącznie z w przybliżeniu równomolową ilością metylidu dwumetylooksosulfoniowego uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 i 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21.

Przykład VII. Mieszaninę 309 mg (0,00131 mola) 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinonu, 14,4 ml suchego dioksanu i 309 mg (0,0010 mola) 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 ogrzewano w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu w ciągu około 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono przy użyciu około 15 ml octanu etylu i oddzielono warstwę octanu etylu a następnie przemywano na przemian 1,0 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą tak długo, aż roztwór z przemywania wodorotlenkiem sodowym stał się klarowny. Przemyty roztwór w octanie etylu suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano, uzyskując około 335 mg

czerwonego oleju, który poddano chromatografii przy użyciu kolumny z silikazalem, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -on-3.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz przy użyciu 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 jako wyjściowej substancji steroidowej zamiast 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -on-3.

Podobnie, przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dionu-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dionu-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21.

Przykład VIII. Mieszaninę 309 mg (0,00131 mola) 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjanobenzochinonu, 14,4 ml suchego dioksanu i 309 mg (0,0010 mola) 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 ogrzewano w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu w ciągu około 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono około 15 ml octanu etylu, oddzielono warstwę octanu etylu i przemywano na przemian 1,0 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą tak długo, aż uzyskano klarowny roztwór. Roztwór octanu etylu suszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano, uzyskując około 335 mg czerwonego oleju, który poddano chromatografii przy użyciu kolumny napełnionej silikazalem, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -on-3.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz stosując 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3 jako wyjściową substancję steroidową zamiast 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -on-3.

Podobnie, stosując jako wyjściową substancję steroidową 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21.

Przykład IX. Roztwór 400 mg 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -onu-3 w 4 ml pirydyny dodawano do związku kompleksowego, utworzonego przez dodanie 400 mg trójtlenku chromu do 4 ml pirydyny, mieszano a następnie pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody i wodną mieszaninę ekstrahowano eterem a następnie dwa razy octanem etylu. Połączone ekstrakty eterowy i octanu etylu przemywano rozcieńczonym wodnym kwasem siarkowym w temperaturze około 0°C a następnie wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Warstwę rozpuszczalnika organicznego wysuszono, rozpuszczalnik odparowano pod próżnią a pozostającą substancję oczyszczono przez krystalizację z eteru, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-dion-3,11.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz stosując 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -on-3 jako wyjściową substancję steroidową uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-dion-3,11.

Podobnie, stosując jako wyjściową substancję steroidową 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-ol-11 β -dion-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-trion-3,11,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksen-4-trion-3,11,21.

Przykład X. Roztwór 400 mg 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -onu-3 w 4 ml pirydyny dodano do związku kompleksowego wytworzonego przez dodanie 400 mg trójtlenku chromu do 4 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną przerabiano zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie IX, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11.

Podobnie, przy użyciu 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -onu-3, jako wyjściowej substancji steroidowej uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11.

Przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dionu-3,21, lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dionu-3,21 uzyskano, odpowiednio 6 α ,7 α -metyleno-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21.

Przykład XI. Roztwór 400 mg 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -onu-3 w 4 ml pirydyny dodano do związku kompleksowego utworzonego przez dodanie 400 mg trójtlenku chromu do 4 ml pirydyny, mieszano i pozostawiono w temperaturze pokojowej na noc. Mieszaninę reakcyjną wyłano do wody i wodną mieszaninę ekstrahowano eterem a następnie dwa razy octanem etylu. Połączone ekstrakty eterowy i octanu etylu przemysłowano rozcieńczonym wodnym kwasem siarkowym w temperaturze około 0°C a następnie wodą, do uzyskania odczynu obojętnego. Następnie wysuszono warstwę rozpuszczalnika organicznego, odparowano z niej rozpuszczalnik pod próżnią a pozostałą substancję oczyszczono przez krystalizację z eteru etylowego, uzyskując 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz stosując 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -onu-3, jako wyjściową substancję steroidową, uzyskano 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-dion-3,11.

Podobnie, stosując jako wyjściową substancję steroidową 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11 β -dion-3,21 uzyskano, odpowiednio, 6 α ,7 α -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21 lub 6 β ,7 β -metyleno-9 α -fluoro-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21.

Przykład XII. Około 7,8 g trójtlenku chromu dodano porcjami mieszając do 18,7 ml III. rz. butanolu, utrzymując temperaturę około 25°C. Otrzymany roztwór wlało do 50 ml czterochlorku węgla, oddzielono warstwy i warstwę organiczną wysuszono a następnie odparowano do objętości około 40 ml, uzyskując roztwór chromianu III. rz. butylu.

Około 35 ml tego chromianu III. rz. butylu w czterochlorku węgla, 8 ml kwasu octowego i 4 ml bezwodnika octowego dodano do roztworu 2 g 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-onu-3 wytworzonego sposobem podanym w przykładzie I i otrzymaną

mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 5 godzin.

Do mieszaniny reakcyjnej dodawano nasycony roztwór kwasu szczawiowego tak długo, aż zmalała intensywność zabarwienia czerwonego i następnie mieszaninę ekstrahowano czterochlorkiem węgla. Warstwę organiczną przemyto wodą, wysuszono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałą substancję oczyszczono metodą chromatografii i przez rekrystalizację z wodnego metanolu, uzyskując około 500 mg w zasadzie czystego 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21, o temperaturze topnienia 173—176°C.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz stosując jako substancję wyjściową około 450 mg 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-onu-3, uzyskano około 150 mg 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dionu-3,21, o temperaturze topnienia 204—206°C.

Przykład XIII. Do 177 mg 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21 rozpuszczonego w 4 ml etanolu dodano 4,5 ml 0,1 m wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Etanol odparowano z mieszaniny reakcyjnej pod próżnią a pozostałą mieszaninę rozcieńczono dalszą ilością wody. Otrzymaną mieszaninę ekstrahowano chloroformem, a następnie eterem, a pozostały roztwór wodny, który zawiera sól sodową zhydrolizowanego laktonu, suszono przez wymrażanie, uzyskując 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionian sodowy z prawie ilościową wydajnością o temperaturze topnienia 241—244°C z rozkładem.

Zgodnie z tym sposobem, lecz przy użyciu 0,1 m wodnego roztworu wodorotlenku potasowego zamiast wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, uzyskano z prawie ilościową wydajnością 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionian potasowy.

Podobnie, przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-dionu-3,21 uzyskano także 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionian sodowy, o temperaturze topnienia 185—193°C z rozkładem i 3'-/3-keto-17 β -hydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionian potasowy.

W podobny sposób przy użyciu jako substancji wyjściowej 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-trionu-3,11,21 otrzymano sól sodową i potasową kwasu 3'-/3,11-dwuketo-17 β -hydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionowego a przy użyciu jako substancji wyjściowej 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksen-4-ol-11 β -dionu-3,21 uzyskano sól sodową i potasową kwasu 3'-/3-keto-11 β ,17 β -dihydroksy-6 β ,7 β -metylenoandrosten-4-ylo-17 α -propionowego.

Przykład XIV. Do 177 mg 6 β ,7 β -metyleno-20-spiroksadien-1,4-trionu-3,11,21 rozpuszczonego w 4 ml etanolu dodano 4,5 ml 0,1 m wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 4 godzin. Etanol odparowano z mieszaniny reakcyjnej pod próżnią a otrzymaną mieszaninę rozcieńczono dalszą ilością wody. Otrzymaną mieszaninę ekstrahowano chloroformem, a następnie eterem a pozostały roztwór wodny, który

zawierał sól sodową zhydrolizowanego laktonu, suszono przez wymrażanie, uzyskując 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionian sodowy z prawie ilościową wydajnością.

Zgodnie z powyższym sposobem, lecz przy użyciu 0,1 m wodnego roztworu wodorotlenku potasowego zamiast wodnego roztworu wodorotlenku sodowego uzyskano, z prawie ilościową wydajnością 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionian potasowy.

Podobnie, przy użyciu jako wyjściowej substancji steroidowej 6β,7β-metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11β-dionu-3,21 uzyskano 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionian sodowy i 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionian potasowy.

Przy użyciu jako substancji wyjściowej 6β,7β-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksadien-1,4-trionu-3,11,21 uzyskano sole sodowe kwasu 3'-/3,11-dwuketo-9α-fluoro-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowego a przy użyciu jako substancji wyjściowej 6β,7β-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11β-dionu-3,21 uzyskano sole sodową i potasową kwasu 3'-/3-keto-9α-fluoro-11β,17β-dwuhydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowego.

Przykład XVI. Zgodnie ze sposobami z przykładów XIV i XV, lecz przy użyciu następujących wyjściowych substancji steroidowych:

- 1) 6α,7α-metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21,
- 2) 6α,7α-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dionu-3,21,
- 3) 6α,7α-metyleno-20-spiroksen-4-trionu-3,11,21,
- 4) 6α,7α-metyleno-20-spiroksen-4-ol-11β-dionu-3,21,
- 5) 6α,7α-metyleno-20-spiroksadien-1,4-trionu-3,11,21,
- 6) 6α,7α-metyleno-20-spiroksadien-1,4-ol-11β-dionu-3,21,
- 7) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksen-4-dionu-3,21,
- 8) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksadien-1,4-dionu-3,21,
- 9) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksen-4-trionu-3,11,21,
- 10) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksen-4-ol-11β-dionu-3,21,
- 11) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksadien-1,4-trionu-3,11,21,
- 12) 6α,7α-metyleno-9α-fluoro-20-spiroksadien-1,4-ol-11β-dionu-3,21.

uzyskano sole sodowe i potasowe następujących pochodnych kwasu propionowego, które ponumerowano tak, aby odpowiadały steroidowej substancji wyjściowej:

- 1) kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6α,7α-metylenoandrostan-4-ylo-17α/-propionowy,
- 2) kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6α,7α-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy,
- 3) kwas 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6α,7α-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionowy,
- 4) kwas 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6α,7α-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionowy,
- 5) kwas 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6α,7α-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy,

- 6) kwas 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6α,7α-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy,
- 7) kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrosten-4-ylo-17α/-propionowy,
- 8) kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy,
- 9) kwas 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrosten-4-ylo-17α/-propionowy,
- 10) kwas 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrosten-4-ylo-17α/-propionowy,
- 11) kwas 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy,
- 12) kwas 3'-/3-keto-11β,17β-dwuhydroksy-6α,7α-metyleno-9α-fluoroandrostadien-1,4-ylo-17α/-propionowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego kwasu 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, X oznacza atom wodoru lub atom wodoru i grupę β-hydroksylową, lub grupę ketonową, Z oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, a linia przerywana między atomami węgla 1 i 2 oznacza, że w tym położeniu może występować podwójne wiązanie, **znamienny tym**, że steroidowy lakton 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dionu-3,21 o wzorze ogólnym 2, w którym R, X, Y i linia przerywana między atomami węgla 1 i 2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkalicznym środkiem hydrolizującym, przy czym następuje hydroliza laktonu steroidowego z wytworzeniem 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionianu o wzorze ogólnym 3, w którym M oznacza kation metalu alkalicznego, a pozostałe symbole mają znaczenie jak we wzorze 2, po czym produkt hydrolizy alkalicznej ewentualnie zakwasza się, przy czym powstają odpowiednie pochodne wolnego kwasu propionowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21, przy czym jako produkt hydrolizy otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionowy, ewentualnie w postaci jego soli.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21, jako alkaliczny środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, przy czym jako produkt hydrolizy alkalicznej otrzymuje się odpowiedni 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionian metalu alkalicznego, z którego po zakwaszeniu otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy 6,7-metylenoandrosten-4-ylo-17α/-propionowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6β,7β-metyleno-20-spiroksen-4-dion-3,21, a

jako alkaliczny środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek sodowy w wodnym etanolu, przy czym jako produkt hydrolizy alkalicznej otrzymuje się 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrosten-4-ylo-17α-/propionian sodowy, z którego przez zakwaszenie otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrosten-4-ylo-17α-/propionowy.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21 przy czym jako produkt hydrolizy otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionowy lub jego sól.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, jako alkaliczny środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, przy czym jako produkt hydrolizy alkalicznej otrzymuje się odpowiedni 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionian metalu alkalicznego, z którego przez zakwaszenie otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6β,7β-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, jako alkaliczny środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek sodowy w wodnym etanolu, przy czym jako produkt hydrolizy alkalicznej otrzymuje się 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionian sodowy, z którego przez zakwaszenie otrzymuje się kwas 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 6β,7β-metyleno-20-spiroksadien-1,4-dion-3,21, jako alkaliczny środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek potasowy w wodnym etanolu, przy czym jako produkt hydrolizy alkalicznej otrzymuje się sól potasową kwasu 3'-/3-keto-17β-hydroksy-6β,7β-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionowego.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się lakton steroidowy 6,7-metyleno-20-spiroksadien-1,4-trion-3,11,21, przy czym jako produkt hydrolizy otrzymuje się kwas 3'-/3,11-dwuketo-17β-hydroksy-6,7-metylenoandrostadien-1,4-ylo-17α-/propionowy.

