

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Ipari eljárás 17-hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton előállítására és az eljárás kulcs-intermedierjei

5

A találmány szerint úgy járunk el, hogy

a (III) képletű, ismert 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dion

15-helyzetű hidroxil-csoportját valamely 1-6 szénatomos alkánsav reaktív származékával észterezzük,

10 a kapott ~~(IV) általános képletű~~ 15 α -aciloxi-androszt-4-én-3,17-diont savas katalizátor jelenlétében egy 1-4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó trialkil-ortoformiáttal reagáltatjuk,

a keletkezett ~~(V) általános képletű~~ 15 α -aciloxi-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

15 a kapott ~~(VI) általános képletű~~ 15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont fém-lítium jelenlétében 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal, vagy egy 1-4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó 2-(2-bróm-etil)-dialkoxi-acetállal reagáltatjuk,

a keletkezett ~~(VII) általános képletű~~ 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-

20 17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált klóranillal [2,3,5,6-tetraklór-2,5-ciklohexadién-1,4-dionnal] oxidáljuk,

a kapott ~~(VIII) általános képletű~~ 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált

25 vagy a.) savas közegben ciklizáljuk,

a keletkezett ~~(IX) általános képletű~~ 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1]spiro5]-perhidro-furán-2 ξ -ol-alkilétert egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

30 vagy b.) egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

majd a kapott ~~(IXa) általános képletű~~ biszmetilén származékot savas közegben ciklizáljuk,

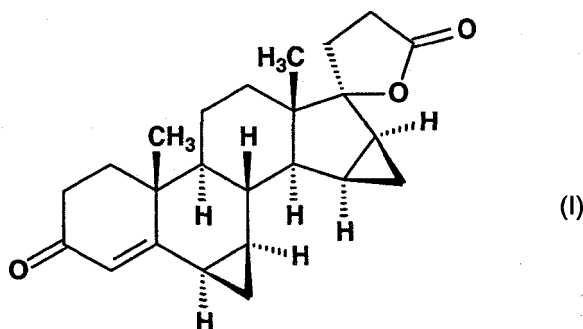
majd

a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott ~~(X) általános képletű~~ 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléter keverékből vagy kromatográfiás úton elkülönítjük a 6 β ,7 β -izomert, amit Jones-reagenssel drospirenonná

5 oxidálunk, vagy,

a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott ~~(X) általános képletű~~ 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléter keveréket Jones-reagenssel oxidáljuk,

és végül a kapott ~~(XI) általános képletű~~ 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-
10 [17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2'-on (17-hidroxi-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton) izomer keverékből az 6 β ,7 β -izomert elkülönítjük és a fenti bármelyik szintézis ág szerint kapott (I) képletű



drospirenonot kívánt esetben kristályosítással tisztítjuk.

1045

Jellemző képlet (III), (I).

MC

P0402465

37701

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

Szolgálati találmány

10

15

Ipari eljárás 17-hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton előállítására és az eljárás kulcs-intermedierjei

A bejelentő: RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

A feltalálók:

20

SÖRÖS Béla okleveles vegyészmérnök,

20 %,

dr. HORVÁTH Judit okleveles vegyészmérnök,

18 %, Budapest,

25 dr. GÁLIK György okleveles vegyészmérnök,

17 %, Albertirsa

BÓDI József okleveles vegyész,

7 %,

dr. TUBA Zoltán okleveles vegyész, ,

14 %,

MAHÓ Sándor okleveles vegyészmérnök, ,

14 %,

BALOGH Gábor okleveles fizikus,

5 %, Budapest

30 dr. ARANYI Antal okleveles vegyészmérnök,

5 %, Érd.

A bejelentés napja:

A találmány tárgya, ipari eljárás az ismert (I) képletű 17-hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton (a továbbiakban drospirenon) előállítására, valamint a szintézis kulcs-intermedierjei.

A gyógyászatban drospirenon néven ismert (I) képletű vegyület anti-mineralokortikoid és
5 antiandrogén hatással is rendelkező, szintetikus progesztin. Etinil-ösztradiollal kombinálva Yasmin néven orális antikonceptívensként nyert terápiás alkalmazást.

A drospirenon előállítására a szakirodalomban számos eljárás ismeretes, amelyek a kiindulási vegyületek megválasztásában, a reakciólépések sorrendjének változtatásában különböznek. A funkciós csoportok kiépítése ismert kémiai módszerekkel történik. Valamennyi eljárás labora-
10 tóriumi méretű, aminek ipari méretben való megvalósítása több váratlan problémával járhat.

A drospirenon szintézisét elsőnek a 2,652,761 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás ismertette. A szintézis kiindulási vegyülete a 3 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-androsz-5-én-17-on, amelyet tetrahidrofuranban lítium jelenlétében 1-bróm-3,3-dimetoxi-propánnal reagáltattak, majd 70 %-os ecetsavban a 17-pozíció szubsztituenseit "laktol-éterre"
15 ciklizálták. A molekula hidroxil- és éter-csoportjainak oxidációját ciklohexanonnal alumínium-izopropilát jelenlétében végezték, majd a kettős kötést 2N kénsavval izomerizálták, amikor a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -laktonhoz jutottak.

A "lakton"-származékot tercier-butanolban klóranillal [2,3,5,6-tetraklór-2,5-ciklohexadién-1,4-dionnal] reagáltatva a "3-oxo-androszta-4,6-dién"-t kapták, aminek a 6,7-helyzetben való
20 metilénezése - amelyet trimetil-szulfoxónium-jodidból nátrium-hidriddel in situ előállított "metiliddel" végeztek - adta a drospirenot.

A szintézis kiindulási anyagának, a 3 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-androszt-5-én-17-onnak dehidro-epiandroszteronból kiinduló, 5 reakciólépésből álló előállítását a 1,593,500 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás tartalmazza.

25 A drospirenon első szintézisére az iparilag különösen kivitelezhetetlen reakciók és az alacsony hozamok jellemzőek. A kromatográfiás elválasztások, amelyeket az intermedierek és a végtermék tisztítására alkalmaztak például 49, 26, illetve 16 %-os termeléssel voltak megvalósíthatók.

A 2,746,298 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban a drospirenon
30 előállítására is felhasználható intermedierek előállítását írják le. A metilén-csoportok beépítéséhez szükséges kettőskötések kialakításához a hidroxil-csoportok beépítését mikrobiológiai úton valósították meg. A szintézis kiindulási vegyülete változatlanul a dehidro-epiandroszteron, amelyet mikrobiológiai úton először 3 β ,7 α ,15 α -trihidroxi-androszt-5-én-17-onná hidroxileztek,

majd további fermentációs lépéssel $7\alpha,15\alpha$ -dihidroxi-androszt-4-én-3,17-dionná oxidáltak. A 15-ös hidroxil-csoport eliminációját p-toluol-szulfonsav katalízissel valósították meg, amikor a "4,6,15-trién"-hez jutottak.

Amennyiben a $7\alpha,15\alpha$ -dihidroxi-származékot ecetsavanhidriddel piridinben egy lépésben acetilezték, a 3-acetoxi- 7α -hidroxi-androszt-5,15-dién-17-on-t kapták, amit a 15,16-helyzetben metilénezve a már bemutatott eljárással, majd fermentációs módszerrel oxidálva, víz elimináció után jutottak a $15\beta,16\beta$ -metilén-androszt-4,6-dién-3,17-dion-hoz. Ezt követően, a szteránváz AB gyűrűjében "dién" struktúrát tartalmazó vegyületet ismert módon, p-toluol-szulfonsav katalízissel ortohangyasav-trialkil-észter jelenlétében etilén-glikollal, a szakirodalomban ismert eljárással ketálozták, majd a 17-es pozícióban, a már említett módon lítium jelenlétében dimetoxibrom-propánnal reagáltatták. A kapott "acetált" ciklizálták "laktol-metil-éterre", ezt követően Jones-oxidációval "laktonná" oxidálták. Így olyan közti termékhez jutottak, amelynek 6,7-es helyzetű kettőskötése ismert módon metilénezhető volt.

Elvileg más reakcióúton valósítható meg a drospirenon szintézise a 051,143 számú európai, valamint az ekvivalens 4,416,985 és a 4,614,616 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások alapján. Az eljárás leírása megtalálható az Angew. Chem. **94**, 718-719. (1982) alatti szacikkben is. Újdonság, hogy a $6\beta,7\beta$ -metilén-csoport kiépítésére a sztereospecifikus Simmons-Smith reakciót alkalmazzák.

A leírások szerint a szintézis kiindulási anyaga a 3β -hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilén-androszt-5-én-17-on, melyet fermentációs eljárással Botryodiplodia malorum jelenlétében a 7β -hidroxiszármazékká, majd pivalinsav-anhidriddel 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében végzett regioszelektív acilezéssel a 3β -(pivaloil-oxi)-származékká acileznek. A pivaloil-oxi-származék epoxidálása tercier-butyl-hidroperoxiddal VO(acetonil-acetonát)₂ katalízissel az $5\beta,6\beta$ -epoxi származékot, majd diklór-metános oldatban trifetil-foszfinnal és szén-tetrakloriddal reagáltatva a 7α -klór vegyületet adja. A 7α -klór származékot cinkkel ecetsav-tetrahidrofurán elegyben reagáltatva az 5β -hidroxi- 3β -(pivaloil-oxi)- $15\beta,16\beta$ -metilén-androszt-6-én-17-ont kapták, amit kálium-hidroxiddal hidrolizálva a $3\beta,5\beta$ -dihidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilén-androszt-6-én-17-on volt előállítható.

A 6-os helyzetben kettőskötést tartalmazó származék "metilénezését" diid-metánnal cink jelenlétében etilén-glikol-dimetiléterben végezték, majd a kapott " $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilén-származékot" a 17-es pozícióban tetrahidrofuránban kálium-etilát jelenlétében propinilezték. Ezt követően a 17α -(3-hidroxi-1-propinil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilén-androsztán- $3\beta,5\beta,17\beta$ -triolt

tetrahydrofurán/metanol/piridin elegyben Pd/CaCO₃ vagy Pd/C katalízissal hidrogéneztek, végül a kapott terméket króm-trioxiddal vizes piridinben egy lépésben oxidálták, laktonizálták, dehidratálták.

A 0,051,143 számú európai szabadalmi leírás szerint a pivaloil-oxi védőcsoport helyett
5 tercier-butil-dimetil-szilil-, dimetil-(3-metil-butil)-szilil- vagy tribenzil-szilil- szubsztituens is alkalmazható.

Azon túl, hogy a szintézis 15 reakciólépésben valósítható meg, a nagyipari megvalósítás több problémával járhat.

Az epoxidálási lépésnél alkalmazott tercier-butil-hidroperoxid nagy tételben való alkalmazása veszélyes. A cink por alkalmazása heterogén rendszerben - ami intenzív keverést igényel - különleges berendezést igényel. A nátrium-perklorát veszélyessége ismert, a szén-tetraklorid reaktánsként sem alkalmazható még laboratóriumi méretben sem. A kálium-etilát gyúlékonysága közismert. A kísérleti tapasztalatok alapján az etinil-csoport hidrogenezése nem egyértelmű, ugyanis a hidrogénezett termék mindig tartalmaz részlegesen hidrogénezett szennyezést, aminek
15 az elválasztása mind a nyíltláncú, mind a ciklizált terméknel nagy anyagveszteséggel valósítható meg.

Ugyancsak mikrobiológiai lépéssel kombinált eljárás leírását tartalmazza a 075,189 számú európai, valamint a 4,435,327 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A szintézis kiindulási vegyülete ugyancsak a dehidro-epiandroszteron, amit fermentációs
20 eljárással (*Colletotrichum phomoides*) dihidroxileztek 3 β ,7 α ,15 α -trihidroxi-androszt-5-én-17-onná, majd 35 %-os perklorosav katalízissal, például aceton/diklór-metán elegyben, a 7-es pozíció hidroxil szubsztituensét epimerizálták, ezt követően a 3 β ,7 β ,15 α -trihidroxi-származékot a 3-as, valamint a 15-ös pozícióban pivaloil-kloriddal, piridinben 4-(dimetil-amino)-piridin katalízissal pivaloilezték. A vegyület előállítására alternatív utat is bemutat a leírás.

25 A szintézis további lépései megegyeznek a már bemutatott EP 051,143 számú európai szabadalmi leírásban megadott eljárással. Az eljárás azon túl, hogy 12 lépésben valósítható meg, tartalmazza azokat a már említett reakciókat, amelyek az ipari megvalósítást kétségesse teszik.

Az eddigiektől eltérő, új karbolakton-gyűrű kialakítást mutat be a 3,626,832 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás.

30 A szintézis kiindulási vegyülete a 3-metoxi-15 β ,16 β -metilén-androszta-3,5-dién-17-on amit 2-(1-etoxi-etoxi)-3-butén-nitrillel reagáltattak, majd a kapott „telítetlen-nitril”-származékot két lépésben karbolakton struktúrává ciklizálták.

A szintézis nehézségét a speciális reagens szintézise, valamint a 6-os helyzetben való brómozás határozza meg. A butil-lítium nagyipari alkalmazása nem veszélytelen.

A 19,633,685 számú német szövetségi köztársaságbeli, valamint az azzal ekvivalens 6,121,465 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint az ismert intermedierek, így a
5 17 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilén-androsztán-3 β ,5 β ,17 β -triol és a 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilén-5 β ,17 β -dihidroxi-3-oxo-17 α -pregnán-21-karbonsav- γ -lakton átalakítását drospirenonná az eddigiektől eltérő módon valósítják meg.

A 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilén-androsztán-3 β ,5 β ,17 β -triolt tetrahydrofuránban palládium-szén katalizátor alkalmazásával hidrogéneztek, majd a terméket tisztítás nélkül alkalmazták a következő reakciólépéshez.
10

A kapott "bismetilén-propanolt" acetonitrilben szuszpendálták, majd 45 °C-ra melegítés után 1 mól%-nyi ruténium-triklorid vizes oldatát adták hozzá, ezt követően nátrium-bromát vizes oldatát csepegtették az előző oldathoz, majd két óráig, 50 °C-on való melegítés után a reakcióelegyet extrakciós eljárással feldolgozták. A kapott 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilén-5 β ,17 β -dihidroxi-3-
15 oxo-17 α -pregnán-21-karbonsav- γ -laktont átkristályosítás után, p-toluol-szulfonsavval dehidratálták, majd kromatográfiásan tisztították.

A leírás szerint a hidrogénezés, valamint az oxidációs lépés 65-72 %-os termeléssel volt megvalósítható.

A 0,150,702 számú európai szabadalmi leírás androszt-4-én-3,17-dionból kiinduló eljárást ismertet. A 15 α -hidroxi-származék előállítását fermentációs úton valósítják meg, ezt követi a 15 α -hidroxi vegyület benzoilezése, majd az izolált olajos konzisztenciájú termék, trimetil-szulfoxónium-jodidból in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel való reakciója, amikor
20 40 g 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dionból kromatográfiás feldolgozás után 22,7 g 15 β ,16 β -metilén-androszt-4-én-3,17-diont kaptak. Ezt követte a 17-es szénatomon való propargilezés, melyet kálium-etilát jelenlétében propargil-alkohollal végeztek. A kapott keverék termékben a
25 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-15 β ,16 β -metilén-androszt-5-én-3-on kettős kötésének izomerizációját a „3-oxo-androszt-4-én”-né külön reakciólépésként valósították meg. A „propinil”-származék hidrogénezését trisz-(trifenil-foszfin)-ródiium-(I)-klorid katalízissel, a laktongyűrű kialakítását piridinben króm-trioxiddal végezték. Ezt követően a kapott
30 karbolaktonból ortohangyasav-trietilészterrel 3-etoxi-15 β 16 β -metilén-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont állítottak elő, amit a 6-os helyzetben brómoztak, majd az olajos terméket dimetil-formamidban lítium-bromiddal és lítium-karbonáttal 100 °C-on melegítve kromatográ-

fiás tisztítás után kapták a 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21,17-karbolakton közti terméket.

Az eljárás nehézségeit, a propinil-vegyület hidrogénezését és a 6-os pozícióban való brómozást már az előzőekben részleteztük.

- 5 Az 1,920,145 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás szerint a 3-metoxi-15 β ,16 β -metilén-androszta-3,5-dién-17-on szintézisét 15 β ,16 β -metilén-androszt-4-én-17-onból, dimetil-formamidban p-toluol-szulfonsav katalízissel, 2,2-dimetoxi-propánnal metanol jelenlétében visszafolyatás közbeni forralással valósították meg. A termék kinyerése extrakciós eljárással történt. A leírás kitermelést nem ad meg. A „3-metoxi”-származék közti terméként
- 10 alkalmazható drospirenon előállítására.

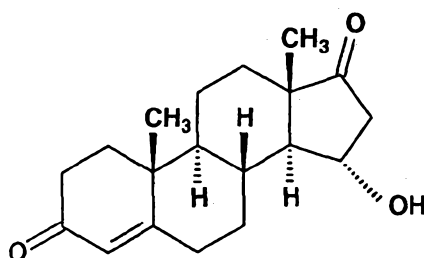
A szakirodalomban ismertetett eljárások, amelyet laboratóriumi méretben valósítottak meg, az ipari léptékű megvalósításnál további váratlan problémákkal szolgálhatnak.

- A korszerű gyógyszerkönyvi követelmények ma már számos vizsgálati módszert, például a vékonyréteg-kromatográfiás, vagy nagynyomású folyadék kromatográfiás tisztaságvizsgálati
- 15 módszert is előírnak, továbbá megszabják és limitálják a szennyező komponensek számát és mennyiségét. Ahhoz hogy ezeknek az elvárásoknak megfeleljen a céltermék minősége szükséges, hogy az intermedierek szennyezéseinek mennyisége illetve milyensége is ismert legyen. Ezért szükséges azok olyan szintű analitikai vizsgálata, ami egy - különösen ipari eljárás - megvalósításánál a célszerű tisztítási eljárások megválasztását is meghatározza, például azt, hogy
- 20 gazdaságosság szempontjából mely lépések vonhatók össze.

A fentieket figyelembe véve célul tűztük ki egy olyan iparilag is kivitelezhető eljárás kidolgozását, amely biztonságos, és mentes az előző eljárások hibáitól és az előállított hatóanyag tisztasága mindenben megfelel a gyógyszerkönyvi elvárásoknak. A találmányunk szerinti eljárást a jó követhetőség érdekében külön képlettrajz lapokon is szemléltetjük.

- 25 Meglepő módon azt találtuk, hogy az elvárásoknak mindenben megfelelő eljáráshoz jutunk, ha a következőképpen járunk el:

a (III) képletű, ismert 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dion

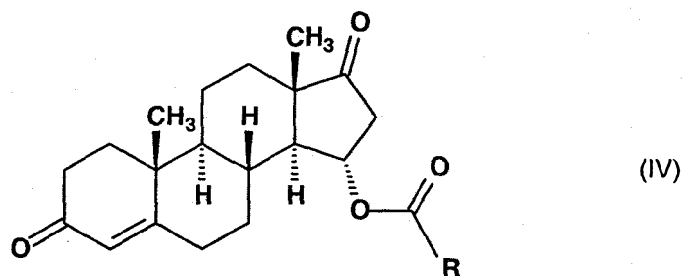


(III)

15-helyzetű hidroxil-csoportját valamely 1-6 szénatomos alkánsav reaktív származékával észte-
rezzük,

a kapott (IV) általános képletű 15 α -aciloxi-androszt-4-én-3,17-diont

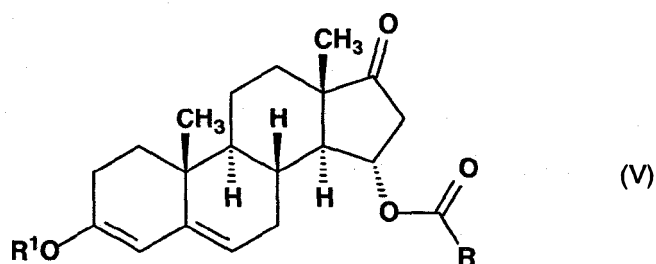
5



- ahol R hidrogénatom, vagy egy 1-5-szénatomos alkil-csoport lehet - savas katalizátor jelenlét-
ében egy 1-4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó trialkil-ortoformiáttal reagáltatjuk,

10

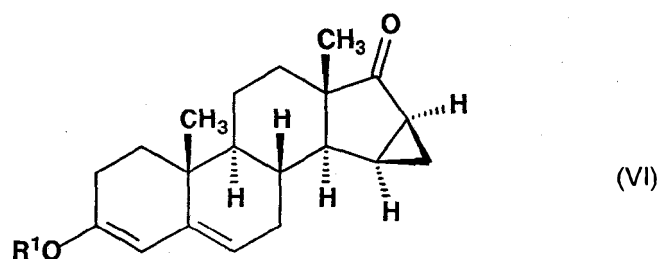
a keletkezett (V) általános képletű 15 α -aciloxi-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont



- ahol R jelentése a fenti és R¹ egy 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent - egy trimetil-
szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-
szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

15

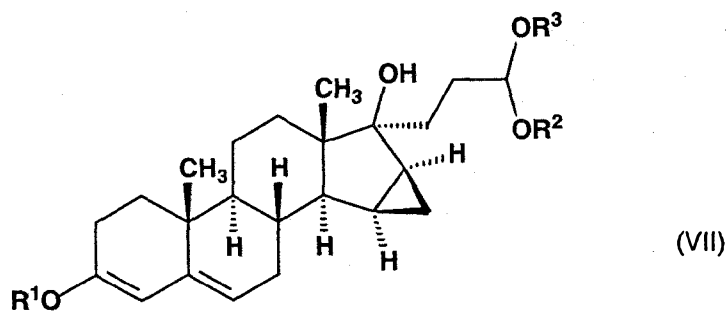
a kapott (VI) általános képletű 15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont



- ahol R¹ jelentése a fenti - fém-lítium jelenlétében 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal, vagy egy 1-
4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó 2-(2-bróm-etil)-dialkoxi-acetállal reagáltatjuk,

20

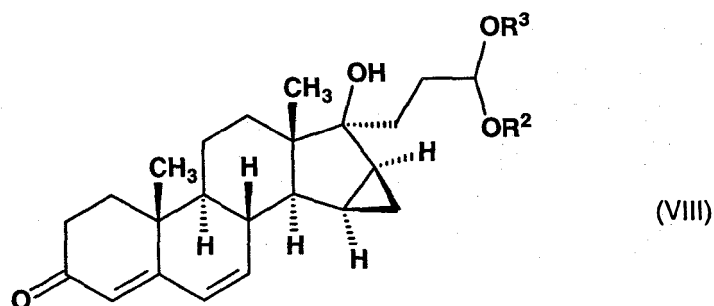
a keletkezett (VII) általános képletű 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-alkoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált



5

- ahol R¹ jelentése a fenti, és R² és R³ vagy egy-egy 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent, vagy együtt egy 1,2-etilén-csoportot képeznek - klóranillal [2,3,5,6-tetraklór-2,5-ciklohexadién-1,4-dionnal] oxidáljuk,

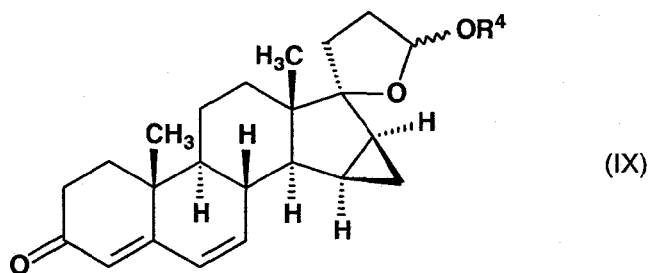
10 a kapott (VIII) általános képletű 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált



15 - ahol R² és R³ jelentése a fenti -

vagy a.) savas közegben ciklizáljuk,

a keletkezett (IX) általános képletű 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1]spiro5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-alkilétert



- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást

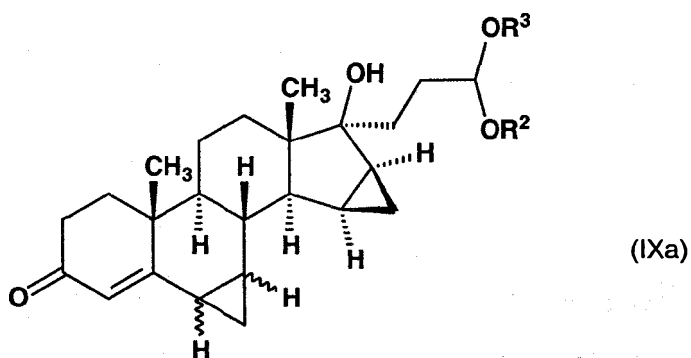
jelent - egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in

5 situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

vagy b.) egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in

situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

majd a kapott (IXa) általános képletű biszmetilén származékot

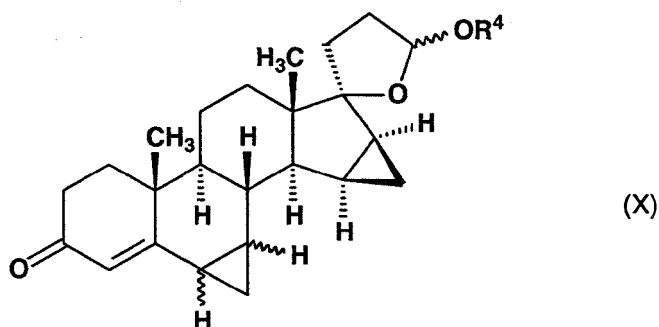


- ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - savas kö-

zegben ciklizáljuk,

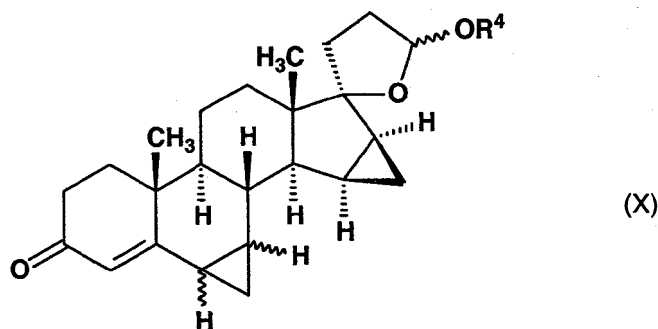
majd

15 a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott (X) általános képletű 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléter keverékből



- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent -
 vagy kromatográfiás úton elkülönítjük a $6\beta,7\beta$ -izomert, amit Jones-reagenssel drospirenonná
 5 oxidálunk, vagy,

a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott (X) általános képletű $6\xi,7\xi;15\beta,16\beta$ -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2'-ol-alkiléter keveréket

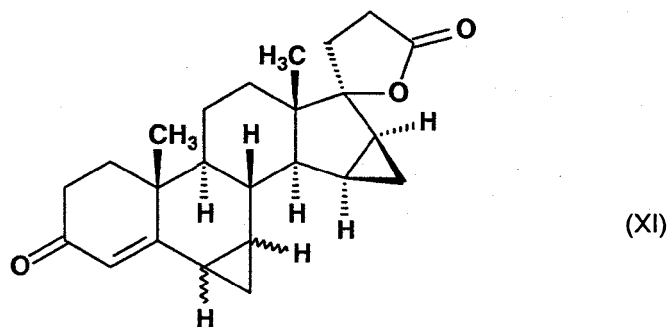


10

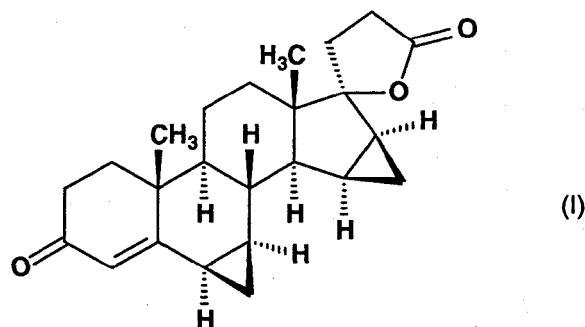
- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent -
 Jones-reagenssel oxidáljuk,

és végül a kapott (XI) általános képletű $6\xi,7\xi;15\beta,16\beta$ -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2'-on (17-hidroxi- $6\xi,7\xi;15\beta,16\beta$ -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-

15 4-én-21-karbonsav- γ -lakton) izomer keverékből

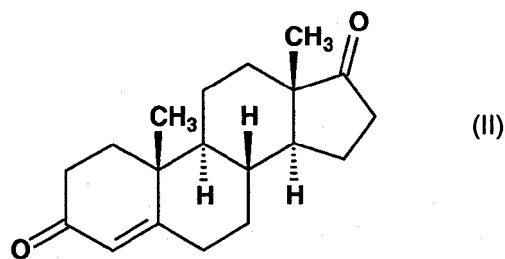


- ahol a ~ kötővonal α és β térállást jelent - az $6\beta,7\beta$ -izomert elkülönítjük és a fenti bármelyik szintézis ág szerint kapott (I) képletű



5 drospirenot kívánt esetben kristályosítással tisztítjuk.

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során a kiindulási anyagként alkalmazott, önmagában ismert (III) képletű 15α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-diont célszerűen a (II) képletű



10

androszt-4-én-3,17-dionból mikrobiológiai hidroxilezéssel állítjuk elő.

Találmányunk szerint előnyösen úgy járunk el, hogy

a (III) képletű 15α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-diont, vízmentes tetrahydrofuranban 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében 40°C alatti hőmérsékleten ecetsavanhidriddel reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet a reakció teljessé válása után vízhez adjuk és a kivált csapadékot tömörítés után kiszűrjük, anyalúgmentesre mossuk, szárítjuk. Így a 15α -acetoxi-androszt-4-én-3,17-diont 88 %-os termeléssel kapjuk. Az eljárás egyszerű módon, biztonságosan kivitelezhető,

nagyítása nem okoz problémát. A 15α -acetoxi-vegyület tisztítása nélkül használható fel a következő reakciólépéshez.

Hasonló módon állítjuk elő az új (IV) általános képletű 15α -(pivaloil-oxi)-származékot is - ahol R terc.-butil-csoportot jelent - 4-(dimetil-amino)-piridin katalízissel piridinben acilező ágensként pivaloil-kloridot alkalmazva.

Ezt követően a (IV) általános képletű 15α -aciloxi-származékokat vízmentes tetrahidrofuránban föloldjuk, az oldatot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük és kénsav katalizátor jelenlétében trimetil- vagy trietil-ortoformiáttal reagáltatjuk. A reakció teljessé válása után az oldathoz piridint adunk, majd a tetrahidrofuránt acetonitriles oldószercserével kidesztilláljuk. Az így kapott kristály szuszpenziót szűrjük és a szilárd anyagot szárítjuk. Az (V) általános képletű 15α -acetoxi-3-metoxi-androszta-3,5-diént 95 %-os nyeredékkal kaptuk.

Hasonló módon járunk el a (IV) általános képletű, új 15α -(pivaloil-oxi)-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-on, valamint az ugyancsak új 15α -(pivaloil-oxi)-3-etoxi-androszta-3,5-dién-17-on előállításánál is.

A keletkezett (V) általános képletű 15α -acetoxi-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont trimetil-szulfonórium-jodidból kálium-hidroxiddal in situ előállított reagens oldatához adjuk, majd 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően vízhez adjuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, anyalúgmentesre mossuk, szárítjuk, végül a keletkezett a (VI) általános képletű $15\beta,16\beta$ -metilén-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont metanolból kristályosítjuk.

Az előzőekben leírt módon járunk el a $15\beta,16\beta$ -metilén-3-etoxi-androszta-3,5-dién-17-on előállításánál is.

A keletkezett (VI) általános képletű „3-alkoxi”-származékokat vízmentes tetrahidrofuránban, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, lítium jelenlétében reagáltatjuk a 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal, majd a reakció teljessé válása után a lítiumot metanol-víz eleggyel lítium-hidroxiddá alakítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, a csapadékot kiszűrjük, anyalúgmentesre mossuk, szárítjuk, metanolból kristályosítjuk. Az új (VII) általános képletű vegyületet 92 %-os termeléssel kapjuk.

Az előzőekben leírt módon járunk el az ugyancsak új, (VII) általános képletű (17α) - $15\beta,16\beta$ -metilén-17-hidroxi-3-metoxi-pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetál, valamint (17α) - $15\beta,16\beta$ -metilén-17-hidroxi-3-metoxi-pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dietil-acetál előállításánál is.

A (VII) általános képletű új „acetálokat” - melyek közül különösen előnyös a (17 α)-15 β ,16 β -metilén-17-hidroxi-3-metoxi-pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetál - aceton-víz elegyben oldjuk föl, majd 25 °C-on klóranillal reagáltatjuk. A reakció teljessé válása után a klóranil feleslegét nátrium-piroszulfít oldattal elbontjuk, a célterméket diklór-
5 metánnal extraháljuk. Az extraktumból olajos konzisztenciájú anyagként kapott (VIII) általános képletű (17 α)-15 β ,16 β -metilén-17-hidroxi-3-oxo-pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etán-diil-acetált metanolos közegben, tömény sósavval 0 °C-on ciklizálva (IX) általános képletű 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-metilétert, vagy „propil-étert” kapunk.

- 10 A keletkezett (IX) általános képletű származékokat nitrogén atmoszférában, dimetil-szulfoxidban trimetil-szulfoxónium-jodidból és kálium-hidroxidból in situ előállított reagenssel reagáltatjuk, majd a reakció teljessé válása után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. A nyers terméket, amely a 6,7-pozícióban β/α térállású metilén csoportot, a laktol-gyűrűn ugyancsak kétféle térállású alkoxi-szubsztituens-
15 tartalmaz, izolálás után tovább nem tisztítjuk.

A keletkezett (X) általános képletű alkoxi-származékokat acetonos oldatban 0-5 °C közötti hőmérsékleten Jones-reagenssel reagáltatjuk, majd a reagens feleslegének izopropil-alkohollal való elbontása után, vízhez adjuk. A vizes oldatból az acetont és az izopropil-alkoholt kidesztilláljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, a csapadékként kivált (XI) általános képletű vegyüle-
20 tet kiszűrjük, szárítjuk. A száraz nyers terméket etil-acetátban feloldjuk, aktív szénnel derítjük, majd az adszorbens kiszűrése és az oldószer ledesztillálása után, az olajos terméket légköri nyomáson végzett normál fázisú kromatográfiával, majd azt követően nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel, a 6 β ,7 β -, illetve 6 α ,7 α -metilén-származékokra szétválasztjuk.

- A (VIII) általános képletű "3-oxo-pregna-4,6-dién" átalakítását a (X) általános képletű
25 "bisz-metilén" származékká, úgy is megvalósíthatjuk, hogy a (VIII) általános képletű "dién"-t először a trimetil-szulfoxónium-jodidból in situ előállított reagenssel metilénezzük, majd savas közegben a 17-es szénatomon lévő szubsztituensek gyűrűzárását valósítjuk meg.

- A (XI) általános képletű vegyület 6 β ,7 β -, illetve 6 α ,7 α -metilén-származékokra történő kromatográfiás elválasztását két lépésben valósítjuk meg: egy légköri nyomású normálfázisú elő-
30 kromatográfiával és egy HPLC-s finom-kromatográfiával.

A kromatografálás mind az elő-kromatográfiás, mind a finom-kromatográfiás műveletnél szilikagél állófázison történik. A gyártás során mindkét kromatográfiás műveletnél a 57:33:10 tf% arányú diizopropiléter/etil-acetát/diklór-metán összetételű eluenst alkalmazzuk.

5 Laboratóriumi méretben 64:18:18 tf% arányú ciklohexán/etil-acetát/aceton eluenst is alkalmazhatunk, amikor azonos elválasztást értünk el.

Hasonló eredménnyel jár a 55:35:10 tf% arányú ciklohexán/etil-acetát/acetonitril, valamint a 50:30:20 tf% arányú ciklohexán/metil-terc.-butiléter/aceton eluens alkalmazása is.

10 A kromatográfiás elválasztást a „β/α” keverék termékből 50,73 %-os nyeredékkal valósítjuk meg. Az elő- és a finom-kromatográfiás módszerek leírását a 21. és 22. példákban adjuk meg.

15 A kromatografált termék további tisztítására kristályosítós módszer alkalmazható metanol, etanol, propanol, izopropanol, etil-acetát, legfeljebb 10 tf% vizet tartalmazó metanol/víz, etanol/víz, propanol/víz, izopropanol/víz elegy, vagy legfeljebb 50 tf% acetont tartalmazó aceton/diizopropil-éter elegy, legfeljebb 50 tf% etil-acetátot tartalmazó ciklohexán/etil-acetát elegy, 15 legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/diizopropil-éter elegy vagy legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/hexán elegy alkalmazásával.

A találmány szerinti eljárás feltalálói lépését az alábbiakban látjuk:

- a., Eljárásunkkal ipari méretben valósítottuk meg a drospirenon szintézisét. Az eddigi szabadalmi és az egyéb szakirodalmi leírások laboratóriumi méretű eljárásokat ismertetnek. Eljárásunk a példákban leírt méreten felül, tovább nagyítható.
- 20 b., Szintézisünk kiindulási vegyületei, így az ismert 15α-hidroxi-androszt-4-én-3,17-dion, könnyen hozzáférhető nagyipari termék.
- c., Eljárásunk lépésszáma 8, szemben a szakirodalmi eljárások pl. 15, 12, 10 lépésszámával.
- d., Eljárásunkkal jó nyeredékkal valósítottuk meg a közti termékek szintézisét is. Például az 1. 25 példában 88 %, a 3.-ban 95 %, a 6.-ban 76 %, a 8.-ban 92 %, a 11.-12.-ben 74 %, a 15.-ben 65 % kitermelést értünk el.
- e., Kiemelkedő az utolsó szintetikus lépés keverék termékének elválasztása, amelyet az elő és finom kromatográfiával 49,2 % termeléssel valósítottunk meg, szemben a szakirodalomban megadott 16 %-kal. (2,652,761 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás.)
- 30 f., Eljárásunk folyamán a közti termékek tisztítását egyszerű módon kristályosítással oldottuk meg. A szakirodalomban leírt eljárásoknál, pl. (a 2,652,761 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás) a végtermék kromatográfiás tisztításán túl, két közti terméknel

is kromatográfiás tisztítást alkalmaznak. Eljárásunk megvalósításánál az első, a harmadik, a tizedik, tizennegyedik példákban leírt köztitermékeink tisztítására nem volt szükség.

- g., A szakirodalmi leírások szerint, a drospirenon előállításánál szén-tetraklorid reagenst (tiltott), tercier-butil-hidroperoxidot, nátrium-hidridet, butil-lítiumot, nátrium-perklorátot, nátrium-etilátot alkalmaztak. Ezek a reaktánsok különösen az ipari méretű gyártásoknál közismerten veszélyesek. De speciális berendezést igényel a cink alkalmazása is, ugyanis a heterogén reakciónál intenzív keverés szükséges. Eljárásunk mentes a fenti és hasonló reaktánsoktól és megoldásoktól.
- 5 h., A nagyipari megvalósítás különösen igényli, hogy a szintézis közti termékei jól kezelhetők, könnyen tisztíthatók és stabilak legyenek. Eljárásunk folyamán kiemelkedő a szintézis egyik meghatározó termékének, a (17 α)-15 β ,16 β -metilén-17-hidroxi-3-metoxi-pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid gyűrűs-1,2-etándiil-acetátnak stabilitása, szemben a szakirodalomban ugyancsak alkalmazott egyéb acetálokéval.
- 10 j., Az ismert vegyületek (közti termékek) előállításánál, arra törekedtünk, hogy a szakirodalomban leírt módszereknél, egyszerűbb módszereket alkalmazva és jobb kihozatalt elérve, oldjuk meg a szintézist. Pl a 15 α -acetoxi-androszt-4-én-3,17-dion előállítását jól reprodukálható és nagyítható módon 88 %-os nyeredéssel oldottuk meg, szemben a szakirodalomban (5,236,912 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) leírt 62 %-os termeléssel.
- 15 k., Eljárásunkkal kapott közti termékek, valamint a végtermék azonosságát - különös tekintettel a sztereokémiai problémákra - valamint tisztaságát, NMR spektroszkópiai vizsgálatokkal, a szennyező termékek mennyiségét nagynyomású folyadékkromatográfiával vizsgáltuk. A szakirodalmi leírásokban leírt közti termékek azonosságát valamint tisztaság meghatározását a legtöbb leírás nélkülözi.
- 20 l., Eljárásunk stratégiaileg fontos, a szintézis alapvetően meghatározó termékei újak. Ezen túl számos közeli származék is új. Így újak azok a közti termékek, amelyek leírását a 2., 4., 5., 8., 9., 10., 11., 14., 15., 16. és 18. példákban adtuk meg.
- 25 m., A (VI) általános képletű 15 α -aciloxi-vegyületek metilénezési reakcióját részletesebben tanulmányoztunk azért, hogy a reakció kivitelezés paramétereit pontosan meghatározzuk. Bizonyítottuk, hogy a reakció közti terméke a dimetil-[(3-metoxi-17-ox-androszta-3,5-dién-15 β -il)metil]-szulfonium-jodid (VIa), aminek az átalakulását a "15 β ,16 β "-metilén vegyületté a hőmérsékleti paraméterek pontos betartásával szabályozhatjuk. A fenti közti terméket izoláltuk, szerkezetét meghatároztuk, majd a kísérleti rész 6-os példája szerint alakítottuk a
- 30

15 β ,16 β -vegyületté. Megjegyezni kívánjuk, hogy a szakirodalomban ilyen jellegű vizsgálatokat nem találtunk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példák szemléltetik, a találmány korlátozásának szándéka nélkül.

1. példa

15 α -Acetoxi-androszt-4-én-3,17-dion

16,9 kg 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-diont nitrogén bevezetés és intenzív keverés
közben 54 liter vízmentes tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten szuszpendálunk, majd 101,4 g
4-(dimetil-amino)-piridint adunk hozzá. Ezt követően 8,45 liter ecetsavanhidridet adagolunk a
szuszpenzióhoz olyan ütemben, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 40 °C-ot. A reakció előre-
haladásával a szuszpenzió kitisztul. Az ecetsavanhidrid beadagolása után a reakcióelegyet 30
percig keverjük, majd 540 liter vízhez csurgatjuk és további 2 órán át, a kivált csapadék tömörö-
déséig keverjük, centrifugán szűrjük, vízzel több részletben semlegesre mossuk, 40 °C alatti hő-
mérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A kapott cím szerinti nyersterméket további tisztítás
nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

Kitermelés: 16,9 kg. (88 %).

Olvadáspont: 149-151 °C.

15 $[\alpha]_D^{25} = +176^\circ$ (c=1%, etanol).

^1H NMR {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 1,00 (3H,s,18-Me); 1,05 (1H,m,H-9); 1,22
(3H,d,19-Me); 1,61 (1H,t,H-14); 1,94 (1H,m,H-8); 2,02 & 3,17 (2H,dd & dd,H-16); 2,05 (3H,s,
O-CO-CH₃); 5,24 (1H,m,H-15); 5,75 (1H,m,H-4).

20 ^{13}C NMR {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 15,2 (C-18); 17,5 (C-19); 21,2 (-O-CO-CH₃);
35,2 (C-8); 43,4 (C-16); 53,6 (C-9); 53,8 (C-14); 71,6 (C-15); 124,1 (C-4); 169,6 (C-5); 170,7 (-
O-CO-CH₃); 199,0 (C-3); 214,3 (C-17).

2. példa

15 α -(Pivaloil-oxi)-androszt-4-én-3,17-dion

25 Nitrogén bevezetés és intenzív keverés közben, 8 g (26,45 mmól) 15 α -hidroxi-androszt-
4-én-3,17-diont 40 ml piridinben feloldunk 0,8 g (6,5 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint adunk az
oldathoz, majd 8-10 perc alatt 8 ml (64,95 mmól) pivaloil-kloridot csepegtetünk hozzá, és a ke-
verést 20 órán át, a reakció teljessé válásáig folytatjuk.

30 A beadagolás alatt a reakcióelegy hőmérséklete 30-32 °C-ra emelkedik. A reakció lejá-
ráshoz az oldatot 400 ml vízhez csepegtetjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, 150 ml
diklór-metánban feloldjuk, 35 ml 5 °C-ra hűtött 10 %-os sósav-oldattal, 50 ml vízzel, 35 ml 5 %-
os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét háromszor 50 ml vízzel semlegesre mossuk.
A diklór-metános oldatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószer kiszűrése után

az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 80 g szilikagél töltetű oszlopon kromatografáljuk eluensként növekvő polaritású diklór-metán/metanol oldószer elegyet alkalmazva. A cím szerinti célterméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az eluenst ledesztilláljuk, a maradékot hexánból kristályosítjuk.

5 Kitermelés: 6,9 g (60 %).

Olvadáspont: 148-150 °C

$[\alpha]_D^{25} = +159,1^\circ$ (c=1%, etanol).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 1,01 (3H,s,18-Me); 1,06 (1H,m,H-9); 1,19 (9H,s,-O-CO-C(CH₃)₃); 1,23 (3H,s,19-Me); 1,63 (1H,m,H-14); 1,92 & 3,19 (2H,m & m,H-16); 1,94

10 (1H,m,H-8); 5,19 (1H,m,H-15); 5,75 (1H,m,H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 15,3 (C-18); 17,5 (C-19); 27,0 (-O-CO-C(CH₃)₃); 35,1 (C-8); 38,5 (-O-CO-C(CH₃)₃); 43,5 (C-16); 53,6 (C-9); 53,9 (C-14); 71,6 (C-15); 124,1 (C-4); 169,6 (C-5); 178,1 (-O-CO-C(CH₃)₃); 199,0 (C-3); 214,5 (C-17).

3. példa

15 **15 α -Acetoxi-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-on**

Nitrogén bevezetés és intenzív keverés közben, szobahőmérsékleten 16,9 kg 15 α -acetoxi-androszt-4-én-3,17-diont 101 liter vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, majd 0 °C-ra visszahűtjük a reakcióelegyet és 8,04 liter trimetil-ortoformiátot majd 1 térfogat% kénsavat tartalmazó 1,7 liter tetrahidrofuránt adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 0-2 °C-on 5 órán keresztül keverjük. 5,4 liter piridin hozzáadása után 20 percig tovább keverjük, majd folyamatos acetonitril pótlással, oldószercserével a tetrahidrofuránt kidesztilláljuk, a térfogatot az eredeti egyharmadára állítjuk. A cím szerinti vegyületből álló kristály szuszpenziót tartalmazó acetonitrilt 0 °C-ra visszahűtjük, a csapadékot centrifugán szűrjük, 0 °C-ra hűtött acetonitrillel anyalúgmentesre mosuk, vákuumban 40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk.

25 Kitermelés 16,7 kg (95 %).

Olvadáspont: 206-211°C.

$[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c=1%, dioxán).

$[\alpha]_D^{25} = -13,5^\circ$ (c=0,5%, kloroform).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 0,99 (3H,s,18-Me); 1,00 (1H,m,19-Me); 1,13

30 (1H,m,H-9); 1,66 (1H,t,H-14); 2,02 & 3,14 (2H,dd & dd,H-16); 2,05 (1H,m,H-8); 2,07 (3H,s,-O-CO-CH₃); 3,58 (3H,s,-O-CH₃); 5,13 (1H,m,H-4); 5,20 (1H,m,H-6); 5,26 (1H,m,H-15).

^{13}C NMR {125 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 15,0 (C-18); 19,0 (C-19); 21,2 (-O-CO- CH_3); 31,6 (C-8); 43,4 (C-16); 48,0 (C-9); 54,3 (-O- CH_3); 54,4 (C-14); 72,2 (C-15); 98,3 (C-4); 117,4 (C-6); 140,5 (C-5); 155,4 (C-3); 170,8 (-O-CO- CH_3); 214,9 (C-17).

4. példa

5 15 α -(Pivaloil-oxi)-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-on

2 g (5,17 mmól) 15 α -(pivaloil-oxi)-androszt-4-én-3,17-dionból kiindulva a 3. példában megadott módon járunk el, amikor 1,53 g (73,8 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 217-222 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +3,79^\circ$ (c=1, kloroform).

10 ^1H NMR {500 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 1,00 (3H,s,18-Me); 1,00 (1H,m,H-9); 1,14 (1H,m,H-9); 1,20 (9H,s,-O-CO-C(CH_3)₃); 1,68 (1H,t,H-14); 1,93 & 3,17 (2H,m & m,H-16); 2,05 (1H,m,H-8); 3,57 (3H,s,-O- CH_3); 5,12 (1H,m,H-4); 5,20 (1H,m,H-15); 5,21 (1H,m,H-6).

^{13}C NMR {125 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 15,1 (C-18); 19,0 (C-19); 27,1 (-O-CO-C(CH_3)₃); 31,5 (C-8); 38,5 (-O-CO-C(CH_3)₃); 43,5 (C-16); 48,0 (C-9); 54,3 (-O- CH_3); 54,4 (C-14); 72,2 (C-15); 98,3 (C-4); 117,3 (C-6); 140,5 (C-5); 155,4 (C-3); 178,2 (-O-CO-C(CH_3)₃); 215,1 (C-17).

5. példa

15 α -Acetoxi-3-etoxi-androszta-3,5-dién-17-on

22,5 g (65,32 mmól) 15 α -acetoxi-androszt-4-én-3,17-dionból kiindulva a 3. példában megadott módon járunk el azzal az eltéréssel, hogy trimetil-ortoformiát helyett trietil-ortoformiátot használunk. A kapott cím szerinti terméket acetonitrilből kristályosítjuk.

Kitermelés 21,8 g (89,7 %).

Olvadáspont: 183-187 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -11,43^\circ$ (c=1 %, kloroform).

25 ^1H NMR {500 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 0,98 (3H,s,18-Me); 1,00 (3H,s,19-Me); 1,13 (1H,m,H-9); 1,30 (3H,t,-O- CH_2 - CH_3); 1,66 (1H,m,H-14); 2,02 & 3,14 (2H,m & m,H-16); 2,05 (1H,m,H-8); 2,06 (3H,s,-O-CO- CH_3); 3,78 (2H,m, -O- CH_2 - CH_3); 5,11 (1H,m,H-4); 5,17 (1H,m,H-6); 5,26 (1H,m,H-15).

30 ^{13}C NMR {125 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 14,7 (-O- CH_2 - CH_3); 15,0 (C-18); 19,0 (C-19); 21,2 (-O-CO- CH_3); 43,4 (C-16); 31,6 (C-8); 48,0 (C-9); 54,4 (C-14); 62,2 (-O- CH_2 - CH_3); 72,2 (C-15); 98,8 (C-4); 117,0 (C-6); 140,7 (C-5); 154,6 (C-3); 170,8 (-O-CO- CH_3); 215,0 (C-17).

15 β ,16 β -Metilén-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-on

Olvadáspont: 159-161°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -177,6^\circ \text{ (c=1, dioxán).}$$

¹³C NMR { 125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm) }: 17,1 (CP(15β,16β)(CH₂)); 18,9 (C-19); 20,1 (C-18); 22,1 (C-15); 25,8 (C-16); 30,4 (C-8); 49,3 (C-9); 52,4 (C-14); 54,3 (-O-CH₃); 98,4 (C-4); 117,3 (C-6); 141,5 (C-5); 155,5 (C-3); 216,5 (C-17).

Olvadáspont: 179-181 °C.

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃:DMSO-d₆(TMS) 1:1 (TMS), δ (ppm)}: 16,1 (C-18); 18,6 (C-19); 25,9 (C-15); 28,3 (C-8); 37,2 & 37,4 (-CH₂-(S⁺O)(CH₃)₂); 42,3 (C-16); 48,3 (C-9); 52,7 (-CH₂-(S⁺O)(CH₃)₂); 53,7 (C-14); 54,0 (-O-CH₃); 98,0 (C-4); 116,5 (C-6); 140,8 (C-5); 155,2 (C-3); 216,9 (C-17).

Ebből az alábbiak szerint állítjuk elő a 15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont:

Termelés: 0,95 g (84,2 %)

- ### 6/a. példa

5 g (12,93 mmól) 15 α -(pivaloil-oxi)-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-onból kiindulva a 6. példában leírt módon járunk el, a terméket piridint tartalmazó metanolból kristályosítjuk.

- Fizikai állandói megegyeznek a 6. példában megadottakkal.

7. példa

20 g 15 α -acetoxi-3-etoxi-androszt-3,5-diénből kiindulva a 6. példában megadott módon járunk el. Így 16,75 g cím szerinti nyersterméket kapunk, melyet 0,2 ml piridint tartalmazó 200 ml etanolból kristályosítunk.

Kitermelés: 12,98 g (74,5 %).

Olvadáspont: 159-162 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = -178,6^\circ \text{ (c=1 dioxán).}$$

- 25 ¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 1,00 (3H,s,18-Me); 1,01 (3H,d,19-Me); 1,11 & 1,63 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 1,14 (1H,m,H-9); 1,31 (3H,t,-O-CH₂-CH₃); 1,74 (1H,m,H-16); 1,97 (1H,m,H-15); 1,98 (1H,m,H-8); 2,00 (1H,m,H-14); 3,78 (2H,m,-O-CH₂-CH₃); 5,14 (1H,d,H-4); 5,26 (1H,m,H-6).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 14,6 (-O-CH₂-CH₃); 17,1 (CP(15β,16β)(CH₂));

- 30 18,9 (C-19); 20,0 (C-18); 22,1 (C-15); 25,8 (C-16); 30,4 (C-8); 49,3 (C-9); 52,4 (C-14); 62,2 (-O-CH₂-CH₃); 98,9 (C-4); 117,0 (C-6); 141,7 (C-5); 154,7 (C-3); 216,5 (C-17).

8. példa

17-Hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetál

Argon atmoszférában intenzív keverés közben szobahőmérsékleten 147 liter vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk 10,5 kg 15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és 1,89 kg fémlítiumot adunk hozzá. Intenzív keverés és hűtés mellett 10-20 °C hőmérséklet tartományban 12,6 liter 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánt adagolunk az elegyhez és 15-20 °C közötti hőmérsékleten további 5 órán át keverjük, majd a lítium feleslegét 10 liter metanollal és 100 l vízzel lítium-hidroxiddá bontjuk. A bontás teljessé válása után a metanolt és a tetrahidrofuránt a reakcióelegyből kidesztilláljuk, a maradékhoz 80 liter vizet adunk, a kivált csapadékot tömörödés után kiszűrjük, vízzel több részletben semlegesre mossuk, vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A 13,8 kg cím szerinti nyers terméket metanolból kristályosítjuk.

Kitermelés 12,87 kg (92 %).

15 Olvadáspont 164-166 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -141,3^\circ$ (c=1, dioxán).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), $\delta(\text{ppm})$ }: 0,24 & 1,00 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0,95 (3H,s,18-Me); 1,00 (3H,s,19-Me); 1,06 (1H,m,H-9); 1,19 (1H,m,H-15); 1,32 (1H,m,H-16); 1,66 & 1,75 (2H,m & m,H-20); 1,69 (1H,m,H-14); 1,88 (H-1,m,H-8); 1,94 & 2,06 (2H,m & m,H-21); 20 3,58 (3H,m, -O- CH_3); 3,87 & 4,00 (4H,m & m,2 x -O- CH_2 -); 4,94 (1H,t,H-22); 5,15 (1H,m,H-4); 5,27 (1H,m,H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), $\delta(\text{ppm})$ }: 7,4 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 16,0 (C-15); 18,9 (C-19); 19,4 (C-18); 23,0 (C-16); 28,4 (C-21); 30,9 (C-20); 31,3 (C-8); 49,0 (C-9); 53,2 (C-14); 54,3 (-O- CH_3); 64,96 & 64,99(2 x -O- CH_2 -); 82,2 (C-17); 98,6 (C-4); 105,1 (C-22); 118,1 (C-6); 25 141,2 (C-5); 155,4 (C-3).

9. példa

17-Hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-etoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetál

10 g 3-etoxi-15 β ,16 β -metilén-androszta-3,5,-dién-17-onból kiindulva a 8. példában leírt módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy a reakció teljessé válása után a vizes oldatból kivált olajos terméket 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk,

vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, a szárítószer kiszűrése után a diklór-metánt ledesztilláljuk, a maradékot metanolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 11,02 g (83 %) cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 66-68 °C.

5 $[\alpha]_D^{25} = -132,6^\circ$ (c= 1 dioxán).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0,24 & 1,00 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0,95 (3H,s,18-Me); 1,00 (3H,s,19-Me); 1,06 (1H,m,H-9); 1,19 (1H,m,H-15); 1,30 (3H,t, -O- CH_2 - CH_3); 1,33 (1H,m,H-16); 1,65 & 1,74 (2H,m & m,H-20); 1,69 (1H,m,H-14); 1,87 (H-1,m,H-8); 1,94 & 2,06 (2H,m & m,H-21); 3,78 (2H,m, -O- CH_2 - CH_3); 3,87 & 4,00 (4H,m & m,2 x -O- CH_2 -); 4,94 (1H,t,H-22); 5,13 (1H,m,H-4); 5,24 (1H,m,H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 7,4 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 14,7 (-O- CH_2 - CH_3); 16,0 (C-15); 18,9 (C-19); 19,3 (C-18); 23,0 (C-16); 28,4 (C-21); 30,9 (C-20); 31,3 (C-8); 49,0 (C-9); 53,2 (C-14); 62,2 (-O- CH_2 - CH_3); 64,96 & 64,99(2 x -O- CH_2 -); 82,2 (C-17); 99,1 (C-4); 105,1 (C-22); 117,8 (C-6); 141,4 (C-5); 154,5 (C-3).

15

10. példa

17-Hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dietil-acetát

10 g 15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-onból kiindulva és 12 ml 3-klórpropionaldehid-dietil-acetált használva a 9. példában megadott módon járunk el.

Kitermelés: 10,17 g (77 %) cím szerinti vegyület.

20 Olvadáspont: 46-48 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -141,3^\circ$ (c= 1 dioxán).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (TMS), δ (ppm)}: 0,13 & 0,86 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0,84 (3H,s,18-Me); 0,92 (3H,s,19-Me); 0,99 (1H,m,H-9); 1,07 (1H,m,H-15); 1,11 (6H,t,-O- CH_2 - CH_3); 1,17 (1H,m,H-16); 1,40 & 1,49 (2H,m & m,H-20); 1,59 (1H,m,H-14); 1,72 & 1,82 (2H,m & m,H-21); 1,78 (H-1,m,H-8); 3,43 & 3,57 (4H,m & m, -O- CH_2 - CH_3); 3,49 (3H,m, -O- CH_3); 4,12 (1H,s,-OH); 4,45 (1H,t,H-22); 5,14 (1H,m,H-4); 5,20 (1H,m,H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (TMS), δ (ppm)}: 7,3 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 15,27 (C-15); 15,31 (2 x -O- CH_2 - CH_3); 18,5 (C-19); 19,3 (C-18); 22,3 (C-16); 28,1 (C-21); 30,9 (C-8); 31,8 (C-20); 48,4 (C-9); 52,7 (C-14); 53,9 (-O- CH_3); 60,2 & 60,4 (2 x -O- CH_2 - CH_3); 80,5 (C-17); 98,5 (C-4);

30 103,2 (C-22); 117,6 (C-6); 140,4 (C-5); 154,5 (C-3).

11. példa

17-Hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetál

Szobahőmérsékleten intenzív keverés és nitrogén bevezetés közben 345 liter acetonban
5 feloldunk 12,8 kg 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetált, majd 42 liter vizet és 8,4 kg klóranilt adunk a szuszpenzióhoz, amelyet további négy órán át 25 °C-on keverünk. A kapott oldathoz 400 liter 5 %-os vizes nátrium-piroszulfid-oldatot adunk, majd fél órán át keverjük, végül az acetont vákuumban kidesztilláljuk. A maradékot 256 liter diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist 60 liter 10 %-os, vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd kétszer 50 liter vízzel semlegesre mossuk, a kapott diklór-metános oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A szárítószer kiszűrése után a diklór-metánt ledesztilláljuk, majd a maradékról 25 liter metanolt desztillálunk le. Az olajos terméként kapott (12,2 kg) cím szerinti vegyületet tisztítás nélkül használjuk föl a következő reakciólépéshez.

Az olajos terméket izopropil-alkoholból kristályosíthatjuk. A kristályos termék fizikai
15 állandói:

Olvadáspont: 142-144 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +89,7^\circ$ (c=1 %, kloroform).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0,36 & 1,09 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 1,01 (3H,s,18-Me); 1,13 (3H,s,19-Me); 1,25 (1H,m,H-9); 1,34 (1H,m,H-15); 1,40 (1H,m,H-16); 1,64
20 & 1,76 (2H,m & m,H-20); 1,84 (1H,m,H-14); 1,95 & 2,06 (2H,m & m,H-21); 2,43 (H-1,m,H-8); 3,87 & 3,99 (4H,m & m,2 x -O- CH_2 -); 4,93 (1H,t,H-22); 5,69 (1H,m,H-4); 6,16 (1H,m,H-6); 6,37 (1H,m,H-7).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 7,9 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 15,5 (C-15); 16,3 (C-19); 19,3 (C-18); 23,3 (C-16); 28,3 (C-21); 30,8 (C-20); 37,0 (C-8); 50,5 (C-14); 51,4 (C-9);
25 64,98 & 65,00 (2 x -O- CH_2 -); 81,9 (C-17); 104,9 (C-22); 123,8 (C-4); 128,1 (C-6); 141,0 (C-7); 163,8 (C-5); 199,5 (C-3).

12. példa

15 β ,16 β -Metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol- metiléter

30 A 11. példa szerint kapott 12,2 kg olajos terméket 76 liter metanolban föloldjuk, 0 °C-ra lehűtjük, és folyamatos hűtés közben 0 °C-on 30,5 liter tömény sósavat adunk az oldathoz. 1 órás keverés után az oldatból csapadék formájában kivált cím szerinti vegyületet kiszűrjük, vízzel

több részletben savmentesre mossuk, vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk, a kapott 9,1 kg cím szerinti vegyületet metanolból átkristályosítjuk.

A 11.-12. példában megadott eljárások összesített kitermelése 8,4 kg (74 %).

Olvadáspont: 142-144 °C.

- 5 $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (c=0,5 %, CHCl₃).
- ¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 0,42 & 1,17 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 1,04 (3H,s,18-Me); 1,13 (3H,s,19-Me); 1,20 (1H,m,H-16); 1,25 (1H,m,H-9); 1,36 (1H,m,H-15); 1,68 & 2,24 (2H,m & m,H-20); 1,74 (1H,m,H-14); 1,86 & 2,19 (2H,m & m,H-21); 2,43 (H-1,m,H-8); 3,34 (3H,s,-O-CH₃); 5,05 (1H,m,H-22); 5,69 (1H,m,H-4); 6,17 (1H,m,H-6); 6,39 (1H,m,H-7).
- 10 ¹³ NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 8,9 (CP(15β,16β)(CH₂)); 14,9 (C-15); 16,3 (C-19); 20,3 (C-18); 25,3 (C-16); 31,7 (C-20); 32,7 (C-21); 36,9 (C-8); 50,9 (C-14); 51,2 (C-9); 55,0 (-O-CH₃); 94,5 (C-17); 105,0 (C-22); 123,8 (C-4); 128,1 (C-6); 140,9 (C-7); 163,8 (C-5); 199,5 (C-3).

13. példa

- 15 15β,16β-Metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-metiléter (2. reakció út)

6,0 g 17-hidroxi-15β,16β-metilén-3-metoxi-17α-pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-di-
etil-acetátlból kiindulva a 11. és 12. példában megadott módon járunk el, azzal a különbséggel,
hogy az enoléter klóránilos oxidációjakor kapott 17-hidroxi-15β,16β-metilén-3-oxo-17α-pregna-

- 20 4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetált tisztán nem izoláljuk.

Kitermelés: 3,20 g (65 %).

14. példa

- 15β,16β-Metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-propiléter

- 25 8,9 g 17-hidroxi-15β,16β-metilén-3-oxo-17α-pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-
1,2-etándiil-acetátlból kiindulva a 12. példában megadott módon járunk el azzal a különbséggel,
hogy metanol helyett n-propanolt használunk, valamint a feldolgozásnál a reakcióelegyből a n-
propanolt desztilláljuk ki. A maradékot 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat elvá-
lasztjuk, a szerves fázist kétszer 50 ml vízzel semlegesre mossuk. A diklór-metános oldatot víz-
30 mentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószer kiszűrése után az oldószert ledesztilláljuk,
és a maradékot 80 g szilikagél töltetű oszlopon eluensként diklór-metánt alkalmazva
kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, az eluenst ledesz-

tilláljuk. A maradékként kapott 5,63 g (58 %) olajos konzisztenciájú cím szerinti vegyületet kristályosítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

A termék a propil-csoport térállásában eltérő két vegyület 3:2 arányú keveréke.

- ¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)[major/minor]}: 0,41 & 1,17 / 0,38 & 1,15 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,91 / 0,94 (3H,t,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 1,03 / 1,00 (3H,s,18-Me); 1,131 / 1,127 (3H,s,19-Me); 1,19 / 1,28 (1H,m,H-16); 1,24 (1H,m,H-9); 1,35 (1H,m,H-15); 1,57 / 1,62 (2H,m,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 1,67 & 2,25 / 1,89 & 2,04 (2H,m & m,H-20); 1,74 / 1,67 (1H,m,H-14); 1,87 & 2,18 / 1,84 & 1,95 (2H,m & m,H-21); 2,42 / 2,39 (H-1,m,H-8); 3,33 & 3,65 / 3,38 & 3,73 (2H,m,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 5,15 / 5,08 (1H,m,H-22); 5,69 (1H,m,H-4); 6,17 (1H,m,H-6); 6,39 (1H,m,H-7).
- ¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)[major/minor]}: 8,9 / 9,4 (CP(15β,16β)(CH₂)); 10,84 / 10,80 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 14,9 / 15,1 (C-15); 16,26 / 16,29 (C-19); 20,3 / 19,8 (C-18); 23,0 / 23,1 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 25,4 / 26,6 (C-16); 31,9 / 31,8 (C-20); 32,7 / 32,9 (C-21); 36,94 / 36,79 (C-8); 51,0 / 50,2 (C-14); 51,2 / 51,3 (C-9); 69,4 / 68,7 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 94,3 / 93,6 (C-17); 103,7 / 103,0 (C-22); 123,75 / 123,74 (C-4); 128,13 / 128,08 (C-6); 140,97 / 141,06 (C-7); 163,83 / 163,82 (C-5); 199,45 / 199,41 (C-3).

15. példa

6ξ,7ξ;15β,16β-Biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-metiléter

- 20 Nitrogén bevezetés és intenzív keverés közben szobahőmérsékleten 162 liter vízmentes dimetil-szulfoxidban 19,41 kg trimetil-szulfoxónium-jodidot szuszpendálunk, 4,94 kg kálium-hidroxidot adagolunk hozzá és 1 órán át tovább keverjük.

- Ezt követően 8,14 kg 15β,16β-metilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-metilétert adunk a fentiekben *in situ* elkészített reagens-oldathoz és 20 órán át 25 °C-on keverjük, majd 810 liter vízhez adjuk a reakcióelegyet. A csapadékos oldatot 30 percig keverjük, centrifugán szűrjük, vízzel több részletben semlegesre mossuk, végül vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. A kapott termék a cím szerinti vegyület 6β,7β- és 6α,7α-izomerjeinek keveréke. A keverék 6β,7β-izomer tartalma: 65 %.

Termelés: 8,07 kg.

- 30 A 6β,7β-izomer NMR aszignációja a keverékben:

¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 0,40 & 1,18 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,87 & 1,21 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 0,97 (3H,s,18-Me); 1,10 (3H,d,19-Me); 1,10 (1H,m,H-9);

1,20 (1H,m,H-16); 1,42 (1H,m,H-15); 1,51 (1H,m,H-7); 1,62 (1H,m,H-6); 1,68 & 2,24 (2H,m & m,H-20); 1,76 (1H,m,H-8); 1,86 & 2,19 (2H,m & m,H-21); 1,86 (1H,m,H-14); 3,335 (3H,s,-O-CH₃); 5,05 (1H,m,H-22); 6,02 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 8,9 (CP(15β,16β)(CH₂)); 15,5 (C-15); 17,6 (C-19); 18,9 (CP(6β,7β)(CH₂)); 19,1 (C-6); 20,1 (C-7); 20,2 (C-18); 25,1 (C-16); 31,7 (C-20); 32,69 (C-21); 34,7 (C-8); 51,9 (C-9); 53,1 (C-14); 54,97 (-O-CH₃); 94,5 (C-17); 104,91 (C-22); 125,7 (C-4); 172,0 (C-5); 198,0 (C-3).

A 6α,7α-izomer NMR aszignációja a keverékben:

¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 0,37 & 1,16 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,58 & 0,92 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 0,79 (1H,m,H-9); 1,03 (3H,s,18-Me); 1,15 (3H,d,19-Me); 1,16 (1H,m,H-16); 1,36 (1H,m,H-15); 1,52 (1H,m,H-7); 1,63 (1H,m,H-14); 1,68 & 2,24 (2H,m & m,H-20); 1,79 (1H,m,H-6); 1,86 & 2,19 (2H,m & m,H-21); 2,22 (1H,m,H-8); 3,338 (3H,s,-O-CH₃); 5,04 (1H,m,H-22); 5,96 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 8,66 (CP(15β,16β)(CH₂)); 8,69 (CP(6α,7α)(CH₂)); 14,9 (C-7); 15,2 (C-15); 15,8 (C-6); 17,2 (C-19); 20,6 (C-18); 25,0 (C-16); 30,7 (C-8); 31,75 (C-20); 32,68 (C-21); 41,9 (C-9); 51,8 (C-14); 55,0 (-O-CH₃); 94,7 (C-17); 104,86 (C-22); 126,6 (C-4); 172,5 (C-5); 198,1 (C-3).

A laktol gyűrű metiléter-csoportjának α/β illetve a 6,7-metilén-gyűrű β/α térállása szerint 4 izomer keletkezett, melyek szétválasztása preparatív HPLC segítségével történt.

A tiszta 6β,7β;15β,16β-biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furan-2ξ-ol-metiléter NMR spektroszkópiai adatai:

¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 0,40 & 1,18 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,86 & 1,21 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 0,97 (3H,s,18-Me); 1,10 (3H,d,19-Me); 1,10 (1H,m,H-9); 1,20 (1H,m,H-16); 1,42 (1H,m,H-15); 1,51 (1H,m,H-7); 1,62 (1H,m,H-6); 1,69 & 2,26 (2H,m & m,H-20); 1,76 (1H,m,H-8); 1,86 (1H,m,H-14); 1,87 & 2,20 (2H,m & m,H-21); 3,34 (3H,m,-O-CH₃); 5,05 (1H,m,H-22); 6,02 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 8,9 (CP(15β,16β)(CH₂)); 15,5 (C-15); 17,6 (C-19); 18,9 (CP(6β,7β)(CH₂)); 19,1 (C-6); 20,1 (C-7); 20,2 (C-18); 25,1 (C-16); 31,7 (C-20); 32,7 (C-21); 34,7 (C-8); 51,9 (C-9); 53,1 (C-14); 55,0 (-O-CH₃); 94,5 (C-17); 104,9 (C-22); 125,7 (C-4); 171,9 (C-5); 198,0 (C-3).

16. példa

17-Hidroxi-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetát

13,5 g Trimetil-szulfoxónium-jodidot 250 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban nitrogén
5 atmoszférában 5-10 percig keverünk, majd a szuszpenzióhoz 3,5 g kálium-hidroxidot adunk és további 1 órán át keverjük. A kálium-hidroxid beoldódása nem teljes. Az így előállított reagenshez hozzáadunk 5,0 g 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-acetált és az intenzív keverést továbbra is nitrogén atmoszférában folytatjuk. (A heterogén reakcióelegy 2-4 óra után válik homogénné.)

10 A reakció előrehaladását HPLC módszerrel követjük. 20-24 óra után a reakcióelegyet 2500 ml 10-12 °C-os vízhez csurgatjuk, a kivált csapadék tömörödéséig 2 órán át keverjük, a kristályokat kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Így 4,33 g (83,7%) cím szerinti nyers terméket kapunk, ami a 6 β ,7 β - és 6 α ,7 α -izomer mintegy 3:1 arányú keveréke.

15 **A 6 β ,7 β -izomer NMR aszignációja a keverékben:**

^1H NMR {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0,34 & 1,10 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0,86 & 1,20 (2H,m & m,CP(6 β ,7 β)(CH_2)); 0,93 (3H,s,18-Me); 1,10 (3H,d,19-Me); 1,10 (1H,m,H-9); 1,40 (1H,m,H-15); 1,40 (1H,m,H-16); 1,50 (1H,m,H-7); 1,61 (1H,m,H-6); 1,68 & 1,75 (2H,m & m,H-20); 1,76 (1H,m,H-8); 1,96 & 2,07 (2H,m & m,H-21); 1,97 (1H,m,H-14); 3,88 & 4,00
20 (4H,m & m,2 x -O- CH_2 -); 4,95 (1H,m,H-22); 6,02 (1H,m,H-4).

^{13}C NMR {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 7,9 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 16,1 (C-15); 17,6 (C-19); 18,9 (CP(6 β ,7 β)(CH_2)); 19,0 (C-6); 19,2 (C-18); 20,2 (C-7); 23,04 (C-16); 28,34 (C-21); 30,88 (C-20); 34,8 (C-8); 52,1 (C-9); 52,6 (C-14); 64,98 & 65,01 (2 x -O- CH_2 -); 81,8 (C-17); 104,94 (C-22); 125,7 (C-4); 171,9 (C-5); 198,0 (C-3).

25 **A 6 α ,7 α -izomer NMR aszignációja a keverékben:**

^1H NMR {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0,30 & 1,06 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0,57 & 0,90 (2H,m & m,CP(6 β ,7 β)(CH_2)); 0,80 (1H,m,H-9); 1,00 (3H,s,18-Me); 1,15 (3H,d,19-Me); 1,34 (1H,m,H-15); 1,35 (1H,m,H-16); 1,51 (1H,m,H-7); 1,68 & 1,75 (2H,m & m,H-20); 1,73 (1H,m,H-14); 1,79 (1H,m,H-6); 1,96 & 2,07 (2H,m & m,H-21); 2,23 (1H,m,H-8); 3,88 & 4,00
30 (4H,m & m,2 x -O- CH_2 -); 4,94 (1H,m,H-22); 5,95 (1H,m,H-4).

^{13}C NMR {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 7,6 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 8,7 (CP(6 α ,7 α)(CH_2)); 15,0 (C-7); 15,77 (C-6); 15,84 (C-15); 17,2 (C-19); 19,5 (C-18); 22,94 (C-16); 28,33 (C-21);

30,7 (C-8); 30,86 (C-20); 42,0 (C-9); 51,2 (C-14); 64,97 & 65,0 (2 x -O-CH₂-); 82,0 (C-17); 105,00 (C-22); 126,6 (C-4); 172,4 (C-5); 198,06 (C-3).

17. példa

6ξ,7ξ;15β,16β-Biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-

5 metiléter

A 16. példa szerint kapott 4,0 g terméket 25 ml metanolban föloldjuk, az oldatot 0 °C-ra lehűtjük és folyamatos hűtés közben 0 °C-on 10 ml tömény sósavat adunk hozzá. 1 órás keverés után az oldatból kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel több részletben savmentesre mossuk, vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Így 2,9 g (78,3%) cím szerinti vegyületet kapunk. A termék 6β,7β-izomer tartalma: 58 %.

18. példa

6ξ,7ξ;15β,16β-Biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-propiléter

10,2 g Trimetil-szulfonórium-jodidot 92 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban nitrogén atmoszférában 5-10 percig keverünk, majd a szuszpenzióhoz 2,6 g kálium-hidroxidot adunk és további 1 órán át keverjük. A kálium-hidroxid beoldódása nem teljes. A fenti módon készült reagenshez 4,6 g 15β,16β-metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-propilétert adunk és az intenzív keverést továbbra is nitrogén atmoszférában folytatjuk. (A heterogén reakcióelegy 2-4 óra után válik homogénné.)

20 A reakció előrehaladását HPLC módszerrel követjük. 20-24 óra után a reakcióelegyet 1000 ml 10-12 °C-os vízhez csurgatjuk, a kivált csapadék tömörödéséig 2 órán át keverjük, a kristályokat kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Így 4,4 g (92,8 %) cím szerinti nyers terméket kapunk.

25 A termékben a laktol gyűrű propil-éter csoportjának α/β, illetve a 6,7-metilén-gyűrű β/α térállása szerint 4 izomer keletkezett, melyek szétválasztása preparatív HPLC segítségével történt.

A tiszta 6β,7β;15β,16β-biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furan-2ξ-ol-propiléter NMR spektroszkópiai adatai:

30 ¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 0,39 & 1,18 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,86 & 1,20 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 0,90 (3H,t,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 0,95 (3H,s,18-Me); 1,10 (3H,d,19-Me); 1,10 (1H,m,H-9); 1,19 (1H,m,H-16); 1,41 (1H,m,H-15); 1,51 (1H,m,H-7); 1,56 (2H,m,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 1,62 (1H,m,H-6); 1,69 & 2,27 (2H,m & m,H-20); 1,75 (1H,m,H-8);

1,86 (1H,m,H-14); 1,88 & 2,19 (2H,m & m,H-21); 3,33 & 3,64 (4H,m & m,-O-CH₂-CH₂-CH₃); 5,15 (1H,m,H-22); 6,02 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 8,9 (CP(15β,16β)(CH₂)); 10,8 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 15,4 (C-15); 17,6 (C-19); 18,9 (CP(6β,7β)(CH₂)); 19,1 (C-6); 20,1 (C-7); 20,2 (C-18); 23,0 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 25,2 (C-16); 31,8 (C-20); 32,7 (C-21); 34,7 (C-8); 51,9 (C-9); 53,1 (C-14); 69,4 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 94,3 (C-17); 103,7 (C-22); 125,7 (C-4); 172,0 (C-5); 198,0 (C-3).

19. példa

17-Hidroxi-3-oxo-6ξ,7ξ;15β,16β-biszmétilén-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton

(nyers drospirenon)

- 10 8,00 kg 6ξ,7ξ;15β,16β-biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-metilétert szobahőmérsékleten 80 liter acetonban feloldunk, az oldatot 0-2 °C-ra hűtjük és intenzív keverés közben 0-5 °C hőmérsékletet tartva 24 liter Jones-reagenst adagolunk az oldathoz. A reakcióelegyet további 1 órán át 0-5 °C-on keverjük, majd a hőmérsékletet tartva
- 15 180 liter vizet adunk a heterogén részt is tartalmazó acetonos oldathoz, az acetont és az izopropil-alkohol feleslegét a vizes oldatból vákuumban kidesztilláljuk. A visszamaradó vizes szuszpenziót 25 °C-ra hűtjük, 1 órán át a csapadék tömörödéséig keverjük. Ezt követően a kristályos anyagot centrifugán kiszűrjük, vízzel több részletben semlegesre mossuk, vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. A nyers terméket (7,62 kg) 80 liter etil-acetátban 0,76 kg aktív szén-
- 20 nel derítjük, a derítőszén kiszűrése után az oldószert ledesztilláljuk. A bepárlási maradékként kapott 6,15 kg olajos terméket (drospirenon tartalom: 60 %) kromatográfiásan tisztítjuk.

20. példa

17-Hidroxi-3-oxo-6ξ,7ξ;15β,16β-biszmétilén-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton

(nyers drospirenon)

- 25 3,0 g 6ξ,7ξ;15β,16β-biszmétilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-propiléter kiindulási anyag felhasználásával a 19. példa szerint járunk el.

A cím szerinti nyers termék mennyisége: 2,75 g. Ennek tisztítása szintén a 19. példa szerint történt.

21. példa

- 30 17-Hidroxi-3-oxo-6ξ,7ξ;15β,16β-biszmétilén-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton

(drospirenon) előtisztítása alacsony nyomású normál fázisú kromatográfiával

32 cm átmérőjű, 250 cm hosszúságú oszlopba zagytöltéssel 90 kg szilikagél (MERCK Kieselgel, 40-63 µm szemcseméret) töltünk. 2,5 kg nyers drospirenont 13,5 liter diklór-metánban oldunk, gravitációs úton az oszlopban lévő szilikagél ágy tetejére rétegezzük, majd 5 liter, 57:33:10 tf% összetételű diizopropil-éter/etil-acetát/diklór-metán eluenssel szintén 5 gravitációs úton bemossuk. Az oszlopot az eluenssel feltöltjük, lezárjuk, majd 200 liter/óra áramlási sebességgel elkezdjük az eluálást. 600 liter eluens leszedése után 50 literes frakciókat szedünk (mintegy 20 db-ot), melyeket vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel mérünk. Az összetétel alapján „6α,7α-izomerben dús”, „vegyes” és „előtisztított drospirenont” frakciókká egyesítjük. A frakciók bepárlásával kapott szilárd anyagot 10:90 tf% összetételű diklór-metán/diizopropil-éter elegyből kristályosítjuk. A „vegyes” frakció a céltermék drospirenont mellett a nyers kiindulási anyaggal mintegy megegyező mennyiségben (25-30 %-ban) tartalmazza a 6α,7α-izomert. Az „előtisztított drospirenont” frakció 6α,7α-izomer tartalma legfeljebb 2 %. Az oszlopra felvitt 2,5 kg nyers drospirenontból mintegy 1,1 kg „előtisztított” drospirenont kapunk. A „vegyes” frakció tömege mintegy 0,6 kg. Ez a fenti elő-kromatográfiási műveletbe visszaforgatható. 15

Az „előtisztított” termék összesített mennyisége: 1353 g (54,6 %).

A 17-hidroxi-6α,7α;15β,16β-biszmetilén-3-oxo-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton (drospirenont-6α,7α-izomer) kinyerése:

A „6α,7α-izomerben dús” frakció bepárlásával kapott bepárlási maradék 10:90 tf% összetételű acetont/diizopropil-éter elegyből, majd metanol-víz elegyből történő kristályosításával 20 tiszta drospirenont-6α,7α-izomert nyerünk.

Olvadáspont: 202-203 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$ (c=0,5 %, kloroform).

UV: λ_{max} : 259 nm, $\epsilon = 17811$ (etanol).

25 1H NMR {500 MHz, $CDCl_3$ (TMS), δ (ppm)}: 0,50 & 1,30 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,57 & 0,94 (2H,m & m,CP(6α,7α)(CH₂)); 0,81 (1H,m,H-9); 1,06 (3H,s,18-Me); 1,16 (3H,d,19-Me); 1,32 (1H,m,H-16); 1,52 (1H,m,H-7); 1,53 (1H,m,H-15); 1,72 (1H,m,H-14); 1,82 (1H,m,H-6); 2,10 & 2,42 (2H,m & m,H-20); 2,25 (1H,m,H-8); 2,51 & 2,62 (2H,m & m,H-21); 5,96 (1H,m,H-4).

30 ^{13}C NMR {125 MHz, $CDCl_3$ (TMS), δ (ppm)}: 8,6 (CP(6α,7α)(CH₂)); 9,7 (CP(15β,16β)(CH₂)); 14,6 (C-7); 15,7 (C-6); 16,4 (C-15); 17,1 (C-19); 20,05 (C-18); 24,3 (C-16); 29,3 (C-21); 30,3

(C-8); 30,7 (C-20); 41,9 (C-9); 50,6 (C-14); 96,3 (C-17); 126,8 (C-4); 171,6 (C-5); 176,6 (C-22); 197,9 (C-3).

Finom-kromatografálás HPLC-vel

20 cm átmérőjű axiális tömörítésű HPLC oszlopba zagyos módszerrel 8 kg szilikagél
5 töltünk (UETIKON C-GEL C-490, 15-35 µm szemcseméret, tömörített töltethossz mintegy 60 cm), majd az oszlopot az előtisztításnál használt eluenssel kondicionáljuk. 80 g „előtisztított” drospirenont (6α,7α-izomer tartalma legfeljebb 2 %) 600 ml diklór-metánban oldunk, majd az oszlopba injektáljuk. Ezt követően 80 liter/óra eluens áramlási sebességgel eluálunk, az oszlopot elhagyó eluent UV detektorral detektáljuk. Az anyag áttörésétől kezdődően egy 3,6 liter térfogatú előfrakciót gyűjtünk össze, ami az izomerek keverékét tartalmazza. Ezt követően szedjük le a „finom-kromatografált” drospirenont. A drospirenon lejövetelét a detektor jelzi, a kapott frakció térfogata mintegy 20 liter. Az előfrakciót, illetve a „finom-kromatografált” drospirenon frakciót bepároljuk, majd a bepárlási maradékot 10:90 tf% összetételű diklór-metán/diizopropil-éter elegyből kristályosítjuk. Az előfrakcióból kapott kristályos anyag tömege 20-25 g, 6α,7α-izomer
10 tartalma legfeljebb 2 %. A kristályos „finom-kromatografált” drospirenon tömege mintegy 55-60 g, 6α,7α-izomer tartalma legfeljebb 0,1 %. Az előfrakció termékét a finom-kromatográfiási műveletbe visszaforgattuk, így összesítve 75 g (93,7 %) drospirenont kaptunk.

A 2,5 kg nyers termékre számított termelés 1268 g (50,73 %).

A finom-kromatográfia után kapott 1268 g kristályos terméket 12,5 l izopropil-
20 alkoholban visszafolyatás közben feloldjuk, majd a kapott oldatot 0 °C-ra visszahűtjük, a kivált kristályokat kiszűrjük, 500 ml izopropil-alkohollal anyalúg mentesre mossuk, tömegállandóságig szárítjuk. A kapott kristályos anyag tömege: 1230 g (49,2 %).

A kristályosítást az alábbi oldószerekből is elvégezhetjük a fentiekkel megegyező eredménnyel: metanol, etanol, propanol, izopropanol, etil-acetát, legfeljebb 10 tf% vizet tartalmazó
25 metanol/víz, etanol/víz, propanol/víz, izopropanol/víz elegy, vagy legfeljebb 50 tf% acetont tartalmazó aceton/diizopropil-éter elegy, legfeljebb 50 tf% etil-acetátot tartalmazó ciklohexán/etil-acetát elegy, legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/diizopropil-éter elegy vagy legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/hexán elegy.

Olvadáspont: 201 °C.

30 $[\alpha]_D^{25} = -182^\circ$ (c= 1, diklór-metán).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0,53 & 1,33 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0,87 & 1,22 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 1,00 (3H,s,18-Me); 1,10 (3H,d,19-Me); 1,12 (1H,m,H-9);

1,36 (1H,m,H-16); 1,50 (1H,m,H-7); 1,59 (1H,m,H-15); 1,64 (1H,m,H-6); 1,79 (1H,m,H-8); 1,95 (1H,m,H-14); 2,11 & 2,44 (2H,m & m,H-20); 2,53 & 2,64 (2H,m & m,H-21); 6,03 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)}: 10,0 (CP(15β,16β)(CH₂)); 16,6 (C-15); 17,6 (C-19); 18,8 (CP(6β,7β)(CH₂)); 19,0 (C-6); 19,73 (C-18); 19,75 (C-7); 24,6 (C-16); 29,3 (C-21); 30,7 (C-20); 34,3 (C-8); 51,7 (C-9); 51,9 (C-14); 96,1 (C-17); 125,9 (C-4); 171,1 (C-5); 176,5 (C-22); 197,8 (C-3).

A fentiekben leírt kromatográfiás elválasztásokat hasonló eredménnyel elvégeztük 64:18:18 tf% összetételű ciklohexán/etil-acetát/aceton, 55:35:10 tf% összetételű ciklohexán/etil-acetát/acetonitril, 50:30:20 tf% összetételű ciklohexán/metil-terc.-butil-éter/aceton oldószer elegyekkel is, a fentiekben megadott adszorbenst használva.

22. példa

17-Hidroxi-3-oxo-6β,7β;15β,16β-biszmetylén-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton

8,00 g 6β7β;15β,16β-biszmetylén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furan-2'ξ-ol-metylétert szobahőmérsékleten 80 ml acetonban feloldunk, 0-2 °C-ra hűtjük és intenzív keverés közben 0-5 °C hőmérsékletet tartva 24 ml Jones-reagenst adagolunk az oldathoz. A reakcióelegyet további 1 órán át 0-5 °C-on keverjük, majd a hőmérsékletet tartva a Jones-reagens feleslegét 32 ml izopropil-alkohollal elbontjuk. Harminc perces keverés után 180 ml vizet adunk a heterogén részt is tartalmazó acetonos oldathoz, az acetont és a izopropil-alkohol feleslegét a vizes oldatból vákuumban kidesztilláljuk. A visszamaradó vizes szuszpenziót 25 °C-ra hűtjük, 1 órán át a csapadék tömörödéséig keverjük. Ezt követően a kristályos anyagot centrifugán kiszűrjük, vízzel több részletben semlegesre mossuk, vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. A nyers terméket (7,7 g) 80 ml etil-acetátban 0,77 g aktív szénnel derítjük, a derítőszén kiszűrése után az oldószert ledesztilláljuk. A bepárlási maradékként kapott kristályos terméket izopropil-alkoholból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 6,28 g (82 %).

Olvadáspont: 201-202 °C.

23.példa

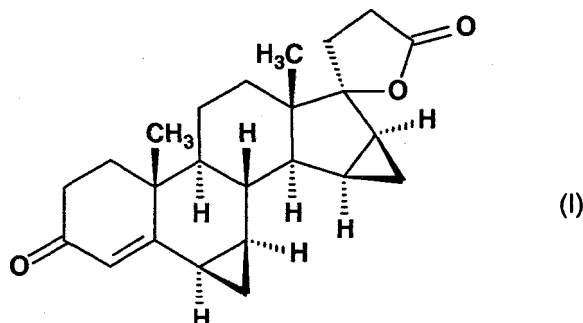
17-hidroxi-3-oxo-6β,7β;15β,16β-biszmetylén-17α-pregn-4-én-21-karbonsav-γ-lakton

4 g 6β7β;15β,16β-biszmetylén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β-1')spiro-5']-perhidro-furan-2'ξ-ol-propil-éter kiindulási anyag felhasználásával a 22. példa szerint járunk el.

A cím szerinti átkristályosított termék mennyisége: 2,71 g (76,6 %).

Szabadalmi igénypontok:

1. Ipari eljárás az (I) képletű

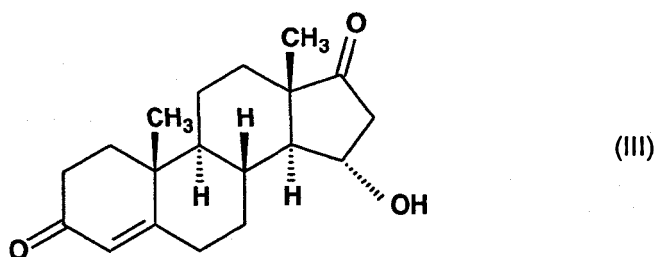


5

17-hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton (III) képletű, ismert 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dionból történő előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

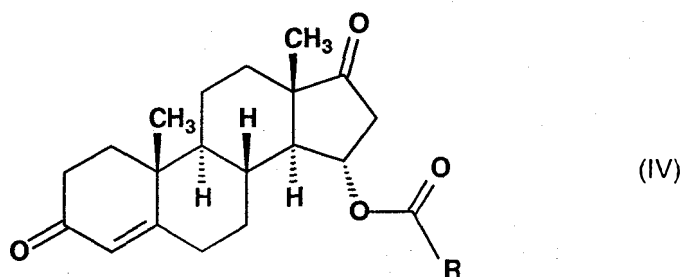
a (III) képletű, ismert 15 α -hidroxi-androszt-4-én-3,17-dion

10

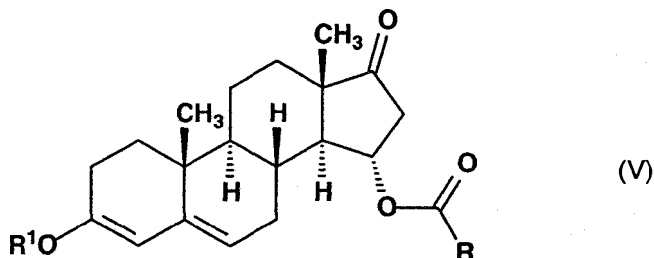


15-helyzetű hidroxil-csoportját valamely 1-6 szénatomos alkánsav reaktív származékával észte-
rezzük,

15 a kapott (IV) általános képletű 15 α -aciloxi-androszt-4-én-3,17-diont



- ahol R hidrogénatom, vagy egy 1-5-szénatomos alkil-csoport lehet - savas katalizátor jelenlétében egy 1-4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó trialkil-ortoformiáttal reagáltatjuk, a keletkezett (V) általános képletű 15α -aciloxi-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont

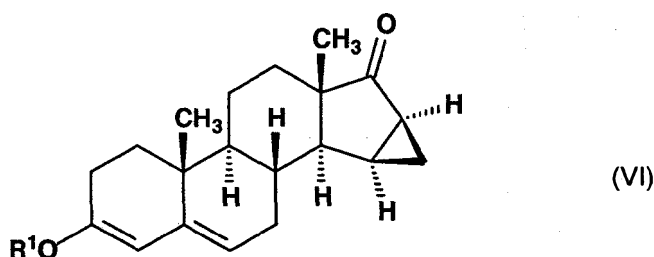


5

- ahol R jelentése a fenti és R^1 egy 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent - egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

a kapott (VI) általános képletű $15\beta,16\beta$ -metilén-3-alkoxi-androszta-3,5-dién-17-ont

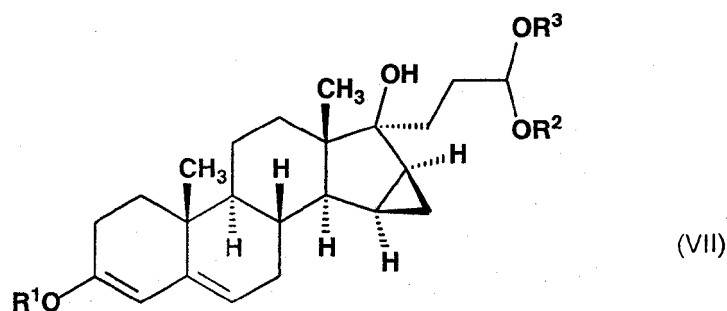
10



- ahol R^1 jelentése a fenti - fém-lítium jelenlétében 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal, vagy egy 1-4 szénatomos alkil-csoportokat tartalmazó 2-(2-bróm-etil)-dialkoxi-acetállal reagáltatjuk,

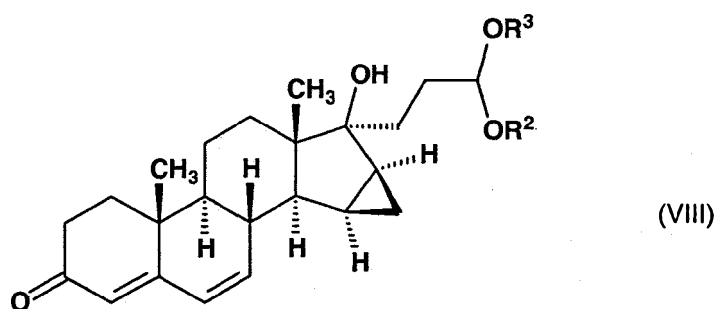
15

a keletkezett (VII) általános képletű 17-hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilén-3-alkoxi- 17α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilén-3-alkoxi- 17α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált



- ahol R^1 jelentése a fenti, és R^2 és R^3 vagy egy-egy 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent, vagy együtt egy 1,2-etilén-csoportot képeznek - klóranillal [2,3,5,6-tetraklór-2,5-ciklohexadién-1,4-dionnal] oxidáljuk,

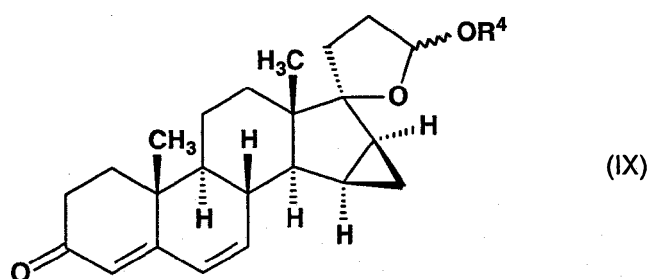
- 5 a kapott (VIII) általános képletű 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs 1,2-etándiil-acetált, vagy a 17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-dialkoxi-acetált



- 10 - ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti -

vagy a.) savas közegben ciklizáljuk,

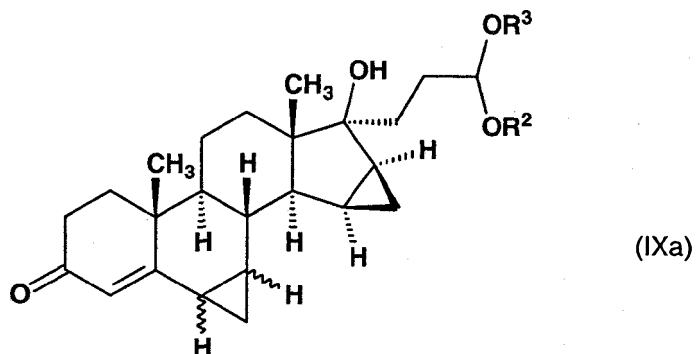
a keletkezett (IX) általános képletű 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1]spiro5']-perhidro-furán-2'ξ-ol-alkilétert



15

- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a ~ kötésvonal α és β térállást jelent - egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk,

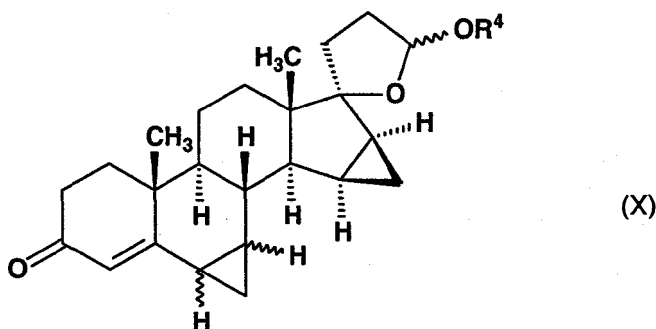
- 20 vagy b.) egy trimetil-szulfoxónium-sóból alkálifém-hidroxiddal dimetil-szulfoxidban in situ előállított trimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatjuk, majd a kapott (IXa) általános képletű biszmetilén származékot



- ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - savas közegben ciklizáljuk,

5 majd

a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott (X) általános képletű 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -bismetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléter keverékből

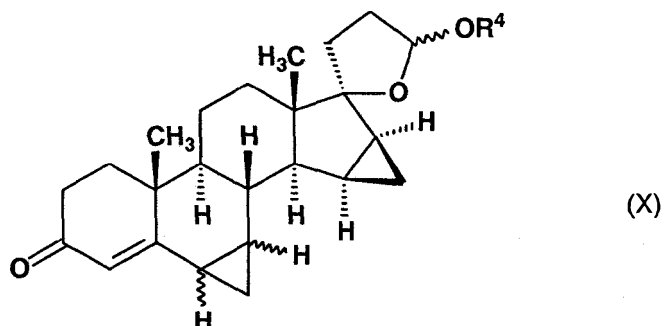


10

- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - vagy kromatográfiás úton elkülönítjük a 6 β ,7 β -izomert, amit Jones-reagenssel drospirenonná oxidálunk, vagy,

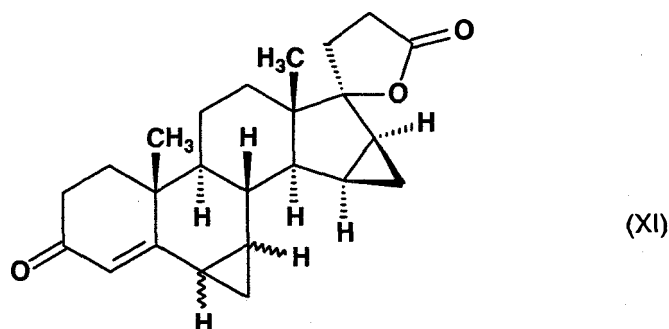
a fenti alternatív lépéssor bármelyike végén kapott (X) általános képletű 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -

15 bismetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléter keveréket



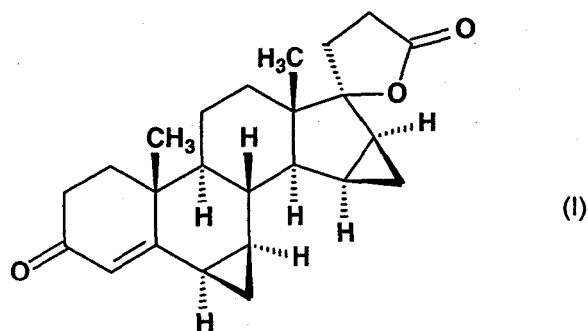
- ahol R^4 jelentése metil-, etil- vagy propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - Jones-reagenssel oxidáljuk,

és végül a kapott (XI) általános képletű 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-5 [17(β -1)spiro5']-perhidro-furán-2'-on (17-hidroxi-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton) izomer keverékből



- ahol a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - az 6 β ,7 β -izomert elkülönítjük

10 és a fenti bármelyik szintézis ág szerint kapott (I) képletű



drospirenont kívánt esetben kristályosítással tisztítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a (XI) általános képletű izomer termékek - ahol a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent - kromatográfiás elválasztását szilikagél adszorbensen végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a (XI) általános képletű izomer termékek - ahol a ~ kötésvonal α és β térállást jelent - kromatográfiás elválasztását két lépésben, egy elő- és egy finom-kromatográfiás lépésben végezzük.

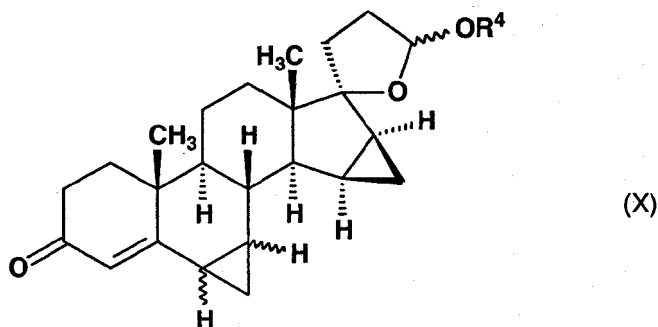
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a (XI) általános ké-

5 letű izomer termékek - ahol a ~ kötésvonal α és β térállást jelent - kromatográfiás elválasztását 64:18:18 tf% összetételű ciklohexán/etil-acetát/aceton, vagy 55:35:10 tf% összetételű ciklohexán/etil-acetát/acetonitril, vagy 50:30:20 tf% összetételű ciklohexán/metil-terc-butil-éter/aceton, vagy 73:27 tf% összetételű ciklohexán/aceton elegy eluensként történő alkalmazásával hajtjuk végre.

10 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a kapott (I) képletű drospirenon kristályosítását metanol, etanol, propanol, izopropanol, etil-acetát, legfeljebb 10 tf% vizet tartalmazó metanol/víz, etanol/víz, propanol/víz, izopropanol/víz elegy, vagy legfeljebb 50 tf% acetont tartalmazó aceton/diizopropil-éter elegy, legfeljebb 50 tf% etil-acetátot tartalmazó ciklohexán/etil-acetát elegy, legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/diizopropil-
15 éter elegy vagy legfeljebb 10 tf% diklór-metánt tartalmazó diklór-metán/hexán elegy alkalmazásával hajtjuk végre.

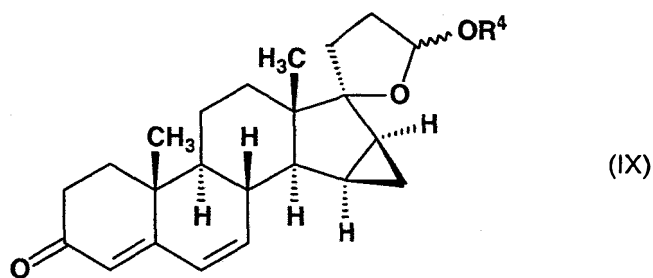
6. A találmány szerinti eljárásban intermediereként használt (X) általános képletű 6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1]spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléterek

20



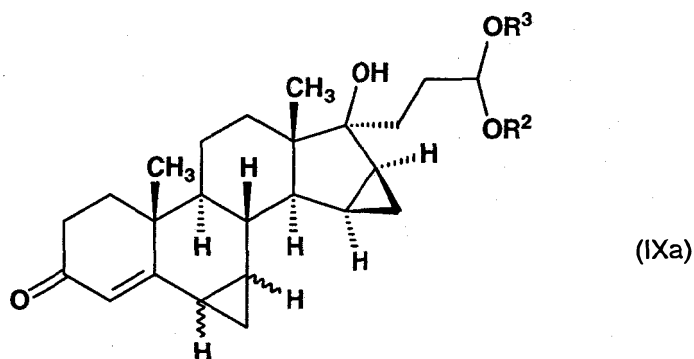
- ahol R^4 jelentése metil-csoport és a ~ kötésvonal α és β térállást jelent -.

7. A találmány szerinti eljárásban intermediereként használt (IX) általános képletű 15 β ,16 β -
25 metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1]spiro5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-alkiléterek



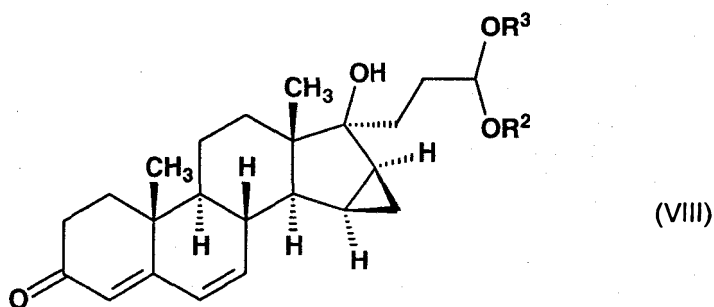
- ahol R^4 jelentése propil-csoport és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent -.

8. A találmány szerinti eljárásban intermediereként használt (IXa) általános képletű bisz-
5 metilén származékok



- ahol R^2 és R^3 egy 1,2-etilén-csoportot képez és a $\sim$ kötővonal α és β térállást jelent -.

10 9. A találmány szerinti eljárásban intermediereként használt (VIII) általános képletű 17-
hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehyd-acetál-származékok



15 - ahol R^2 és R^3 egy 1,2-etilén-csoportot képez -.

10. A találmány szerinti eljárásban intermediereként használt következő vegyületek:
15 α -(pivaloil-oxi)-androszt-4-én-3,17-dion,

- 15 α -(pivaloil-oxi)-3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-on,
15 α -acetoxi-3-etoxi-androszta-3,5-dién-17-on,
dimetil-[(3-metoxi-17-oxo-androszta-3,5-dién-15 β -il)metil]-szulfoxónium-jodid,
17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-
5 etándiil-acetál,
17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-etoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-
acetál,
17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-metoxi-17 α -pregna-3,5-dién-21-karboxaldehid-dietil-acetál,
17-hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dién-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-
10 acetál,
15 β ,16 β -metilén-3-oxo-androszta-4,6-dién-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-propiléter,
6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-
metiléter,
6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furan-2' ξ -ol-
15 propiléter,
6 β ,7 β ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furan-2' ξ -ol-
metiléter,
6 β ,7 β ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-androszt-4-én-[17(β -1')spiro-5']-perhidro-furán-2' ξ -ol-
propiléter,
20 17-hidroxi-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karboxaldehid-gyűrűs-1,2-etándiil-
acetál,
17-hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -biszmetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21-karbonsav- γ -lakton (dro-
spiren-6 α ,7 α -izomer).

INTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

Handwritten signature

Handwritten initials

*Handwritten text: + 2 lap ragz
ML*