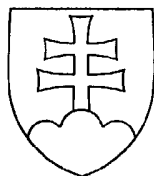


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 991

- (21) Číslo prihlášky: **494-95**
(22) Dátum podania: **13.10.1993**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 42 35 220.7**
(32) Dátum priority: **13.10.1992**
(33) Krajina priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia: **09.08.1995**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **09.10.2000**
(86) Číslo PCT: **PCT/EP93/02823, 13.10.1993**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁷:

C 07J 53/00

A 61K 31/56

(73) Majiteľ patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin, DE;

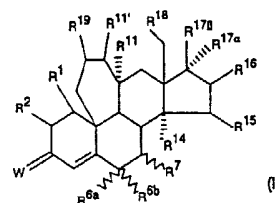
(72) Pôvodca vynálezu: Ottow Eckhard, Berlin, DE;
Schwede Wolfgang, Berlin, DE;
Halbrodt Wolfgang, Berlin, DE;
Fritzemeier Karl-Heinrich, Berlin, DE;
Krattenmacher Rolf, Berlin, DE;

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **19,11-Premostené 4-estrény, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci, ich použitie a medziprodukty na ich výrobu**

(57) Anotácia:

Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti a spôsob ich výroby. Uvedené zlúčeniny majú silné gestagénne účinky a sú vhodné na výrobu liečiv. Ďalej je opísaný farmaceutický prostriedok s ich obsahom a medziprodukty na ich výrobu.



Oblasť techniky

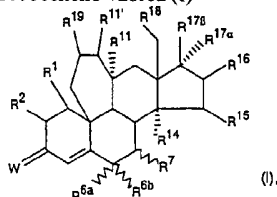
Vynález sa týka nových 19,11-premostených 4-estrénov, spôsobu ich výroby, ich použitia, medziproduktov na ich výrobu a farmaceutických preparátov, uvedené látky obsahujúcich.

Doterajší stav techniky

19,11 β -premostené steroidy, ako najbližšie štruktúrne príbuzný druh opisovaným zlúčeninám, vyplývajú z DE-A 37 08 942 (EP-A 0 283 428).

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú 19,11-premostené 4-estrény všeobecného vzorca (I)



v ktorom

W znamená kyslíkový atóm, hydroxyiminoskupinu >N-OH alebo dva vodíkové atómy,

R¹ a R² znamená vodíkový atóm alebo spoločne dodatočnú väzbu alebo α -stojací metylénový mostík,

R^{6a} a R^{6b} znamená vodíkový atóm alebo spoločne metylénovú skupinu alebo spoločne s uhlíkovým atómom 6 vytvorený trojčlenný kruh, pričom v týchto prípadoch znamená R⁷ vodíkový atóm alebo

R^{6a} znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo priamy alebo rozvetvený, nasýtený a v polohe α - alebo β - stojací alkylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom R^{6b} a R⁷ znamenajú vodíkový atóm alebo predstavujú dodatočnú väzbu alebo

R^{6b} a R⁷ znamenajú spoločne α - alebo β -stojací metylénový mostík, pričom potom R^{6a} znamená vodíkový atóm,

R⁷ znamená priamy alebo rozvetvený, nasýtený α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s až 4 uhlíkovými atómami alebo tioskupinu -SR²⁰, pričom

R²⁰ znamená vodíkový atóm alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ znamenajú vodíkový atóm alebo

R¹⁴ znamená α -stojací vodíkový atóm a R¹⁵ a R¹⁶ znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo α - alebo β -stojací metylénový mostík alebo

R¹⁴ a R¹⁵ znamenajú vodíkový atóm a R¹⁶ znamená α - alebo β -stojací alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo

R¹⁶ tvorí spoločne s R^{17a} α -stojací metylénový mostík a R^{17b} znamená skupinu -C(=O)-R²² alebo

R¹⁶ znamená vodíkový atóm, pričom R¹⁴ a R¹⁵ tvoria spoločne dodatočnú väzbu alebo

R¹¹, R^{11'} a R¹⁹ znamenajú vodíkový atóm alebo

R¹¹ znamená α -stojací vodíkový atóm a R^{11'} a R¹⁹ znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo

R¹⁹ znamená vodíkový atóm a R¹¹ a R^{11'} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu,

R^{17b}/R^{17a} znamenajú skupiny

-OR²¹/(CH₂)_n-A,

-OR²¹/(CH₂)_m-C $\equiv$ C-B,

-OR²¹/(CH₂)_p-CH=CH-(CH₂)_k-D,

-OR²¹-HC=C-CEG,

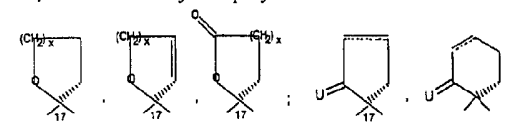
-OR²¹-CF₃,

-C(=O)-R²²-OR²³,

-C(=O)-R²²/(C₁-C₄)-alkyl alebo

-C(=O)-R²²-F alebo

R^{17b}/R^{17a} znamenajú skupiny



v ktorých znamená
x 1 alebo 2 a

U kyslík alebo skupinu $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$, pričom

pričom

R²¹ a R²³ znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R²² znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

A znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu alebo skupinu -COOR²⁴ alebo -OR²⁵, pričom

R²⁴ znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R²⁵ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

B znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkinyllovú skupinu s 2 až 3 uhlíkovými atómami, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo hydroxyalkylovú, alkoxyalkylovú alebo alkanoyloxyalkylovú skupinu so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej, alkoxylovej alebo alkanoylovej časti,

D znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoyloxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

E a G znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

n znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

m znamená 0, 1 alebo 2,

p znamená 0 alebo 1,

k znamená 0, 1, 2 alebo 3 a

R¹⁸ znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu.

Výhodné sú podľa predloženého vynálezu také zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom

W znamená kyslíkový atóm alebo dva vodíkové atómy,

R^{6a} a R^{6b} znamená vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom 6 vytvorený trojčlenný kruh alebo

R^{6a} znamená atóm chlóru alebo brómu alebo priamy, nasýtený α - alebo β - stojací alkylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo

R^{6b} a R^{7b} znamenajú spoločne β -stojací metylénový mostík, alebo spoločne dodatočnú dvojité väzbu alebo

R⁷ znamená priamy alebo rozvetvený, nasýtený α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s až 4 uhlíkovými atómami,

R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ znamenajú vodíkový atóm alebo

R¹⁴ znamená α -stojací vodíkový atóm a R¹⁵ a R¹⁶ znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo β -stojací metylénový mostík,

R^{17b}/R^{17a} znamenajú skupiny

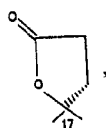
-OH/CH₃,

-OC(O)CH₃/-CH₃,

-OH/-C $\equiv$ CH,

-OC(O)CH₃/-C $\equiv$ CH,

-OH/-C≡C-CH₃,
 -OC(O)CH₃/-C≡C-CH₃,
 -C(O)CH₃/-OC(O)CH₃ alebo



pričom ostatné substituenty môžu mať všetky vo vzorci (I) uvedené významy.

V nasledujúcom uvedené zlúčeniny sú podľa predloženeho vynálezu obzvlášť výhodné:

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-6-chlór-1β,2β,9,11α-tetrahydro-3'H-cyklopropal[1,2]-[6''H]benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-6-metyl-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-6-chlór-1β,2β,4'',5'',9,11α-hexahydro-3'H-cyklopropal[1,2]-[6''H]benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-6-metyl-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homo-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,
 9,11α-dihydro-17-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 3',9,11α,16β-tetrahydrocyklopropal-[16,17][6H]-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 9,11α-dihydro-17-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 3',9,11α,16β-tetrahydrocyklopropal-[16,17][6H]-benzo[10,9,11]-18α-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dión,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1,3-pentadiinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 (Z)-9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxypropyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 17β-hydroxy-17α-metyl-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 17α-etinyl-17β-hydroxy-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,

5',6'-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(propyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4-én-3-on,
 17α-(1-butinyl)-9,11α-dihydro-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17α-(1,2-propadienyl)-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4-én-3-on,
 17α-etinyl-17β-hydroxy-4',5',11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,
 17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4',5',11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,
 5',6'-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4-én-3-on,
 5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(propinyl)-9H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,
 9,11α-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 17α-etinyl-17β-hydroxy-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 9,11α-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4,15-dién-3-on,
 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4,15-dién-3-on,
 17α-etinyl-17β-hydroxy-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4,15-dién-3-on,
 4'',5'',9,11α-tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17β,2''(3''H)-furán]-3-on,
 3'',4'',9,11α-tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17β,2''(5''H)-furán]-3,5''-dión,
 3''',4''',6α,7α,9,11α,15α,16α-octahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropal[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17β,2''''(5''''H)-furán]-3,5''''-dión,
 3''',4''',9,11α,15α,16α-hexahydrospiro-[cyklopropán-1,6'-[3H]-cyklopropán[15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17β,2''''(5''''H)-furán]-3',5''''-dión,
 3''',4''',9,11α,15α,16α-hexahydrospiro-[cyklopropán-1,6'-[3H]-cyklopropán[15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-1,4-dién-17β,2''''(5''''H)-furán]-3',5''''-dión,
 3''',4''',4''',5''',6α,7α,9,11α,15α,16α-decahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17β,2''''(5''''H)-furán]-3',5''''-dión,
 3'',4'',9,11α-tetrahydrospiro-[6'-benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4-én-17β,2''(5''H)-furán]-3',5''-dión,
 3''',4''',6α,7α,9,11α,15α,16α-octahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]-18α-homoestra-4-én-17β,2''''(5''''H)-furán]-3',5''''-dión,
 9,11α-dihydro-17α-etinyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17β-ol,
 17α-etinyl-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17β-ol,

5',6'-dihydro-17 α -etiny-9H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etiny-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etiny-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etiny-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4,15-dién-17 β -ol.

19,11 β -premostené steroidy ako najbližší štruktúrne príbuzný druh opisovaným zlúčeninám vyplývajú z DE-A 37 08 942 (EP-A 0 283 428). Známe zlúčeniny nemajú ale na rozdiel od zlúčenín tu prichádzajúcich do úvahy žiadne eténové alebo etánové mostíky medzi C₁₁ a C₁₉; väčšinou sú tam obidva uhlíkové atómy premostené dvoma susednými uhlíkovými atómami zvyčajne substituovaného fenylového kruhu. Ako je známe, tak tiež tu opisované zlúčeniny sa vyznačujú dosť vysokou afinitou ku gestagénovému receptoru.

V teste väzby gestagénového receptora na gestagénny účinok s použitím cytosolu z homogenátu kráľickej maternice a ³H-progesterónu ako vzťahovacej substancie, vykazujú nové zlúčeniny veľmi silnú afinitu ku gestagénovému receptoru a sú v teste tehotenstva na krysiach po subkutánnej aplikácii silne účinné.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené kompetitívne faktory (K_F) v gestagénreceptorovom väzbovom teste. Kompetitívny faktor K_F ako miera sily väzby je definovaná ako pomer koncentrácie skúšanej substancie ku koncentrácii štandardu (progesterón), pričom obidve zlúčeniny vykazujú rovnako veľké vytesnenie ³H-progesterónu z komplexu progesterón-receptor, takže nízka hodnota K_F ukazuje veľkú silu väzby (vysokú afinitu):

Tabuľka 1 Gestagénreceptorový väzbový test

Zlúčenina	K _F (gestagén)
A	0,6
B	0,7
C	0,4
D	0,6
E	0,5
F	0,5
G	0,6
H	0,7
I	0,3
K	0,3
L	0,4

A: 9,11 α -dihydro-17 α -etiny-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-ón,

B: 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-ón,

C: 9,11 α -dihydro-17 α -etiny-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-ón,

D: 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-ón,

E: 9,11 α -dihydro-17 α -etiny-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-ón,

F: 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-ón,

G: 9,11 α -dihydro-17 α -etiny-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-ón,

H: 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-ón,

I: 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión,

K: 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión,

L: 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión.

Zatiaľ čo táto silná väzba ale u známych zlúčenín v prvom rade vedie k významnému kompetitívnemu progesterón- antagonistickému účinku a tieto zlúčeniny sa v prvom rade môžu používať na vyprovokovanie potratov, proti hormonálnym nezrovnalostiam, na vyprovokovanie menštruácie a začatie pôrodu, vyznačujú sa zlúčeniny podľa predloženého vynálezu prekvapujúco silným agonistickým, to znamená gestagénym účinkom.

Gestagénny účinok sa zisťuje pomocou známeho tehotenského testu u krysi po subkutánnej aplikácii zlúčenín. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Tehotenský test na krysiach po subkutánnej aplikácii

Zlúčenina	K _F (gestagén)
A	0,1
B	0,1
C	0,03
D	0,03
E	0,03
F	0,1
G	0,03
h	0,1

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) teda disponujú veľmi silným gestagénym účinkom pri veľmi slabej androgénnej alebo dokonca slabej antiandrogénnej aktivite (disociácii).

Na základe svojho gestagénneho účinku sa môžu zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) použiť samotné alebo v kombinácii s estrogénom v preparátoch na antikoncepciu.

Dávkovanie zlúčenín podľa predloženého vynálezu v antikoncepčných preparátoch by malo byť výhodne 0,01 až 2 mg za deň.

Gestagénne a estrogénne komponenty účinných látok sa v antikoncepčných preparátoch aplikujú výhodne spoločne orálne. Denná dávka sa výhodne aplikuje jednorazovo.

Ako estrogény prichádzajú výhodne do úvahy syntetické estrogény, ako je napríklad etinylestradiol 14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-estratrién-3,17 β -diol (WO 88/01275) alebo 14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-estratrién-3,16 α ,17 β -triol.

Estrogény sa aplikujú v množstve, ktoré zodpovedá 0,01 až 0,05 mg etinylestradiolu.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu tiež použiť v preparátoch na ošetrovanie gynekologických porúch a na substituálnu terapiu. Kvôli svojmu dobrému profilu účinku sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obzvlášť dobre vhodné na ošetrovanie premenštruačných ťažkostí ako sú bolesti hlavy, depresívna mrzutosť, retencia vody a mastodýnia. Denná dávka pri ošetrovaní premenštruačných ťažkostí je asi 1 až 20 mg.

Formulácia farmaceutických preparátov na báze nových zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa vykonáva známymi spôsobmi tak, že sa účinná látka, prípadne v kombinácii s estrogénom, spracuje v galenike s použiteľnými nosnými látkami, zriedčovacími, prípadne chuť korigujúcimi látkami a podobne, a potom sa prevedie na požadovanú aplikačnú formu.

Kvôli výhodnej orálnej aplikácii prichádzajú do úvahy hlavne tablety, dražé, kapsuly, pilulky, suspenzie alebo roztoky.

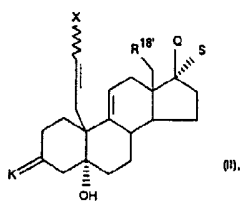
Na parenterálnu aplikáciu sú vhodné hlavne olejové roztoky, ako sú napríklad roztoky v sezamovom oleji, ricínovom oleji a oleji z bavlíkových semien. Na zvýšenie rozpustnosti sa môžu pridávať látky sprostredkujúce rozpúšťanie, ako je napríklad benzylbenzoát alebo benzylalkohol.

Je tiež možné zapracovať látky podľa predloženého vynálezu do transdermálneho systému a aplikovať ich transdermálne.

Konečne je možné nové zlúčeniny použiť tiež ako gestagénny komponent do kompozícií novouvedených do známosti na kontrolu samičej fertility, ktoré sa vyznačujú dodatočným použitím kompetitívnych antagonistov progesterónu (H. B. Croxatto a A. M. Salvatierra, Female Contraception and Male Fertility Regulation, Runnebaum, Raabe & Kiesel, Vol. 2, Advance in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group, 1991, str. 245).

Dávkovanie sa nachádza už v uvedenej oblasti, prípravky sa môžu pripravovať ako konvenčné OC-preparáty. Aplikácia prídavných, kompetitívnych antagonistov progesterónu sa pritom môže tiež vykonávať sekvenčne.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom

K znamená ochrannú skupinu ketoskupiny alebo chránenú hydroxyskupinu a vodíkový atóm,

X znamená syn- alebo anti- atóm chlóru alebo brómu,

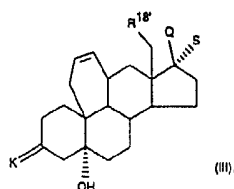
R¹⁸ znamená vodíkový atóm alebo metyllovú skupinu a

Q znamená β-stojaciú hydroxyskupinu a S α-stojací vodíkový atóm alebo

Q a S spoločne znamenajú kyslíkový atóm ketoskupiny alebo okrem toho

Q a S znamená vo vzorci (I) uvedenú kombináciu substituentov R¹⁷β/R¹⁷α, zahŕňujúcu spirozlúčeniny, pričom tu prítomné hydroxyskupiny a/alebo ketoskupiny sú prípadne chránené,

a) vykoná radikálovú cyklizáciu na zlúčeninu všeobecného vzorca (III)



v ktorom majú K, R¹⁸, Q a S uvedený význam,

b) potom, keď Q znamená hydroxyskupinu, tak sa táto podľa požiadaviek oxiduje,

c) keď R¹¹, R¹¹ a R¹⁹ majú byť konečne vodíkovými atómami, tak sa 19,11β-eténový mostík hydrogenuje alebo

d) keď R¹⁹ má byť konečne vodíkový atóm a R¹¹ a R¹¹ majú konečne znamenať dodatočnú dvojitzú väzbu, tak sa dvojitzú

väzba v 19,11β-eténovom mostíku v polohe 11 (exostojačia) izomerizuje,

e) pokiaľ je to žiaduce, tak sa v D-kruhu zavedie 15,16-dvojitzú väzba, a táto

f) sa podľa potreby v polohe 14,15 izomerizuje alebo

g) sa prevedie metylenáciou na zodpovedajúcu 15β, 16β-metylenovú zlúčeninu, ako i

h) keď Q a S spoločne znamenajú kyslíkový atóm ketoskupiny, tak sa vytvorí nukleofilnou adíciou substituentu R¹⁷α alebo reaktívneho prekursora R¹⁷α a prípadne éterifikáciou alebo esterifikáciou 17β-hydroxyskupiny s reagensiou, poskytujúcou zodpovedajúci zvyšok R²¹ alebo sa vytvorí 17α-hydroxy-17β-alkanoylsubstitučný vzor a 17α-hydroxyskupina sa prípadne éterifikuje alebo esterifikuje s reagensiou, poskytujúcou zodpovedajúci zvyšok R²³,

i) prípadne sa čiastočnou alebo úplnou hydrogenáciou nenasytého C₁₇-bočného reťazca a

j) pokiaľ je to žiaduce oxidáciou zodpovedajúcej 17-(3-hydroxypropylovej), prípadne 17-(4-hydroxybutylovej) zlúčeniny pre tvorbu 17-spirolaktónu, alebo

k) ak je to žiaduce reakciou uzatvorenia kruhu zodpovedajúcou (Z)-17α-(3-hydroxyprop-1-enyl)-17β-hydroxyzlúčeniny, prípadne (Z)-17α-(4-hydroxybut-1-enyl)-17β-hydroxyzlúčeniny alebo zodpovedajúcej v bočnom reťazci nasytenej zlúčeniny na tvorbu spiroéteru a

l) spracovaním kyselinou v rozpúšťadle, miešateľnom s vodou prevedie na delta4-3-keto-systém, pričom sa ďalšie prítomné ochranné skupiny tiež odštiepia, a tým sa prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca (I, a táto zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa prípadne

m) zavedením 1,2 a/alebo 6-7-dvojitej väzby a prípadne metylenáciou jednej alebo oboch dvojných väzieb,

n) zavedením lineárneho alebo rozvetveného α- alebo β-stojacieho alkylového zvyšku alebo tiokupiny -SR²⁰ v polohe 7,

o) epoxidáciou 6,7-dvojitej väzby a otvorením epoxidu halogénvodíkom (hal = F, Cl, Br, J) a elimináciou vytvorenej 7α-hydroxyskupiny,

p) 6α-hydroxymetyláciou a nasledujúcim odštiepením vody na 6-metylenovú zlúčeninu,

q) izomerizáciou exo-stojaciej dvojitej väzby 6-metylenovej skupiny alebo priamym zavedením 6-alkylovej skupiny (6-alkyl-4,6-dién-3-on),

r) hydrogenáciou 6-metylenovej skupiny premenia na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom majú R¹, R², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷α, R¹⁷β, R¹⁸, R¹¹ a R¹⁹ konečne požadovaný význam a

R^{6a} znamená α-metylovú skupinu a R^{6b} a R⁷ znamená vodíkový atóm alebo spoločne dodatočnú väzbu alebo

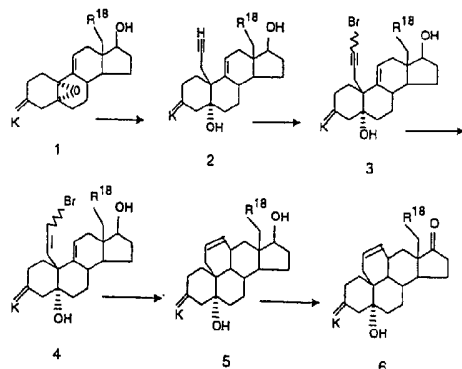
s) keď R^{6a} má byť konečne lineárny alebo rozvetvený α- alebo β-stojací alkylový zvyšok až so 4 uhlíkovými atómami, sa ketalizáciou za súčasnej izomerácie 4(5)-dvojitej väzby po 5(6)-epoxidácii 5(6)-dvojitej väzby a nukleofilnom otvorení 5,6α-epoxidu s chránenou 3-ketoskupinou pomocou lineárneho alebo rozvetveného alkylmagnéziuhalogenidu alebo alkylitnej zlúčeniny až so 4 uhlíkovými atómami v alkylovom zvyšku a odštiepení ochranné skupiny 3-ketoskupiny vo vytvorenej 5α-hydroxy-6β-alkylzlúčenine za mierne kyslých podmienok na zodpovedajúcu 3-keto-5α-hydroxy-6β-alkylzlúčeninu a bázičkej eliminácie 5α-hydroxyskupiny prevedie na zodpovedajúcu 3-keto-4-én zlúčeninu všeobecného vzorca (I) s β-stojacou 6-alkylovou skupinou alebo odštiepením 3-ketoskupiny za drastických podmienok na zodpovedajúcu 3-keto-4-énzlúčeninu všeobecného vzorca (I) s α-stojacou 5-alkylovou skupinou a

t) prípadne sa skôr získané 3-ketozlúčeniny pomocou hydroxylamínhydrochloridu za prítomnosti terciárnych amínov pri teplote v rozmedzí -20 °C až 40 °C premenia na 3-hydroxyiminozlúčeninu ($W = =N\sim OH$; $\approx$ znamená syn- alebo anti-stojací OH) alebo

u) sa premení na 3-tioketal, výhodne 3-(1',3'-etylénditio)-ketal, a tento sa reduktívne štiepi na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom znamená W dva vodíkové atómy.

Reakčná schéma pre nové zlúčeniny, obsahujúce nové premostenie, je znázornená v nasledujúcej schéme 1:

Schéma 1



Podľa schémy 1 sa epoxid 1, opísaný napríklad v európskych patentových prihláškach 0 110 434 a 0 127 864, v ktorom R^{18} znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a K znamená ochrannú skupinu ketálu, prevedie otvorením kruhu pomocou propargylmagnéziuhalogenidu (príprava pozri „Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes“, L. Brandsma a H. D. Verkruijsse, str. 16, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York (1981)) na zlúčeninu vzorca 2. K tomu je vhodná ochranná skupina ketálu, napríklad etyléndioxyskupina alebo 2,2-dimetylpropylén-1,3-dioxyskupina. Do úvahy prichádzajú tiež iné vhodné ochranné skupiny ketoskupín. K môže tiež znamenať chránenú hydroxyskupinu a vodíkový atóm, pričom hydroxylová skupina je potom chránená ako metoxymetyléter, metoxyetyléter, tetrahydroxypyryléter alebo silyléter. Odštiepením ochrannej skupiny a oxidáciou voľnej hydroxylovej skupiny sa dôjde ku ketoskupine.

Zlúčenina 2 sa potom pomocou známeho spôsobu brómuje na terminálnom konci trojitej väzby (H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent a R. Weichert, Angew. Chem. 96, str. 720 (1984)). Potom sa získaná zlúčenina 3 prevedie pomocou hydrogenácie, prípadne prevodom hydridu na vinylhalogenid vzorca 4. Výhodne sa reakcia vykonáva pomocou diimid-redukcie.

Radikálová cyklizácia zlúčeniny vzorca 4 sa vykonáva analogicky ako u už veľakrát opísaných cyklizácií zodpovedajúcich arylhalogénov (pozri napríklad B. E. Ottow, G. Neef a R. Weichert, Angew. Chem. 101, str. 776 (1989)). Z možných spôsobov generácie intermediárnych radikálov prichádzajú tu tiež k použitiu najmä: reakcie s trialkylcínanmi, výhodne s tributylcínhydridom, vo vhodných rozpúšťadlách ako je napríklad toluén, alebo reakcia s lítium v kvapalnom amoniaku, zmiešanom s organickým rozpúšťadlom, ako je napríklad tetrahydrofurán, pri teplote v rozmedzí -78 °C až -33 °C.

Zlúčenina vzorca (5) sa potom známym spôsobom prevedie oxidáciou 17-hydroxyfunkcie na zlúčeninu vzorca (6). Zlúčeniny vzorca (5) a (6) sú východiskové produkty pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Keď znamenajú R^{11} , $R^{11'}$ a R^{19} vodíkový atóm, tak sa môže dvojité väzby, prítomná v zlúčeninách 5 a 6 pomocou známych spôsobov hydrogenovať.

Keď má byť R^{19} vodíkový atóm a R^{11} a $R^{11'}$ majú tvoriť spoločne dodatočnú dvojité väzby, tak sa izomerácia pôvodnej dvojitej väzby ($R^{11} = H$, $R^{11'}$ a R^{19} tvoria spoločne dodatočnú väzbu) dosiahne zahriatím zlúčeniny 5 alebo 6 v etylalkohole s 5 % paládiom na uhlí ako katalyzátorom, ktorý bol dopredu spracovaný buď vodíkom alebo zahriatím s nepatrným množstvom cyklohexénu. Izomerácia sa môže tiež dosiahnuť reakciou s katalyzátorom paládiu na uhlí napríklad v etylalkohole alebo zmesou tetrahydrofuránu a etylalkoholu v atmosfére vodíka za tlaku pri teplote miestnosti alebo varom tejto reakčnej zmesi s cyklohexénom namiesto vodíka.

Nasledujúce kroky obsahujú potom eventuálne požadovanú funkcionalizáciu v D-kruhu. Zavedenie 15,16-dvojitej väzby (R^{15} a R^{16} tvoria spoločne dodatočnú väzbu) sa vykonáva napríklad modifikovanou Saegusa-oxidáciou (I. Minami K. Takahashi, I. Shimizu, T. Kimura, J. Tsuji, Tetrahedron 42 (1986))P, str. 2971, EP-A 0 299 913) zodpovedajúcej enolzlúčeniny 17-ketónu.

Prípadne sa môže dvojité väzby izomerizovať podľa pozície 14. K tomu sa spracujú 15,16-zlúčeniny pomocou silikagel/trietylaminu (S. Scholz a kol., Lieb. Ann. Chem. 1989, str. 151).

Pre príklady, v ktorých predstavujú R^{15} a R^{16} spoločne β -stojaciu metylenovú skupinu, sa vykonáva zavedenie tejto skupiny napríklad reakciou zodpovedajúcej 15,16-én-17-on-zlúčeniny s dimetylsulfoxoniummetylidén (pozri napríklad DE-AS 11 83 500, DE-OS 29 22 500, EP-A 0 019 690, US 4 291 029, E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 84, str. 867 (1962)).

Po prebehnutí modifikácii D-kruhu prebieha v nasledujúcom kroku najprv zavedenie zvyškov $R^{17\alpha}$ a $R^{17\beta}$ na atóme C-17. Toto zavedenie sa vykonáva analogicky, ako v spôsoboch známych z literatúry (napríklad J. Fried, J. A. Edwards, „Organic Reactions in Steroid Chemistry“, Nostrand Reinhold Company, 1972, Vol. 1 a 2; Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1-2), vo väčšine prípadov nukleofilnou adíciou substituentu $R^{17\alpha}$ alebo reaktívneho prekursora $R^{17\alpha}$ na atóm C-17.

V prípade ľahko enolizovateľného 17-ketónu, ako je napríklad 14,15-én zlúčenina, sa nukleofily zavedú pridaním soli céru (T. Imamoto, N. Takiyana, K. Nakamura, Y. Sugiura, Tet. Lett. 25, 4233 (1984)).

Zavedenie substituentu $C\equiv C-B$ ako $R^{17\alpha}$ s uvedeným významom pre B sa vykonáva za pomoci kovovej zlúčeniny, ktorá sa vytvára tiež in situ a môže sa priviesť k reakcii so 17-ketónom. Tvorba kovovej zlúčeniny sa vykonáva napríklad reakciou acetylénu s alkalickým kovom, hlavne draslíkom, sodíkom alebo lítium, za prítomnosti alkoholu alebo za prítomnosti amoniaku. Alkalický kov sa môže ale tiež nechať pôsobiť vo forme napríklad metyllítia alebo butyllítia. Zlúčeniny, v ktorých je B bróm alebo jód, sa pripravujú zo 17-etinyl-zlúčenín známym spôsobom (pozri napríklad H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent a R. Weichert, Angew. Chem. 96, 720 (1984)).

Zavedenie 3-hydroxy-1-propínu do polohy 17 sa vykonáva reakciou 17-ketónu s dianiónom propargylalkoholu (3-hydroxypropín) napríklad s in situ generovanou dvojdraslennou soľou propargylalkoholu alebo so zodpovedajúcim derivátom, chráneným na hydroxylovej funkcii, ako je napríklad lítiová zlúčenina 3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propínu.

Hydroxypropylové a hydroxypropenylové zlúčeniny sa môžu pripraviť z hydroxypropynylových derivátov. Priprava hydroxypropylového reťazca sa vykonáva napríklad hydrogenáciou pri teplote miestnosti a pri normálnom tlaku v rozpúšťadlách, ako je metylalkohol, etylalkohol, tetrahydrofurán alebo etylester kyseliny octovej, za prídavku katalyzátorov na báze vzácneho kovu ako je platina alebo paládium.

Priprava zlúčenín so Z-konfigurovanou dvojitou väzbou v bočnom reťazci sa vykonáva hydrogenáciou acetylenickej trojitej väzby pomocou deaktivovaného katalyzátora na báze vzácneho kovu, napríklad 10 % paládia na sírnbáratom v prítomnosti amínu, alebo 5 % paládia na uhlíčitane vápenatom za prídavku octanu olovnatého. Hydrogenácia sa skončí po prijíme jedného ekvivalentu vodíka.

Zlúčeniny s E-konfigurovanou dvojitou väzbou v bočnom reťazci vznikajú redukciami trojitej väzby napríklad pomocou sodíka v kvapalnom amoniaku (K. N. Cambell, L. T. Eby, J. Am. Chem. Soc. 63 (1941), str. 216), pomocou amidu sodného v kvapalnom amoniaku alebo pomocou lítia v nízkomolekulárnych aminosoch (R. A. Benkeser a kol., J. Am. Chem. Soc., 77 (1955), str. 3378).

Zavedenie hydroxyalkénov a hydroxyalkánov sa môže tiež vykonávať priamo reakciou 17-ketónu s kovovým derivátom (E. J. Corey, R. H. Wollenberg, J. Org. Chem. 40, 2265 (1975), H. P. On, W. Lewis, G. Zweifel, Synthesis 1981, str. 999, G. Gohiez, A. Alexakis, J. F. Normant, Tet. Lett. 1978, str. 3013, P. E. Eaton a kol., J. Org. Chem. 37, 1947). Zavedenie homológnych hydroxyalkénových, hydroxyalkénových a hydroxyalkánových skupín je možné zodpovedajúcim spôsobom.

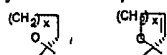
Produkty, v ktorých $R^{17\alpha}/R^{17\beta}$ znamenajú skupinu



v ktorej $X = 1$ alebo 2 ,

sa dajú pripraviť zo 17-(3-hydroxypropyl)-zlúčenín prípadne 17-(4-hydroxybutyl)-zlúčenín oxidáciou známym spôsobom, napríklad pomocou Jonesovho reagens, burelu, pyridíniumchromátu, pyridíniumchlórchromátu, kyseliny chrómovej a pyridínu alebo Fetizonovho reagens.

Produkty, v ktorých $R^{17\alpha}/R^{17\beta}$ znamenajú skupiny



v ktorých $X = 1$ alebo 2 ,

sa môžu pripraviť reakciou uzatvorenia kruhu zodpovedajúcich (Z)-17 α -(3-hydroxy-1-propenylových) zlúčenín, prípadne (Z)-17 α -(4-hydroxy-1-butenylových) zlúčenín alebo zodpovedajúcich v bočnom reťazci nasýtených zlúčenín. Zlúčeniny s nasýteným spiroéterom sa môžu pripraviť hydrogenáciou nenásyteného spiroéteru na platínovom alebo paládiovom katalyzátore.

17 α -1,2-alkyldienylové substituované steroidy sú dostupné napríklad reakciou 17 α -(3-hydroxy-1-alkín) substituovaných zlúčenín, prípadne chránených ako tetrahydropyranyl-étery, α -alkoxyetylétery, alkylsulfonáty alebo arylsulfonáty, s komplexnými hydridmi v alifatických alebo acyklických éteroch (pozri napríklad A. Burger, J. P. Rousel, C. Hetru, J. A. Hoffmann a B. Luu, Tetrahedron 45, 155 (1989), A. Claesson, L. I. Olsson a C. Bogentoft, Acta Chem. Scand., 27, 2941 (1973), L. I. Olsson a A. Claesson, Acta Chem. Scand., B31, 614 (1977)), alebo tiež pomocou iných z literatúry známych postupov (pozri napríklad DE-AS 19 58 533 a DE-OS 16 68 679).

Zavedenie trifluórmetylej skupiny sa vykonáva reakciou 17-ketónu s trifluórmetyltrimetylsilánom v prítomnosti

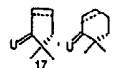
tetrabutylamóniumfluoridu (pozri napríklad R. Krishnamurti, D. R. Bellew a G. K. S. Prahash, J. Org. Chem., 56, 984 (1991)).

Výstavba 17-kyánmetylej bočnej reťazca sa vykonáva zo 17-ketónu priamo adíciou acetonitrilu alebo štiepením spiroepoxidu pomocou HCN podľa K. Ponsolda a kol., Z. Chem. 18 (1978), 259 - 260.

Syntéza 16,17 α -metylen-17 β -alkanoyl-substituovaných zlúčenín sa vykonáva pomocou spôsobov opísaných v literatúre. Tak sa dajú napríklad pripraviť, keď sa vychádza zo 17-ketónov, delta¹⁶-17-perfluórsulfonyloxyzlúčeniny, ktoré sa za prítomnosti katalyzátorov na báze prechodových kovov môžu kopulovať s alkoxyvinylcínatými alebo zinočnatými zlúčeninami (pozri napríklad B. M. Kosugi, T. Sumiya, Y. Obara, M. Suzuki, H. Hano a T. Migita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 60, 767 (1987), P. G. Ciattini, E. Morera a G. Ortar, Tetrahedron Lett. 31 1889 (1990)). Kyslá hydrolyza kopulačných produktov poskytuje delta¹⁶-17-acetylzlúčeniny. Tieto enóny sa dajú, ako je uvedené pre spôsob cyklopropanovania delta¹⁵-17-ketónov, zreagovať na 16,17 α -metylen-17 β -acetyllové zlúčeniny, alebo tiež previesť konjugovanou adíciou alkylmednatých zlúčenín na 16 α -progesterónové deriváty.

Zlúčeniny, v ktorých $R^{17\alpha}$ znamená alkylový zvyšok a $R^{17\beta}$ -alkanoylový zvyšok, sa dajú napríklad pripraviť z delta¹⁶-17-alkanoylových zlúčenín alebo 17 α -hydroxy-17 β -alkanoylových zlúčenín tak, že sa redukciami lítia v kvapalnom amoniaku, zmiešanom s tetrahydrofuránom, vyrobí 17-enolátové anióny, ktoré sa dajú alkylovať pomocou alkylhalogenidov na požadované zlúčeniny (pozri napríklad M. J. Weiss, R. E. Schaub, G. R. Allen Jr., J. F. Poletto, C. Pidacks, R. B. Conroe a C. J. Coscia, Tetrahedron 20, 357 (1964)).

Priprava derivátov, v ktorých $R^{17\alpha}$ a $R^{17\beta}$ spoločne znamenajú skupiny



prebieha zo 17-ketónu pomocou metód známych z literatúry (pozri napríklad EP-A-0 444 3951, 1991 a EP-A-0 154 429, 1989). K tomu sa napríklad pripravujú redukčnou alkyláciou uvedené delta¹⁶-17-acetyllové zlúčeniny zodpovedajúce 17 α -(2-propenyl)-zlúčenine (allylácia allylbromidom). Koncová dvojité väzba sa potom môže vykonať buď hydroboráciou, napríklad pomocou 9.BBN (9-borabicyklononan), oxidatívnym spracovaním a ďalšou oxidáciou na zodpovedajúci C₃-aldehyd, alebo tiež ozonolytickým odbúravaním na C₂-aldehyd. Šesťčlenný kruh, prípadne päťčlenné kruhové spiroketóny sa môžu potom pripraviť aldolovou reakciou. Pritom vznikajú najprv α,β -nenasýtené ketóny, ktoré sa potom prípadne môžu pomocou známych metód redukovať na nasýtené ketóny.

Zavedenie hydroxyprogesterónového substitučeného vzorca (17 β = acetyl, 17 α = hydroxy) alebo výstavba zodpovedajúcich homológnych 17 α -hydroxy-17 β -alkanoylových zlúčenín sa vykonáva pomocou z literatúry známych metód. Obzvlášť výhodná je tu cesta cez 17 β -kyano-17 α -hydroxy-zlúčeninu (kyánhydrínová metóda, pozri okrem iného DE 39 31 064 A1 (1989), DD 147 669 (1981), DE 21 10 140 (1971), JP 57 062296-300 (1982), J. C. Gase a L. Nedelec, Tet. Lett. 1971, str. 2005, J. N. M. Batist, N. C. MN. E. Barendse a A. F. Marx, Steroids 1990, str. 109).

Pritom sa nechá reagovať 17-ketón s napríklad acetykyánhydrínom (2-hydroxy-2-propánitril) vo vhodnom rozpúšťadlovom systéme, napríklad etylalkoholu alebo metylalkoholu a dichlórmetánu pri vhodnej hodnote pH

(väčšinou ľahko bázičkej, nastavenej prídavkom KCN alebo NaCN, prípadne KOH alebo NaOH). Za týchto reakčných podmienok sa môže dosiahnuť vykryštalizovanie 17 β -kyanozlúčeniny, 17 α -hydroxylová funkcia sa potom chráni, a potom sa môže kyanoskupina nechať zreagovať s alkylitíom s 1 ž 4 uhlíkovými atómami, napríklad s metyllitíom alebo s alkylmagnéziomhalogenidom napríklad s metylmagnéziomhalogenidom, načo sa po kyslom štiepení dospeje k 17 α -hydroxy-17 β -alkanoylovej zlúčenine. Keď sa vychádza zo 17 α -hydroxy-17 β -alkanoylovej zlúčeniny, môžu sa potom známym spôsobom získať 17 α -alkanoyloxy-deriváty.

Po ďalšie je obzvlášť výhodné vyhotovenie 17 α -etynyl-17 β -nitrooxy-zlúčenín (pozri H. Hofmeister, K. Annen a R. Wiechert, Chem. Ber. 111, 3086 (1978)), prípadne alensulfoxidov, generovaných z 17 α -etynyl-17 β -hydroxylových zlúčenín reakciou s fenylsulfenylchloridom (pozri V. Van Rheen a K. P. Shepard, J. Org. Chem. 44, 1582 (1979) na 17 α -hydroxy-17 β -acetylové zlúčeniny.

17 β -acetyl-17 α -fluór zlúčeniny sa môžu napríklad pripraviť zo zodpovedajúcich 17 β -acetyl-17 α -hydroxylových zlúčenín reakciou s DAST (dietylaminosírantrifluorid) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad trichlórmetán.

Nasledujúce uvoľnenie 3-ketofunkcie za odštiepenia vody a za vytvorenia 4(5)-dvojitej väzby sa vykonáva spracovaním s kyselinou alebo s kyslým iónomeničom. Kyslé spracovanie sa vykonáva známym spôsobom tak, že sa zodpovedajúci 5 α -hydroxy-3-ketal rozpustí s vodou v miešateľnom rozpúšťadle ako je vodný metylalkohol, etylalkohol alebo acetón a na tento roztok sa nechajú tak dlho pôsobiť katalytické množstvá minerálnej alebo sulfónovej kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina chloristá alebo kyselina p-toluénsulfónová alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, až sa prítomné ochranné skupiny odštiepia. Reakcia prebieha pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, môže sa tiež vykonávať s kyslým iónomeničom. Priebeh reakcie sa môže sledovať pomocou analytických metód, napríklad na odobratých vzorkách pomocou chromatografie na tenkej vrstve.

Nasledujúce kroky platia podľa všetkých pravidiel pre výstavbu zvyškov R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹ a R².

Pre konečné zlúčeniny, v ktorých sa vyskytuje 1,2 a 6,7-dvojité väzba alebo pre zodpovedajúce medziprodukty, v ktorých sa požadujú obidve dvojité väzby vedľa seba, sa môže v prípade, že sa vychádza z 3-ketónu (W = kyslík), vykonávať súčasne principiálne cez 2,6-dibromáciu a nasledujúcu elimináciu zavedenia obidvoch dvojitých väzieb (pozri DE-AS 11 19 266). Často je však na základe iných funkcionalít v molekule nevyhnutné zavádzať obidve dvojité väzby postupne. Pritom nastáva spravidla najprv zavedenie 6,7-dvojitej väzby. Toto zavedenie sa vykonáva cez dienoléterbromáciu a nasledujúce odštiepenie bromovodíka (pozri napríklad J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Nostrand Reinhold Company 1972, str. 265 - 374).

Dienoléterbromácia sa môže vykonávať napríklad analogicky ako v predpise Steroids 1, 233. Odštiepenie bromovodíka sa vykonáva zahriatím 6-brom-zlúčeniny s bázičnými činidlami, ako je napríklad bromid lítny alebo uhlíčan lítny, v aprotických rozpúšťadlách, ako je napríklad dimetylformamid, pri teplote v rozmedzí 50 až 120 °C alebo tak, že sa 6-brom-zlúčenina zahreje v kolidíne alebo lutidíne.

Zavedenie 1,2-dvojitej väzby sa môže vykonávať vždy podľa požadovanej konečnej zlúčeniny priamo po zavedení 6,7-dvojitej väzby alebo tiež v neskoršom medzistupni.

Táto dehydrogenácia sa vykonáva chemickou alebo tiež mikrobiologickou cestou spôsobmi známymi z literatúry (napríklad DE 34 02 329 A1 a EP A-0 150 157).

Chemická dehydrogenácia sa vykonáva napríklad zahriatím s oxidom seleničitým, 2,3-dichlór-5,6-dikyanobenzochinónom, chloranilom, táliumtriacetátom alebo octanom olovičitým vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dioxan, terc.-butanol, tetrahydrofurán, toluén, benzén, prípadne zmesi týchto rozpúšťadiel.

Zavedenie 1,2-dvojitej väzby sa môže ale tiež vykonať pomocou modifikovanej Saegusa-oxidácie (I. Minami, K. Takahasi, I. Shimizu, T. Kimura, J. Tsuji, Tetrahedron 42 (1986), str. 2971, EP-A-0 299 913) zodpovedajúcej enolovej zlúčeniny 3-ketónu.

Zlúčeniny, ktoré nesú 1,2 α -metylénovú funkciu, sa pripravujú z 1,2-nenasýtených zlúčenín reakciou s dimetylsulfoniummetylidom analogicky ako je uvedené pre prípravu 15,16 β -metylénovej zlúčeniny. Pritom je možné selektívne zavedenie 1,2-metylénovej funkcie tiež v prítomnosti 4,6-dién-3-ónovej jednotky (pozri napríklad DE-AS 11 83 500).

Pre zlúčeniny so 6,7-metylénovou funkciou sa zavedenie vykonáva tiež z dienónu reakciou s dimetylsulfoniummetylidom, pričom tu sa však vyskytuje zmes α - a β -izomérov (pomer je závislý od použitých substrátov a je okolo 1 : 1), ktoré sa môžu deliť pomocou stĺpcovej chromatografie.

Zlúčeniny, v ktorých znamená R⁷ alkylovú skupinu alebo skupinu SR²⁰, pričom R²⁰ má uvedený význam, sa vyrobí zo 4,6-dién-3-ón-zlúčenín 1,6-adíciou pomocou známych metód (J. Fried, J. A. Edwards: „Organic Reactions in Steroid Chemistry“, Nostrand Reinhold Company, 1972, str. 75 - 82, A. Hosomi, H. Sakurai, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977), str. 1673).

Zavedenie 7-alkylových funkcií sa vykonáva pritom spravidla cez dialkylmednatolické zlúčeniny. Zavedenie skupiny SR²⁰ sa vykonáva 1,6-adíciou kyseliny tiooctovej. Pritom vznikajú zvyčajne zmesi stereoizomérov, pričom ovplyvnenie tejto reakcie v prípade adície kyseliny tiooctovej prídavkom Lewisových kyselín, ako je napríklad bórtrifluoréterát v tetrahydrofuráne ako v rozpúšťadle, vedie k drastickému zvýšeniu 7 α -izoméru.

Zlúčeniny, v ktorých R^{6a} znamená atóm chlóru a R^{6b} a R⁷ spoločne tvoria dodatočnú väzbu, sa tiež pripravujú tak, že sa vychádza zo 4,6-dién-3-on-zlúčenín. K tomu sa najprv epoxiduje 6,7-dvojité väzba s použitím organických perkyselín, ako je napríklad kyselina meta-chlórperbenzová v metylénchloride, prípadne v prítomnosti roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pozri W. Adam a kol., J. Org. Chem. 38 (1973), str. 2269). Otvorenie tohto epoxidu a eliminácia primárne vytvorenej 7 α -hydroxyskupiny sa vykonáva napríklad reakciou s plynným chlórvočíkom v ľadovej kyseline octovej (pozri okrem iného DE A-11 58 966 a DE-A 40 06 165).

Obidve reakcie sa môžu tiež vykonávať za sebou tak, že sa epoxid najprv nukleofilne otvorí napríklad pomocou halogenidov alkalických kovov (napríklad chloridu lítneho) v rozpúšťadle, ako je napríklad kyselina octová, a potom sa eliminuje vytvorená 7 α -hydroxylová skupina po prevedení na odštiepiteľnú skupinu (napríklad mezylát alebo tozylát).

Zavedenie 6-metylénovej skupiny sa môže napríklad vykonať, keď sa vychádza z 3-amino-3,5-diénového derivátu, reakciou s formaldehydom v alkoholickom roztoku, za tvorby 6 α -hydroxymetylovej skupiny a nasledujúcim kyslým odštiepením vody, napríklad pomocou kyseliny chlorovodíkovej v zmesi dioxan/voda. Odštiepenie vody sa ale môže vykonávať tak, že sa najprv zavedie odštiepiteľná skupina a potom sa eliminuje. Ako odštiepiteľná skupina je

vhodný napríklad mezylát, tozylát alebo benzoát (pozri napríklad DE-A 34 02 329 A1, EP-A-0 150 157, US-P 4 584 288 (86), K. Nickisch a kol., J. Med. Chem. 34, 2464 (1991)).

Ďalšia možnosť na zavedenie 6-metylénových zlúčenín spočíva v priamej reakcii 4(5)-nenasýtených 3-ketónov s acetalmi formaldehydu v prítomnosti octanu sodného napríklad s fosforoxychloridom alebo chloridom fosforečným vo vhodných rozpúšťadlách, ako je napríklad chloroform (pozri napríklad B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent a R. Weichert Synthesis 1982, str. 34).

6-metylénové zlúčeniny sa môžu použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{6a} znamená metylóvu skupinu a R^6 a R^7 tvoria spoločne dodatočnú väzbu.

K tomu sa môže napríklad využiť spôsob, opísaný D. Brunom a kol. v Tetrahedrone 21 (1965), str. 1619, pri ktorom sa izomerizácia dvojitej väzby dosiahne zahriatím 6-metylénových zlúčenín v etylalkohole s 5 % paládiom na uhlí ako katalyzátorom, ktorý bol dopredu spracovaný buď vodíkom alebo zahriatím s malým množstvom cyklohexénu. Izomerizácia sa môže tiež vykonávať s dopredu nespracovaným katalyzátorom, keď sa do reakčnej zmesi pridá nepatrné množstvo cyklohexénu. Výskytu nepatrných podielov hydrogenovaných produktov sa môže zabrániť prídavkom prebytku octanu sodného.

Príprava 6-metyl-4,6-dién-3-on-derivátov sa môže ale tiež vykonávať priamo (pozri K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent a R. Wiechert, Lieb. Ann. 1983, str. 712).

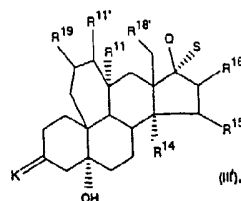
Zlúčeniny, v ktorých R^{6a} znamenajú α -metylovú funkciu, sa môžu pripraviť zo 6-metylénových zlúčenín hydrogenáciou za vhodných podmienok. Najlepšie výsledky (selektívna hydrogenácia exo-metylénovej funkcie) sa dosiahne transfer-hydrogenáciou (E. A. Brande, R. P. Linstead a P. W. D. Mitchell, J. Chem. Soc. 3578 (1954)). Keď sa zahrievajú 6-metylénové deriváty vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etylalkohol, v prítomnosti donorov vodíka, ako je napríklad cyklohexén, tak sa príde k veľmi dobrým výťažkom 6 α -metyl-derivátov. Nepatrné podiely 6 β -metylových zlúčenín sa môžu kyslo izomerizovať (pozri napríklad D. Burn, D. N. Kirk a V. Petrow, Tetrahedron (1965), str. 1619).

Tiež je možná cielená príprava 6 β -alkylových zlúčenín. K tomu sa 4(5)-nenasýtené 3-ketóny nechajú reagovať napríklad s etylglykolom alebo trimetyloctoformiátom v dichlórmetáne za prítomnosti katalytického množstva kyseliny (napríklad kyseliny p-toluénsulfónovej), na zodpovedajúce 3-ketaly. Počas tejto ketalizácie sa izomerizuje dvojité väzba v polohe 5(6). Selektívna epoxidácia tejto 5(6)-dvojitej väzby sa vykonáva napríklad s použitím organických kyselín vo vhodných rozpúšťadlách, ako je napríklad dichlórmetán. Alternatívne k tomu sa môže epoxidácia tiež vykonávať pomocou peroxidu vodíka v prítomnosti napríklad hexachlóracetónu alebo 3-nitrofluoracetofenónu. Vytvorené 5,6 α -epoxidy sa môžu potom za použitia napríklad alkylmagnéziuhalogenidov alebo alkylitných zlúčenín axiálne otvoriť. Dospeje sa tak k 5 α -hydroxy-6 β -alkylovým zlúčeninám. Štiepenie ochrannej skupiny 3-ketoskupiny sa môže vykonávať získaním 5 α -hydroxylovej funkcie, spracovaním za miernych kyslých podmienok (kyselina octová alebo 4 N kyselina chlorovodíková pri teplote 0 °C). Bázická eliminácia 5 α -hydroxylovej funkcie, napríklad pomocou zriedeného hydroxidu sodného, poskytuje 3-keto-4-én-zlúčeninu s β -stojacou 6-alkylovou skupinou. Alternatívne k tomu dáva štiepenie ketalu za drastických podmienok (vodná kyselina chlorovodíková alebo iná silná kyselina) zodpovedajúce 6 α -alkylové zlúčeniny.

Získané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom znamená W kyslíkový atóm, sa môžu v prípade potreby vykonať reakciou s hydroxyamínhydrochloridom za prítomnosti terciárnych amínov pri teplote v rozmedzí -20 až 40 °C na oximy (všeobecný vzorec (I), v ktorom znamená X skupinu =N-OH, pričom hydroxylová skupina môže byť v polohe syn- alebo anti-).

Odstránenie 3-oxoskupiny na konečný produkt všeobecného vzorca (I), v ktorom znamená W dva vodíkové atómy, sa môže napríklad vykonávať redukčným štiepením tioketalu podľa predpisu, uvedeného v DE-A 28 05 490.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež medziprodukty všeobecného vzorca (III')



III. Pokiaľ nie je uvedené inak, čistia sa získané surové produkty pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli s použitím zmesi hexánu a etylacetátu.

IV. Všeobecné predpisy

1. Štiepenie C-3-ketalov prípadne s elimináciou 5 α -hydroxyskupiny, ako štiepenie eventuálne prítomnej tetrahydropranylovej ochranné skupiny v 17 α -bočnom reťazci:

5 mmól východiskového materiálu a 5 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej sa rozpustí v 60 ml acetónu. Tento roztok sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote miestnosti a počas 30 minút pri teplote 40 °C. Po nasledujúcom vodnom spracovaní (A, E, F) sa získa zodpovedajúci 3-ke-ton.

2. Adícia etinylového, propinylového alebo 1-butinylového reťazca na C-17:

100 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C syti počas 30 minút plynným etínom alebo propínom; kvôli adícii 1-butinylového bočného reťazca sa zavedie 5 g 1-butínu do 100 ml tetrahydrofuránu. Potom sa aduje 31 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a nechá sa miešať počas 30 minút pri teplote 0 °C. Potom sa aduje roztok zodpovedajúceho východiskového materiálu (5 mmól) v absolútном tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom sa podrobí vodnému spracovaniu (C, F).

3. Oxidácia pomocou zmesi oxidu chrómového a pyridínu:

K 10 ml pyridínu v 80 ml dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C aduje 30 mmól oxidu chrómového. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C a potom sa aduje pri teplote 0 °C 5 mmól východiskového materiálu v 15 ml dichlórmetánu a mieša sa ďalej pri tejto teplote počas jednej hodiny. Potom sa reakčný roztok oddekanuje a získaný zvyšok sa trikrát premyje dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa premyjú trikrát 5 % vodným roztokom hydroxidu sodného a raz nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušia sa pomocou bezvodného síranu sodného. Potom sa sfiltrujú a vo vákuu sa zahustia.

4. Zavedenie 15(16)-dvojitých väzby z nasýteného 17-ke-tonu tvorbou silylenoléteru a nasledujúcou Saegusa-oxidáciou:

a) Príprava silylenoléteru:

Z 15 mmól diizopropylaminu v 100 ml absolútneho tetrahydrofuránu a 9 ml 1,5 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne sa pri teplote -30 °C pripraví lítiumdiizopropylamid. Potom sa aduje roztok 5 mmól zodpovedajúceho 17-ke-tonu v 50 ml absolútneho tetrahydrofuránu a zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote -30 °C. Potom sa aduje 17 mmól trimetylchlórsilánu, reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a pri tejto sa mieša počas jednej hodiny. Po nasledujúcom vodnom spracovaní (B, D, F) sa získa zodpovedajúci silylenoléter.

b) Zavedenie 15(16)-dvojitých väzby:

5 mmól silylenoléteru, opísaného v odseku a) sa rozpustí v 60 ml acetonitrilu. Aduje sa 5,5 mmól octanu paladnatého a nechá sa potom miešať počas 8 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčný roztok prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí.

Príklad 1

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -metyl-6'H-benzo[10,-9,11]estr-4-én-3-ón

a) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]19-etinyl-5 α -androst-9(11)-én-5,17 β -diol

K suspenzii 48,5 horčíkových hoblín v 700 ml absolútneho dietyléteru sa pridajú 3 g chloridu ortuťnatého. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, potom sa ochladí na teplotu 0 °C a aduje sa najprv 7,5 ml 3-brompropínu. Po

začatí reakcie (vzostup teploty) sa reakčná zmes ochladí na teplotu -5 °C. Potom sa prikvapáva ďalších 67,5 ml 3-brompropínu s takou rýchlosťou, aby vnútorná teplota neprestúpila 0 °C. Po dokončení prídavku sa mieša ešte počas 30 minút pri teplote 0 °C a potom sa prikvapá roztok 50 g 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5,10 α -epoxy-5 α -estr-9(11)-én-17 β -olu v 300 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa nechá miešať ešte počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom sa prebytočný horčík oddekanuje. Potom sa opatrne pridá 500 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amonného a zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote miestnosti (silný vývoj plynu). Potom sa vykoná vodné spracovanie (F). Po kryštalizácii surového produktu z diizopropyléteru sa získa 45,2 g zlúčeniny 1a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,42 ppm m (1H, H-11); 4,40 s (1H, OH); 3,75 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 3,40 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,93 t (J = 1,5 Hz, 1H, Ethin); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal); 0,76 s (3H, C-18)

b) 19-(brometynyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5 α -androst-9(11)-én-5,17 β -diol

45 g látky, opísanej v odseku 1a) sa rozpustí v 750 ml acetónu a pridá sa 1,85 g dusičnanu strieborného a 23,3 g N-bromsukcinimidu. Potom sa reakčná zmes zmieša počas 20 minút pri teplote miestnosti. Po vodnom spracovaní (B, F) sa získa 52,5 g zlúčeniny 1b), ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

c) 19-(brometynyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5 α -androst-9(11)-én-5,17 β -diol

52,5 g látky, opísanej v odseku 1b) sa rozpustí v 1000 ml zmesi tetrahydrofuránu a vody (1 : 1) a potom sa pridá 79 g hydrazidu kyseliny p-toluénsulfónovej a 52 g octanu sodného. Reakčná zmes sa potom varí počas 4 hodín pod spätným chladičom. Po vodnom spracovaní (B, F) sa získa 36,9 g zlúčeniny 1c) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,18 ppm m (1H, Vinyl); 5,85 m (1H, Vinyl); 5,43 m (1H, H-11); 4,40 s (1H, OH); 3,73 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 3,48 - 3,58 m (4H, Ketal); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,70 s (3H, C-18)

d) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

Príprava s použitím tributylcínhydridu

20 g látky, opísanej v odseku 1c) sa rozpustí v 500 ml absolútneho toluénu, pridá sa 12 ml tributylcínhydridu a 25 mg azoizobutyronitrilu a reakčná zmes sa varí počas jednej hodiny pod spätným chladičom za súčasného ožarovania UV lampou. Po úplnom prebehnutí reakcie sa reakčný roztok vo vákuu zahustí a získaný zvyšok sa čistí kryštalizáciou z diizopropyléteru. Získa sa takto 9,1 g zlúčeniny 1d) vo forme bielych kryštálov. Pomocou stĺpcovej chromatografie materského lúhu na silikagéli s použitím zmesi hexánu a etylacetátu sa získa ďalších 3,84 g zlúčeniny 1d) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,50 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,47 m (1H, Bügel); 4,37 s (1H, OH); 3,50 - 3,62 m (5H, Ketal und H-17); 2,47 m (1H, H-11); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,80 s (3H, C-18)

Príprava za podmienok podľa Bircha

K 400 ml kondenzovaného amoniaku sa pri teplote -78 °C pridá pomaly 3,5 g lítia. Po úplnom rozpustení sa pridá 5 g látky, opísanej v odseku 1c), rozpustených v 600 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Po dokončení prídavku sa reakčná zmes mieša počas 15 minút pri teplote -40 °C. Potom sa do reakčného roztoku pridá voda, amoniak sa cez noc odtiahne a zvyšok sa podrobí vodnému spracovaniu

(F). Po vyčistení sa okrem zlúčeniny 1d) získa 1,6 g 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-19-etenyl-5 α -androst-9(11)-én-5,17 β -diolu.

1e) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

1. alternatíva prípravy z 1d)

Podľa všeobecného predpisu 3) sa z 12,9 g látky, opísanej v odseku 1d), 18,5 g oxidu chrómového a 62 ml pyridínu v 450 ml dichlórmetánu získa 11,34 g zlúčeniny 1e) vo forme bielej penovitej látky.

2. alternatíva prípravy 1e)

1e1) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-19-etenyl-5-hydroxy-5 α -androst-9(11)-én-17-on

Podľa všeobecného predpisu 3 sa nechá reagovať 5 g látky, opísanej v odseku 1a), pričom sa získa 4,82 g zlúčeniny 1e1) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,43 ppm dbr (J = 5,5 Hz, 1H, H-11); 4,40 s (1H, OH); 3,40 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,92 t (J = 1,5 Hz, 1H, Ethin); 1,02 s (3H, C-18); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,91 s (3H, Me-Ketal)

1e2) 19-(2-brómetinyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-5 α -androst-9(11)-én-17-on

Analogicky ako je opísané v príklade 1b) sa nechá reagovať 4,82 g látky z odseku 1e1) s 5,5 g N-brómsukcinimidu a 200 mg dusičnanu strieborného v 100 ml acetónu, pričom sa získa 5,7 g zlúčeniny 1e2), ktorá sa použije ako surový produkt v nasledujúcom stupni.

1e3) 19-(2-brómetinyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-5 α -androst-9(11)-én-17-on

Analogicky ako je opísané v príklade 1c) sa nechá reagovať 5,7 g zlúčeniny z odseku 1e2) s 9 g hydrazidu kyseliny p-toluénsulfónovej a 6 g octanu sodného v 100 ml zmesi tetrahydrofuránu a vody (1 : 1), pričom sa získajú po prečistení 3 g zlúčeniny 1e3) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,19 m (1H, Vinyl); 5,83 m (1H, Vinyl); 5,33 dbr (J = 5,5 Hz, 1H, H-11); 4,40 s (1H, OH); 3,45 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,00 s (3H, C-18); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,82 s (3H, Me-Ketal)

1e) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

Analogicky ako je opísané v odseku 1d) sa nechá reagovať zlúčenina z odseku 1e3) s 3 ml tributylcínhydridu a 25 mg azobisisobutyronitrilu v 100 ml absolútneho toluénu. Po vyčistení sa získa 2,39 g zlúčeniny 1e) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,57 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 2,53 m (1H, H-11); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, C-18)

1f) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -metyl-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

K 13 ml 1,6-molárneho roztoku metyllítia v dietylétere sa pri teplote 0 °C pod argónovou atmosférou pridá roztok 882 g zlúčeniny, vyrobenej podľa odseku 1e) v 20 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote 0 °C a potom sa podrobí vodnému spracovaniu (C, F). Získa sa takto 845 mg zlúčeniny 1f) vo forme bielej penovitej látky, ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

1g) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -metyl-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 839 mg zlúčeniny 1f) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení získa 594 mg zlúčeniny 1g) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,61 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 2,69 m (1H, H-11); 1,23 s (3H, Methyl); 0,95 s (3H, C-19)

Príklad 2

9,11 α -dihydro-17 α -etenyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -etenyl-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,24 g zlúčeniny podľa odseku 1e) a 18,9 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plynný etín v absolútnom tetrahydrofuráne. Po prečistení sa takto získa 1,20 g zlúčeniny 2a) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,55 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,62 m (4H, Ketal); 2,59 s (1H, Ethin); 2,52 m (1H, H-11); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,90 s (3H, C-18)

b) 9,11 α -dihydro-17 α -etenyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,2 g zlúčeniny 2a) s 3 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa získa po kryštalizácii surového produktu z etylesteru kyseliny octovej 776 mg zlúčeniny 2b) vo forme bielych kryštálov.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,62 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 2,67 m (1H, H-11); 2,59 s (1H, Ethin); 0,91 s (3H, C-18)

Príklad 3

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny podľa odseku 1e) a 15,1 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plynný propín v absolútnom tetrahydrofuráne. Takto sa získa 1,05 g zlúčeniny 3a), ktorá sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni.

b) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 3a) s 2,5 ml 4 N vodnej kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa získa po kryštalizácii surového produktu z diizopropyléteru 600 mg zlúčeniny 3b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 161,6 °C

[α]_D²⁰ = -53,4° (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,60 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 2,68 m (1H, H-11); 1,87 s (3H, Propin); 0,90 s (3H, C-18)

Príklad 4

(Z)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'H-benzo[10,9,11]-estr-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -[3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propinyl]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

Zo 17 ml 3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propínu v 600 ml absolútneho tetrahydrofuránu a 75,4 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne sa pri teplote 0 °C vyrobí pod argónovou atmosférou organolitná zlúčenina. Potom sa pridá roztok 5 g zlúčeniny 1e) v 120 ml absolútneho tetrahydrofuránu, reakčná zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom sa podrobí vodnému spracovaniu (C, F). Získa sa takto po prečistení 5,75 g zlúčeniny 4a) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,56 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 4,84 m (1H, THP); 4,40 s (1H, OH); 4,32 (2H, CH₂OTHP); 3,87 m (1H, THP); 3,50 - 3,70 m (5H, Ketal und THP); 2,50 m (1H, H-11); 0,95 m (6H, Me-Ketal); 0,89 s (3H, C-18)

b) (Z)-9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -[3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propenyl]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

K roztoku 5,4 g zlúčeniny 4a) v 45 ml tetrahydrofuránu sa pridá 549 mg paládia na sírane bárnatom (10 %), aparatura sa zaplní vodíkom a reakčná zmes sa nechá miešať počas 20 minút, potom sa reakčná zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa takto získa 4,56 g zlúčeniny 4b) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,73 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,55 m (2H); 5,47 m (1H, Bügel); 4,71 m (1H, THP); 4,38 m (2H, CH₂OTHP); 3,85 m (1H, THP); 3,50 až 3,65 m (5H, Ketal und THP); 2,45 m (1H, H - 11); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,94 s (3H, C-18)

c) (Z)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 4b) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne. Po kryštalizácii surového produktu z diizopropyléteru sa získa 440 mg zlúčeniny 4c) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 219 - 221 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = 21,3° (CHCl₃, c = 0,535).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,70 m (1H); 5,62 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,59 m (2H); 4,26 m (2H, CH₂OH); 2,63 m (1H, H-11); 1,00 s (3H, C-18)

Príklad 5

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -[3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-propyl]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-5,17 β -diol

K roztoku 3,56 g zlúčeniny 4b) v 175 ml etylesteru kyseliny octovej sa pridá 360 mg paládia na aktívnom uhlí (10 %), načo sa aparatura zaplní vodíkom a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa táto zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Získaný surový produkt (3,49 g) sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

b) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 3,23 g zlúčeniny 5a) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení získa 1,5 g zlúčeniny 5b) vo forme bielej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20}$ = -23,7° (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,63 dbr (J = 10 Hz, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 3,60 - 3,75 m (2H, CH₂OH); 2,68 m (1H, H-11); 0,96 s (3H, C-18)

Príklad 6

5'',4'',9,11 α -tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-17 β ,2''(5''H)-furán]-3,5''-diól

Podľa všeobecného predpisu 3) sa nechá reagovať 700 mg zlúčeniny 5b), 1,1 g oxidu chrómového a 3,62 ml pyridínu v dichlórmetáne, pričom sa po prečistení získa 485 mg zlúčeniny 6) vo forme bielej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20}$ = -31,4° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,58 m (2H, Bügel); 2,71 m (1H, H-11); 1,02 s (3H, C-19)

Príklad 7

5'',4'',9,11 α -tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-17 β ,2''(5''H)-furán]-3-on

600 mg zlúčeniny 5b) sa rozpustí v 40 ml dichlórmetánu a zmieša sa s 3,3 ml trietylamínu. Táto zmes sa ochladí na teplotu 0 °C, pridá sa 770 mg chloridu kyseliny p-toluénsulfónovej a nechá sa potom miešať pri teplote miestnosti počas 6 hodín. Po vodnom spracovaní (B, F) a po prečistení sa získa 380 mg zlúčeniny 7) vo forme bielej penovitej látky.

Teplota topenia: 127,3 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = -52,3° (CHCl₃, c = 0,485).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,62 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,55 m (1H, Bügel); 3,70 - 3,81 m (2H, Spiroether); 2,63 m (1H, H-11); 0,93 s (3H, C-18)

Príklad 8

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,3-pentadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-3-on

700 mg zlúčeniny 2b) sa rozpustí v 60 ml trietylamínu, roztok sa pri teplote miestnosti nasýti plynným propínom, pridá sa 250 mg tetrakis(trifenylfosfín) paládia a 120 mg jodidu meďného, reakčná zmes sa zahreje na teplotu 60 °C a nechá sa pri tejto teplote za zachovania prívodu plynného propínu miešať počas jednej hodiny. Potom sa reakčný roztok prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa získa 311 mg zlúčeniny 8) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,80 ppm (1H, H-4); 5,58 m (2H, Bügel); 2,70 m (1H, H-11); 1,95 s (3H, Butinyl); 0,82 s (3H, Methyl)

Príklad 9

9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estr-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17-[3-[(trimetylsilyl)oxy]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estr-16-én-5-ol

Podľa všeobecného predpisu 4a) sa nechá reagovať 2,7 g zlúčeniny 1e) s 3,2 ml diizopropylamínu, 14,4 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a 4 ml trimetylchlorosilánu v absolútneho tetrahydrofuráne. Po kryštalizácii surového produktu z acetonitrilu sa získa 2,5 g zlúčeniny 9a).

b) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estr-15-én-17-ol

Podľa všeobecného predpisu 4b) sa nechá reagovať 2,5 g zlúčeniny 9a) s 1,3 octanu paladnatého v acetonitrilu, pričom sa získa po prečistení 1,8 mg zlúčeniny 9b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,52 ppm dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,98 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 5,60 dbr (J = 10 Hz, 1H, Būgel); 5,50 m (1H, Būgel); 4,47 s (3H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 2,60 m (1H, H-11); 1,18 s (3H, C-18); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal)

c) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-etinyl-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estra-15-én-5,17β-diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,8 g zlúčeniny 9b), 15 ml 1,6 molárneho roztoku butyllítia v hexáne a plyný etín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 1,59 g zlúčeniny 9c), ktorá sa bez čistenia použije pre ďalšiu reakciu v nasledujúcom stupni.

d) 9,11α-dihydro-17α-etinyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,59 g zlúčeniny 9c) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa získa po prečistení 970 mg zlúčeniny 9d). Teplota topenia: 198 °C

[α]_D²⁰ = -202,9° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,00 dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,72 sbr (1H, H-4); 5,21 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 5,60 m (2H, Būgel); 2,77 m (1H, H-11); 2,60 s (1H, Ethin); 1,00 s (3H-C-18)

Príklad 10

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estra-15-én-5,17β-diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 9b), 15 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plyný propín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 1 g zlúčeniny 10a), ktorá sa použije bez čistenia v nasledujúcom stupni.

b) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 10a) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení získa 610 mg zlúčeniny 10b).

[α]_D²⁰ = -204,2° (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,94 dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,72 sbr (1H, H-4); 5,20 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 5,60 m (2H, Būgel); 2,73 m (1H, H-11); 1,90 s (3H, Propin); 0,99 s (3H, C-18)

Príklad 11

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,14-dién-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estra-14-én-17-diól

2,3 g zlúčeniny 9b) sa rozpustí v 300 ml zmesi z etylesteru kyseliny octovej a hexánu (9 : 1), pridá sa 180 g silikagéli a 35 ml trietylamínu a reakčná zmes sa nechá miešať počas 2 dni pri teplote miestnosti. Potom sa prefiltruje cez Celite a zahutí sa, pričom sa získa 1,02 g zlúčeniny 11a) okrem 1,15 g východiskového materiálu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,65 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Būgel); 5,55 m (1H, Būgel); 5,52 m (1H, H-15); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,62 m (4H, Ketal); 3,00 ddd (J = 20, 3, 1 Hz, 1H, H-16); 2,80 dt (J = 20, 1,5 Hz, 1H, H-16'); 2,51

m (1H, H-11); 1,12 s (3H, C-18); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal)

b) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estra-14-én-5,17β-diól

2,5 g chloridu ceritého sa pridá k 20 ml absolútného tetrahydrofuránu a suspenzia sa nechá miešať počas jednej hodiny. Potom sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 3,34 ml 3 M roztoku metylmagnéziuchloridu v absolútnom tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa nechá miešať ďalšiu 1,5 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa pridá roztok 413 mg zlúčeniny 11a) v 5 ml absolútného tetrahydrofuránu. Po ďalšom miešaní počas 30 minút pri teplote 0 °C sa reakčná zmes podrobí vodnému spracovaniu (C, F), pričom sa získa po prečistení 170 mg zlúčeniny 11b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,60 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Būgel); 5,52 m (1H, Būgel); 5,18 m (1H, H-15); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,62 m (4H, Ketal); 2,52 m (1H, H-11); 2,42 dtr (J = 10, 1 Hz, 1H, H-16); 2,30 dtr (J = 20, 1Hz, 1H, H-16'); 1,22 s (3H, 17-Methyl); 1,10 s (3H, C-18); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

c) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,14-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 170 mg zlúčeniny 11b) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa získa po prečistení 100 mg zlúčeniny 11c).

[α]_D²⁰ = -38,0° (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,83 sbr (1H, H-4); 5,68 dbr (J = 10 Hz, 1H, Būgel); 5,62 m (1H-Būgel); 5,18 m (1H, H-15); 1,23 s (3H, 17-Methyl); 1,13 s (3H, C-18)

Príklad 12

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,14-dién-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estra-14-én-5,17β-diól

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať nasýtený roztok plyného propínu v 30 ml absolútného tetrahydrofuránu so 6,25 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a tento roztok sa pridá k suspenzii 2,5 g bezvodého chloridu ceritého v 20 ml absolútného tetrahydrofuránu, ktorá bola dopredu spracovaná analogicky ako v príklade 11b). Potom sa analogicky ako v príklade 11b) nechá reagovať so 413 mg zlúčeniny 11a) v absolútnom tetrahydrofuráne. Získa sa takto 420 mg surového produktu, ktorý sa bez čistenia použije pre nasledujúci stupeň.

b) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,14-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 420 mg zlúčeniny 12a) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa získa po prečistení 200 mg zlúčeniny 12b) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,69 dbr (J = 10 Hz, 1H, Būgel); 5,62 m (1H, Būgel); 5,15 m (1H, H-15); 1,88 s (3H, Propin); 1,15 s (3H, C-18)

Príklad 13

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-diól

- a) 9,11 α -dihydro-5,17 α -dihydroxy-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estrán-17 β -karbonitril

10 g zlúčeniny 1e) sa rozpustí spoločne s 0,74 ml 20 % vodného roztoku hydroxidu sodného pri teplote 80 °C v 50 ml 2-hydroxy-2-metylpropánnitrilu. Po ochladení vyzrážaný produkt sa odfiltruje a prekryštalizuje sa z diizopropyléteru, pričom sa získa 8,6 g zlúčeniny 13a) vo forme bielych kryštálov.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,58 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 4,60 (1H, OH); 3,50 - 3,62 m (4H, Ketal); 2,59 m (1H, H-11); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, C-18)

- b) 9,11 α -dihydro-17-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K roztoku 4 g zlúčeniny 13a) v 100 ml dietyléteru sa pridá 350 mg kyseliny p-toluénsulfónovej a 8,8 ml etoxycetenu a reakčná zmes sa potom mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti, načo sa podrobí vodnému spracovaniu (B, F). Získaný surový produkt sa znova rozpustí v 100 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a pridá sa 16 ml 1,6 molárneho roztoku metyllítia v dietyléteri. Reakčná zmes sa potom mieša počas 3 hodín pri teplote 0 °C a podrobí sa vodnému spracovaniu (C, F). Získaný surový produkt sa ďalej nechá reagovať podľa všeobecného predpisu 1), pričom sa získa po kryštalizácii zo zmesi diizopropyléteru a metylalkoholu 2,9 g zlúčeniny 13b) vo forme bielych kryštálov.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,55 m (2H, Bügel); 2,27 s (3H, Acetyl); 0,71 s (3H, C-18)

- c) 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K suspenzii 2,9 g zlúčeniny 13b) v 40 ml ľadovej kyseliny octovej sa pri teplote 0 °C pridá 15 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa nechá miešať počas 4 hodín pri teplote miestnosti a potom sa podrobí vodnému spracovaniu (B, F). Po prečistení sa získa 2,3 g zlúčeniny 13c).

Teplota topenia: 223 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = -29,3° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,56 m (2H, Bügel); 2,72 m (1H, H-11); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,70 s (3H, C-18)

Príklad 14

17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4,6-dién-3,20-dión

- a) 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-3-etoxy-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-3,5-dién-20-on

Zmes 800 mg zlúčeniny 13c) 2 ml trietylortoformiátu, 2 ml etylalkoholu a 40 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 20 ml tetrahydrofuránu sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 40 °C. Potom sa reakčná zmes podrobí vodnému spracovaniu (B, F) a získaný produkt (850 mg) sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

- b) 17-(acetyloxy)-6 β -9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K roztoku 850 mg zlúčeniny 14a) v 10 ml dioxanu sa pridajú 4 ml 10 % vodného roztoku octanu sodného a potom 285 mg 1,3-dibróm-5,5-dimetylhydantoínu a reakčná zmes sa mieša počas 5 minút pri teplote 0 °C, načo sa po-

drobí vodnému spracovaniu (B, F). Po prečistení sa takto získa 600 mg zlúčeniny 14b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,02 ppm sbr (1H, H-4); 5,60 m (1H, Bügel); 5,52 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,05 dbr (J = 4 Hz, 1H, H-6 α); 2,28 m (1H, H-11); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,79 s (3H, C-18)

- c) 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4,6-dién-3,20-dión

Zmes 600 mg zlúčeniny 14b), 550 mg bromidu lítneho a 375 mg uhličitánu lítneho v 10 ml N,N-dimetylformamidu sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 100 °C. Potom sa podrobí vodnému spracovaniu (A, F) a po prečistení sa získa 435 mg zlúčeniny 14c).

$[\alpha]_D^{20}$ = -35,5° (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,13 ppm m (2H, H-6, H-7); 5,73 sbr (1H, H-4); 5,60 m (2H, Bügel); 2,79 m (1H, H-11); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,73 s (3H, C-18)

Príklad 15

17-(acetyloxy)-6-chlór-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4,6-dién-3,20-dión

- a) 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6 α ,7 α -epoxy-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K roztoku 2 g zlúčeniny 14c) v 50 ml dichlórmetánu sa pridá 1,8 g kyseliny m-chlórbenzoovej (70 %) a reakčná zmes sa mieša počas 8 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa vleje reakčná zmes do nasýteného roztoku hydrogenuhličitánu sodného, extrahuje sa dichlórmetánom a organická fáza sa premyje nasýteným roztokom tiosíranu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po prečistení sa takto získa 832 mg zlúčeniny 15a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,20 s (1H, H-4); 5,55 m (2H, Bügel); 3,52 d (J = 4 Hz, 1H, H-6); 3,45 dbr (J = 4 Hz, 1H, H-7); 2,70 m (1H, H-11); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,73 s (3H, C-18)

- b) 17-(acetyloxy)-6 β -chlór-9,11 α -dihydro-7 α -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K roztoku 832 mg zlúčeniny 15a) v 20 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 4,8 g chloridu lítneho a reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodiny. Potom sa podrobí vodnému spracovaniu (B, F) a surový produkt (900 mg) sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

- c) 17-(acetyloxy)-6 β -chlór-9,11 α -dihydro-7 α -[(metylsulfonyl)oxy]-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4-én-3,20-dión

K roztoku 900 mg zlúčeniny 15b) v 10 ml pyridínu sa pri teplote 0 °C pridá 1,2 ml chloridu kyseliny metánsulfónovej a reakčná zmes sa mieša počas dvoch hodín pri teplote miestnosti. Potom sa vleje do nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje sa dichlórmetánom. Organická fáza sa potom premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a získaný surový produkt sa použije bez čistenia v nasledujúcom stupni.

- d) 17-(acetyloxy)-6-chlór-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregn-4,6-dién-3,20-dión

K roztoku 930 mg zlúčeniny 15c) v 25 ml N,N-dimetylformamidu sa pridá 3,5 g bezvodného octanu sodného, táto zmes sa zahreje na teplotu 100 °C a pri tejto teplote sa mieša počas 1,5 hodiny. Potom sa reakčný produkt vleje do ľadovej vody, mieša sa ďalšiu hodinu a potom sa vytvorená zrazenina odfiltruje. Po prečistení surového produktu sa získa 450 mg zlúčeniny 15d).

Teplota topenia: 225 °C

$[\alpha]_D^{20} = -39,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,40 ppm sbr (1H, H-4); 6,35 d (J = 2 Hz, 1H, H-7); 5,60 m (2H, Bügel); 2,80 m (1H, H-11); 2,13 s (3H, Acetyl); 2,09 s (3H, Acetoxy); 0,72 s (3H, C-18)

Príklad 16

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6-metylén-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión

3 g zlúčeniny 13c) sa rozpustí v 75 ml tetrahydrofuránu, pridá sa 7,5 ml etylalkoholu, 7,5 l trietylorthoformiátu a 170 mg kyseliny p-toluénsulfónovej a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 40 °C. Potom sa pridá 2,3 ml N-metylanilínu a 2,6 ml 37 % vodného roztoku formaldehydu a mieša sa počas 30 minút pri teplote 40 °C. Ďalej sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 7,5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, načo sa mieša ďalšie 3 hodiny pri teplote miestnosti a podrobí sa vodnému spracovaniu (A, E, F). Po prečistení sa získajú 2 g zlúčeniny 16).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,02 ppm sbr (1H, H-4); 5,55 m (2H, Bügel); 5,15 m (1H, exo-Methylen); 5,02 m (1H, exo-Methylen); 2,76 (1H, H-11); 2,13 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,72 s (3H, C-18)

Príklad 17

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dión

2 g zlúčeniny 16) sa rozpustia v 30 ml etylalkoholu a pridajú sa 3 ml cyklohexénu a 250 paládia na aktívnom uhlí (10 %), načo sa reakčná zmes mieša počas jednej hodiny za varu pod spätným chladičom. Potom sa reakčný roztok prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa odparí. Získaný zvyšok sa vyberie do 30 ml acetónu, pridá sa 1,4 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa počas 2,5 hodín pri teplote 40 °C, načo sa zmes podrobí vodnému spracovaniu (B, F). Po prečistení sa takto získajú 1,1 g zlúčeniny 17).

Teplota topenia: 248 °C

$[\alpha]_D^{20} = -39,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,90 ppm sbr (1H, H-4); 5,57 m (2H, Bügel); 2,73 m (1H, H-11); 2,13 s (3H, Acetyl); 2,09 s (3H, Acetoxy); 1,12 d (J = 6 Hz, 3H, 6α-Methyl); 0,72 s (3H, C-18)

Príklad 18

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6α-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dión

K 0,25 ml cyklohexénu v 25 ml etylalkoholu sa pridá 125 mg paládia na aktívnom uhlí (10 %), načo sa varí pod spätným chladičom počas jednej hodiny a potom sa pridá roztok 5 mg zlúčeniny 16) v 5 ml etylalkoholu. Reakčná zmes sa potom varí ďalšie dve hodiny pod spätným chladičom, prefiltruje sa cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa získajú 400 mg zlúčeniny 18).

Teplota topenia: 203 °C

$[\alpha]_D^{20} = 28,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,00 ppm sbr (1H, H-7); 5,92 sbr (1H, H-4); 5,60 m (2H, Bügel); 2,77 m (1H, H-11); 2,14 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 1,88 sbr (3H, 6-Methyl); 0,73 s (3H, C-18)

Príklad 19

17β-hydroxy-17α-metyl-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on

a) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-4',-5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estrán-17-on

Hydrogenácia s použitím paládia na aktívnom uhlí

K roztoku 1,6 g zlúčeniny 1e) v 65 ml etylalkoholu sa pridá 165 mg paládia na aktívnom uhlí (10 %), aparátúra sa natlakuje vodíkom na tlak 1,5 MPa a nechá sa reagovať počas 2 hodín. Potom sa reakčná zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Získa sa takto 1,5 g zlúčeniny 19a), ktorá sa použije bez čistenia ďalej.

Hydrogenácia s použitím oxidu platiny

K roztoku 1 g zlúčeniny 1e) v zmesi 24 ml etylesteru kyseliny octovej a 6 ml tetrahydrofuránu sa pridá 100 ml oxidu platičitého. Aparátúra sa zaplní vodíkom a reakčná zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčný roztok prefiltruje cez Celite a zahustí sa, pričom sa získa po prečistení 600 mg zlúčeniny 19a) a 150 mg 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estrán-5,17β-diolu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,30 ppm s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 2,40 dd (J = 17,9 Hz, 1H, H-16); 1,00 s (3H, C-18); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,94 s (3H, Me-Ketal)

b) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-metyl-4',5',-9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estrán-5,17β-diol

Analogicky ako v príklade 1f) sa nechá reagovať 1,65 g zlúčeniny 19a) v 30 ml absolútneho tetrahydrofuránu s 18,8 ml 1,6 molárneho roztoku metyllítia v dietyléteri, pričom sa získa 1,5 g zlúčeniny 19b), ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

c) 17β-hydroxy-17α-metyl-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1 sa nechá reagovať 1,5 g zlúčeniny 19b) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne a získa sa po prečistení 0,97 g zlúčeniny 19c) vo forme bielej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20} = 107,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,75 ppm sbr (1H, H-4); 1,22 s (3H, Methyl); 1,03 s (3H, C-19)

Príklad 20

17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on

a) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5α-estrán-5,17α-dion

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 19a) a 15 ml 1,6 molárneho roztoku butyllítia v hexáne a plyný propín v absolútном tetrahydrofuráne. Získaný surový produkt (1,19 g) sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

b) 17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,19 g zlúčeniny 20a) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne a získa sa po prečistení 720 mg zlúčeniny 20b).

Teplota topenia: 186,7 °C

$[\alpha]_D^{20} = 70,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,73 ppm s (1H, H-4); 1,84 s (3H, Propin); 1,01 s (3H, C-18)

Príklad 21

17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-di $\acute{e}$ n-3-on

a) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-4',5',9,11 α -tetrahydro-17-[(trimetylsilyl)oxy]-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-16- $\acute{e}$ n-5-ol

Podľa všeobecného predpisu 4a) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 19a), 1,2 diizopropylamínu, 5,6 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a 1,5 ml trimetylchlórsilánu v absolútnom tetrahydrofuráne. Po kryštalizácii surového produktu z acetonitrilu sa získa 940 mg zlúčeniny 21a).

b) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-15- $\acute{e}$ n-17-on

Podľa všeobecného predpisu 4b) sa nechá reagovať 940 mg zlúčeniny 21a) so 475 mg octanu paladnatého v acetonitrile, pričom sa získa po prečistení 650 mg zlúčeniny 21b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,52 ppm dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,96 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 4,45 s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,21 s (3H, C-18); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal)

c) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-15- $\acute{e}$ n-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 650 mg zlúčeniny 21b), 10 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a plynný propín v absolútnom tetrahydrofuráne. Získaný surový produkt (712 mg) sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

d) 17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-di $\acute{e}$ n-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 712 mg zlúčeniny 21c) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa získa po prečistení 440 mg zlúčeniny 21d).

$[\alpha]_D^{20}$ = -79,6° (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,98 ppm dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,76 sbr (1H, H-4); 5,70 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 1,90 s (3H, Propin); 1,09 s (3H, C-18)

Príklad 22

5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4- $\acute{e}$ n-3-on

a) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estr $\acute{a}$ n-17-on

4 g zlúčeniny 1e) sa rozpustia v 120 ml zmesi tetrahydrofuránu a etylalkoholu (1 : 1), pridá sa 25 ml cyklohexénu a 1 g paládia na aktívnom uhlí (10 %) a reakčná zmes sa varí počas 24 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa takto získa 1,9 g zlúčeniny 22a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,29 ppm m (1H, B $\acute{u}$ gel/11- $\acute{e}$ no); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 2,43 dd (J = 17,9 Hz, 1H, H-16); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,80 s (3H, C-18)

b) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estr $\acute{a}$ n-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa z 1 g zlúčeniny 22a) a 15 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne ako i

plynného propínu v absolútnom tetrahydrofuráne, získa 1,1 g zlúčeniny 22b) ako surový produkt, ktorý sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

c) 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4- $\acute{e}$ n-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať zlúčenina 22b) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení získa 640 mg zlúčeniny 22c).

Teplota topenia: 197,3 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = 40,7° (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,27 ppm sbr (1H, H-4); 5,48 m (1H, B $\acute{u}$ gel/11- $\acute{e}$ no); 1,86 s (3H, Propin); 0,80 s (3H, C-18)

Príklad 23

5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-di $\acute{e}$ n-3-on

a) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-17-[(trimetylsilyl)oxy]-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-16- $\acute{e}$ n-5-ol

Podľa všeobecného predpisu 4a) sa nechá reagovať 1 g zlúčeniny 22a) s 1,2 ml diizopropylamínu, 5,6 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v n-hexáne a 1,5 ml trimetylchlórsilánu v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa po kryštalizácii surového produktu z acetonitrilu získa 920 mg zlúčeniny 23a).

b) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-15- $\acute{e}$ n-17-on

Podľa všeobecného predpisu 4b) sa nechá reagovať 920 mg zlúčeniny 23a) so 470 mg octanu paladnatého v acetonitrile, pričom sa po prečistení získa 630 mg zlúčeniny 23b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,55 ppm dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 6,02 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 5,48 m (1H, B $\acute{u}$ gel/11- $\acute{e}$ no); 4,42 s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,04 s (3H, C-18); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal)

c) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estra-15- $\acute{e}$ n-17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 630 mg zlúčeniny 23b) s 1,6 molárnym roztokom n-butyllítia a plynným propínom v absolútnom tetrahydrofuráne. Získa sa takto surový produkt (685 mg), ktorý sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

d) 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-di $\acute{e}$ n-3-on

Podľa všeobecného postupu 1) sa nechá reagovať 685 mg zlúčeniny 23b) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení získa 430 mg zlúčeniny 23d).

$[\alpha]_D^{20}$ = -128,7° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,97 ppm dbr (J = 6 Hz, 1H, H-15); 5,78 sbr (1H, H-4); 5,73 dd (J = 6,3 Hz, 1H, H-16); 5,40 m (1H, B $\acute{u}$ gel/11- $\acute{e}$ no); 1,90 s (3H, Propin); 0,90 s (3H, C-18)

Príklad 24

17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-9H-benzo[10,9,11]19-norpregna-4- $\acute{e}$ n-3,20-dion

a) 5',6'-dihydro-5,17 α -dihydroxy-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-prop $\acute{a}$ ndiyl-bis(oxy)]-9H-benzo[10,9,11]-5 α -estr $\acute{a}$ n-17 β -karbonitril

Analogicky ako v príklade 13a) sa z 1,6 g zlúčeniny 22a), 8 ml 2-hydroxy-2-metylprop $\acute{a}$ nitrilu a 0,15 ml 20 %

vodného roztoku hydroxidu sodného získa 1,3 g zlúčeniny 24a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,38 ppm m (1H, Bügel/11-exo); 4,50 s (1H, OH); 3,50 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,90 s (3H, C-18)

b) 5',6'-dihydro-17-dihydroxy-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dion

Analogicky ako v príklade 13b) sa nechá reagovať 1,3 g zlúčeniny 24a) s 2,8 ml etoxyetenu a 120 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v dietyléteri. Získaný surový produkt sa znova rozpustí v dietylétere a nechá sa reagovať s 5 ml 1,6 molárneho roztoku metylitíu v dietyléteri. Získaný surový produkt sa kyslo štiepi (podľa všeobecného postupu 1) pomocou 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne. Po kryštalizácii zo zmesi diizopropyléteru a metylalkoholu sa získa 700 mg zlúčeniny 24b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,77 ppm sbr (1H, H-4); 5,32 m (1H, Bügel/11-exo); 2,28 s (3H, Acetyl); 0,78 s (3H, C-18)

c) 17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-én-3,20-dion

700 mg zlúčeniny 24b) sa analogicky ako v príklade 13c) nechá reagovať s 9 ml ľadovej kyseliny octovej a 3,5 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej. Po prečistení sa získa 520 mg zlúčeniny 24c).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,79 ppm sbr (1H, H-4); 5,48 m (1H, Bügel/11-exo); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,62 s (3H, C-18)

Príklad 25

9,11α-dihydro-17α-etylnyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18α-homoestra-4-én-3-on,

a) 17-β-hydroxy-18α-homoestra-5(10)-én-3-on

K suspenzii 355 g 17β-hydroxy-3-metoxi-18α-homoestra-2,5 (10)-dienu v 4 l acetóne sa počas 15 minút prikvapá roztok 252 mg dihydrátu kyseliny oxalovej v 2 l vody, mieša sa počas 3 hodín, potom sa primieša 3,6 l vody a dvakrát sa extrahuje vždy 2 l dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa dvakrát premyjú vždy 1,5 l nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Po kryštalizácii získaného zvyšku z etylesteru kyseliny octovej sa získa 293 g zlúčeniny 25a).

Teplota topenia: 103 - 105 °C

[α]_D²⁰ = 155,0° (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,78 ppm dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 1,00 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

b) 17-β-hydroxy-18α-homoestra-4,9-dién-3-on

K roztoku 290 g zlúčeniny 25a) v 4 litroch pyridínu sa počas chladenia pridá 443 g pyridiniumhydrobromidperbromidu tak pomaly, aby teplota neprestúpila 25 °C. Potom sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín pri teplote 50 °C, ochladí sa v ľadovom kúpeli, vmieša sa do 4 litrov ľadom ochladenej polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa raz 4 litrami a dvakrát vždy 2 litrami dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyjú 4 litrami ľadom ochladenej polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Po digerácii s horúcim etylesterom kyseliny octovej sa získa 147,5 g zlúčeniny 25b) a chromatografiou materského lúhu ďalších 41,5 g tejto zlúčeniny.

Teplota topenia: 136 - 138 °C

[α]_D²⁰ = -293,9° (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,68 ppm sbr (1H, 4-H); 3,77 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 1,08 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

c) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-18a-homoestra-5(10),9(11)-dién-17β-ol

K roztoku 189 g zlúčeniny 25b) v 1,8 l dichlórmetánu sa pridá 180 g 2,2-dimetylpropán-1,3-diolu, 84 g trimetylortoformiátu a 1 g monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej. Po trojhodinovom miešaní sa reakčná zmes zriedi jedným litrom dichlórmetánu, premyje sa 2 litrami nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 400 ml dichlórmetánu a spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Získaný zvyšok sa rozpustí v 200 ml dichlórmetánu, zmieša sa s 900 ml metylalkoholu a 180 g uhličitanu draselného a zmes sa zahrieva počas jednej hodiny k varu pod spätným chladičom. Zmes sa potom vo vákuu čo najviac zahustí, zmieša sa s 2 litrami vody a potom sa extrahuje raz 2 litrami a ešte trikrát 400 ml dichlórmetánu. Po vysušení spojených organických fáz pomocou bezvodého síranu sodného a dotiahnutí rozpúšťadla vo vákuu sa získa 252 g zlúčeniny 25c), ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,55 ppm m (1H, 11-H); 3,86 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 3,40 - 3,68 m (4H, Ketal); 1,07 s (3H, Me-Ketal); 0,94 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,90 s (3H, Me-Ketal)

d) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5,10α-epoxy-18a-homo-5α-estra-9(11)-én-17β-ol

252 g zlúčeniny 25c) sa rozpustí v 1,2 l dichlórmetánu a tento roztok sa zmieša s 59 g 2-(3-nitrofenyl)-1,1,1-trifluóretanónu a 190 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Za chladenia v ľadovom kúpeli sa potom pridá 240 ml 30 % roztoku peroxidu vodíka a reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote nižšej ako 10 °C. Potom sa opatrne prikvapá 500 ml nasýteného roztoku tiosíranu sodného, zriedi sa 500 ml vody, fáza sa oddelí a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 500 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyjú 500 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, dvakrát vždy 500 ml 5 % hydroxidu sodného a opäť 500 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Získa sa takto 250 g surového produktu 25d), ktorý sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,03 ppm m (1H, 11-H); 3,82 m (1H, H-17); 3,36 - 3,63 m (4H, Ketal); 1,07 s (3H, Me-Ketal); 0,98 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,87 s (3H, Me-Ketal)

e) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-19-etylnyl-18a-homo-5α-androsta-9(11)-én-5,17β-ol

50 g zlúčeniny 25d) sa nechá reagovať podľa 1a) Grignardovým činidlom, pripraveným z 3-brómpropínu. Po vodnom spracovaní (F) a prečistení produktu sa získa 33,6 g zlúčeniny 25e).

Teplota topenia: 112 - 114 °C

[α]_D²⁰ = -16,2° (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,42 ppm m (1H, H-11); 4,38 s (1H, OH); 3,82 m (1H, H-17); 3,42 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,88 t (J = 1,5 Hz, 1H, Ethin); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal); 0,92 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

f) 19-(brómetinyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-18a-homo-5α-androsta-9(11)-én-5,17β-diol

75,5 g zlúčeniny 25e) sa podľa 1b) nechá v 2 litroch acetónu reagovať s 2,99 g dusičnanu strieborného a 32,9 g

N-brómsukcinimidu. Po vodnom spracovaní (B, F) sa získa 96 g zlúčeniny 25f), ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

g) 19-(2-brómetenyl)-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-18a-homo-5 α -androsta-9(11)-én-5,17 β -diol

96 g zlúčeniny 25f) sa podľa 1e) nechá v 1,8 l zmesi tetrahydrofuránu a vody (1 : 1) reagovať so 131 g hydrazidu kyseliny p-toluénsulfónovej a 87 g octanu sodného. Po vodnom spracovaní (B, F) a prečistení sa získa 66,7 g zlúčeniny 25g) vo forme svetlo žltej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20} = -157,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,15 ppm m (1H, Vinyl); 5,78 m (1H, Vinyl); 5,34 m (1H, H-11); 4,40 s (1H, OH); 3,83 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, H-17); 3,46 - 3,58 m (4H, Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,94 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

h) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estrán-5,17 β -diol

66,3 g zlúčeniny 25 g) sa podľa 1d) nechá reagovať v 1,3 l toluénu so 40 ml tributylcínhydridu a 75 mg azoizobutyronitrilu. Po prečistení surového produktu sa získa 31 g zlúčeniny 25h).

Teplota topenia: 213 - 215 °C

$[\alpha]_D^{20} = -45,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,37 s (1H, OH); 3,70 m (1H, 17-H); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 1,07 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal)

i) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estrán-17-on

Podľa všeobecného predpisu 3) sa z 12,0 g zlúčeniny 25h), 16,7 g oxidu chrómového a 57 ml pyridínu v 500 ml dichlórmetánu získa 11,0 g zlúčeniny 25i) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 200 - 203 °C

$[\alpha]_D^{20} = -17,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,61 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,52 m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,51 m (1H, H-11); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,79 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

j) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -etiny-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 750 mg zlúčeniny 25j), 11 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a plyný etín v absolútnom tetrahydrofuráne. Po prečistení sa získa 620 mg zlúčeniny 25j) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 124 °C

$[\alpha]_D^{20} = -49,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,72 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,49 m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,50 - 3,65 m (4H, Ketal); 2,60 s (1H, Ethin); 2,50 m (1H, H-11); 1,06 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (3H, Me-Ketal)

k) 9,11 α -dihydro-17 α -etiny-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 600 mg zlúčeniny 25j) s 1,5 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 348 mg zlúčeniny 25k) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 242 - 245 °C

$[\alpha]_D^{20} = -60,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,77 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 2,67 m (1H, H-11); 2,62 s (1H, Ethin); 1,08 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 26

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 750 mg zlúčeniny 25i), 11 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a plyný propín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 705 mg zlúčeniny 26a) vo forme amorfnej pevnej látky.

$[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,972).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,71 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,46 s (1H, OH); 3,50 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,50 m (1H, H-11); 1,88 s (3H, Propin); 1,06 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal)

b) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 690 mg zlúčeniny 26a) s 2 ml 4N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 380 mg zlúčeniny 26b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 201 - 203 °C

$[\alpha]_D^{20} = -57,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,76 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 2,68 m (1H, H-11); 1,87 s (3H, Propin); 1,07 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 27

9,11 α -dihydro-17 α -(1-butiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -1-butiny-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 800 mg zlúčeniny 25i), 15 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a 5 g 1-butínu v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 545 mg zlúčeniny 27a) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 186 - 191 °C

$[\alpha]_D^{20} = -51,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,7 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,42 s (1H, OH); 3,46 - 3,62 m (4H, Ketal); 2,48 m (1H, H-11); 2,23 q (J = 7,5 Hz, 2H, Butin-CH₂); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H, Butin-CH₃); 1,06 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal)

b) 9,11 α -dihydro-17 α -(1-butiny)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 485 mg zlúčeniny 27a) s 1 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 323 mg zlúčeniny 27b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 143 - 146 °C

$[\alpha]_D^{20} = -52,5^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,81 ppm sbr (1H, H-4); 5,77 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 2,68 (1H, H-11); 2,23 q (J = 7,5 Hz, 2H, Butin-CH₂); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H, Butin-CH₃); 1,07 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 28

9,11α-dihydro-17α-etenyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]17α-etenyl-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Pri teplote 0 °C sa k roztoku 1,32 g tetravinylnu v 50 ml dietyléteru prikvpá 14,5 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 1 g zlúčeniny 25i) v 25 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom sa podrobí vodnému spracovaniu (C, F). Po prečistení surového produktu sa získa 660 mg zlúčeniny 28a) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 117 - 121 °C

[α]_D²⁰ = -37,8° (CHCl₃, c = 0,520).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,08 ppm dd (J = 17,5 10 Hz, 1H, Vinyl); 5,7 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,46 m (1H, Bügel); 5,12 dd (J = 17,5, 2 Hz, 1H, Vinyl); 5,07 dd (J = 10,2 Hz, 1H, Vinyl); 4,38 s (1H, OH); 3,48 - 3,60 m (4H, Ketal); 2,42 m (1H, H-11); 1,09 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

b) 9,11α-dihydro-17α-etenyl-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 600 mg zlúčeniny 28a) s 1,3 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 406 mg zlúčeniny 28b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 170 - 173 °C

[α]_D²⁰ = -24,4° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,06 ppm dd (J = 17,5, 10 Hz, 1H, Vinyl); 5,80 sbr (1H, H-4); 5,75 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 5,12 dd (J = 17,5, 2 Hz, 1H, Vinyl); 5,08 dd (J = 10,2 Hz, 1H, Vinyl); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 29

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(trifluórmetyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(trifluórmetyl)-5-(trimetylsilyloxy)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Do roztoku 1 g zlúčeniny 25i) v 15 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -10 °C prikvpá 1,7 ml trifluórmetyltrimetylsilánu a potom 2,8 ml jednomolárneho roztoku tetra-n-butylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, potom sa vleje do zmesi etylesteru kyseliny octovej a vody, vodná fáza sa extrahuje ešte dvakrát etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Získa sa takto 1,39 g zlúčeniny 29a) vo forme bielej penovitej látky, ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 3,63 m (2H, Ketal); 3,30 m (2H, Ketal); 2,50 m (1H, H-11); 1,16 s (3H, Me-Ketal); 1,04 t

(J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,77 s (3H, Me-Ketal); 0,14 s (9H, Me₃Si)

b) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(trifluórmetyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,38 g zlúčeniny 29a) s 2,8 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 302 mg zlúčeniny 29b) vo forme bielej penovitej látky.

[α]_D²⁰ = -17,6° (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,80 ppm sbr (1H, H-4); 5,77 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 2,67 m (1H, H-11); 1,08 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 30

9,11α-dihydro-17α-(kyanometyl)-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(kyanometyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Do roztoku lítiumdiizopropylamidu, vyrobeného podľa všeobecného predpisu 4a) z 2,8 ml diizopropylamínu a 12,5 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia, sa pri teplote -70 °C prikvpá 0,82 acetónitritu, reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -70 °C a potom sa pridá roztok 1,29 g zlúčeniny 25i) v 10 ml tetrahydrofuránu, načo sa reakčná zmes nechá počas 4 hodín zahriať na teplotu -40 °C. Po vodnom spracovaní (C, F) a prečistení sa získa takto 1,06 g zlúčeniny 30a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,49 m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,47 - 3,65 m (4H, Ketal); 2,65 und 2,52 AB-Signal (J_{AB} = 15 Hz, 2H, CH₂CN); 2,50 m (1H, H-11); 1,06 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

b) 9,11α-dihydro-17α-(kyanometyl)-17β-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,04 g zlúčeniny 30a) s 1,1 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 604 mg zlúčeniny 28b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 207 - 212 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,80 ppm sbr (1H, H-4); 5,76 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,59 m (1H, Bügel); 2,67 und 2,52 AB-Signal (J_{AB} = 15 Hz, 2H, CH₂CN); 1,10 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 31

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1,2-propadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]17α-[3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propinyl]6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Z 10,7 ml [3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-propinyl] v 380 ml absolútneho tetrahydrofuránu a 48 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne sa vyrobí pri teplote 0 °C pod argónovou atmosférou lítiumorganická zlúčenina. Potom sa pridá roztok 3,3 g zlúčeniny 25i) v 80 ml absolútneho tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa nechá miešať počas jednej hodiny pri teplote 0 °C, načo sa podrobí vodnému spracovaniu (C, F). Po prečistení sa získa 3,7 g zlúčeniny 31a) vo forme bielej penovitej látky.

[α]_D²⁰ = -39,4° (CHCl₃, c = 0,545).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 4,82 m (1H, THP); 4,39 s (1H, OH); 4,32 m (2H, CH₂OTHP); 3,87 m (1H, THP); 3,47 - 3,63 m (5H, Ketal und THP); 2,48 m (1H, H-11); 1,02 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,95 m (6H, Me-Ketal)

b) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1,2-propándienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Do 30 ml jednomolárneho roztoku lítiumaluminíumhydridu v tetrahydrofuráne sa prikvačká roztok 1,1 g zlúčeniny 31a) v 25 ml dietyléteru a reakčná zmes sa zahrieva počas 6 hodín do varu pod spätným chladičom. Potom sa prikvačká za chladenia ľadom 10 ml acetónu a ďalej 50 ml nasýteného roztoku síranu sodného, pevná látka sa odsaje, premyje sa dichlórmetánom, spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odparia. Získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli s použitím zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa takto 230 mg zlúčeniny 31b) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,71 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 5,42 dd (J = 7,7 Hz, 1H, Allen); 4,88 m (2H, Allen); 4,40 s (1H, OH); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,46 m (1H, H-11); 1,08 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

c) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1,2-propadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

180 mg zlúčeniny 31b) sa podľa všeobecného predpisu 1) nechá reagovať v acetóne s 0,38 ml 4 N vodnej kyseliny chlorovodíkovej, pričom po prečistení surového produktu sa získa 135 mg zlúčeniny 31c) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,80 ppm sbr (1H, H-4); 5,77 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,57 m (1H, Bügel); 5,41 dd (J = 7,7 Hz, 1H, Allen); 4,90 d (J = 7 Hz, 2H, Allen); 2,54 m (1H, H-11); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Priklad 32

9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-metyl-1,2-butadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-[3-(3-metyl-3(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy)-1-butinyl]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Z 19,5 ml 3-metyl-3-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-1-butínu v 570 ml absolútneho tetrahydrofuránu a 72,5 l 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne sa vyrobí pri teplote 0 °C pod argónovou atmosférou lítiumorganická zlúčenina. Potom sa pridá roztok 5 g zlúčeniny 25i) v 120 ml absolútneho tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa nechá micšať počas 30 minút pri teplote 0 °C, načo sa podrobí vodnému zapracovaniu (C, F). Po prečistení sa získa 4,22 g zlúčeniny 32a) vo forme bielej penovitej látky.

[α]_D²⁰ = -47,4° (CHCl₃, c = 0,535).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 5,00 m (1H, THP); 4,30 s (1H, OH); 3,96 m (1H, THP); 3,42 - 3,65 m (5H, Ketal und THP); 2,48 m (1H, H-11); 1,52 s (3H, Me); 1,49 s (3H, Me); 1,05 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal)

b) 9,11α-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(3-metyl-1,2-butadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Suspensia 3,8 g lítiumaluminíumhydridu v 70 ml dietyléteru sa zahrieva počas jednej hodiny pod spätným chladičom, načo sa prikvačká pri teplote miestnosti počas 30 minút roztok 4 g zlúčeniny 32a) v 100 ml dietyléteru a reakčná zmes sa zahrieva počas 2 hodín k varu pod spätným chladičom. Potom sa do reakčnej zmesi vmieša 40 g dekahydrátu síranu sodného, mieša sa počas jednej hodiny, pevná látka sa odfiltruje cez Celite, premyje sa dichlórmetánom spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odparia. Získa sa takto po prečistení 1,2 g zlúčeniny 32b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 155 °C

[α]_D²⁰ = -54,0° (CHCl₃, c = 0,525).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,72 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 (1H, Bügel); 5,42 m (1H, Allen); 4,38 s (1H, OH); 3,46 - 3,64 m (4H, Ketal); 2,45 m (1H, H-11); 1,75 d (J = 2 Hz, 3H, Me-Allen); 1,74 d (J = 2 Hz, 3H, Me-Allen); 1,08 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,99 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal)

c) 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-metyl-1,2-butadienyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

620 mg zlúčeniny 32b) sa podľa všeobecného predpisu 1) nechá reagovať v acetóne s 4 N kyselinou chlorovodíkovou, pričom po jedn hodinovom miešaní pri teplote miestnosti, vodnom spracovaní (B, F) a prečistení surového produktu sa získa 177 mg zlúčeniny 32c) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 150 - 152 °C

[α]_D²⁰ = -68,5° (CHCl₃, c = 0,460).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,78 ppm sbr (1H, H-4); 5,76 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,55 m (1H, Bügel); 5,20 m (1H, Allen); 2,52 m (1H, H-11); 1,75 d (J = 2,5 Hz, 3H, Me-Allen); 1,72 d (J = 2,5 Hz, 3H, Me-Allen); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Priklad 33

5',4'',9,11α-tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-17β, 2''(5''H)-furán]-3,5''-dion

a) 5',4'',9,11α-tetrahydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)][spiro[5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-17β, 2''(5''H)-furán]-5-ol-5''-on

K zmesi 70 ml tetrahydrofuránu a 60 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne sa pri teplote -50 °C prikvačká v priebehu 20 minút roztok 8,6 ml allyltetrametylfosfordiamidátu v 40 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote -30 °C. Potom sa prikvačká roztok 2 g zlúčeniny 256i) v 15 ml tetrahydrofuránu, nechá sa v priebehu jednej hodiny zahriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša ešte počas 4 hodín. Po vodnom spracovaní (C, F) a prečistení sa získa 995 mg zlúčeniny 33a) vo forme bielej penovitej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,70 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 4,42 s (1H, OH); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 1,03 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

b) 5',4'',9,11α-tetrahydrospiro-[6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-17β, 2''(5''H)-furán]-3,5''-dion

818 mg zlúčeniny 33a) sa podľa všeobecného predpisu 1) nechá reagovať v acetóne s 2,3 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej, pričom po prečistení surového produktu sa získa 441 mg zlúčeniny 33b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 100 - 102 °C

$[\alpha]_D^{20} = -23,75^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,82$ ppm sbr (1H, H-4); 5,75 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 2,68 m (1H, 11-H); 1,05 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 34

9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,-11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]17-[(trimetylsilyl)oxy]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-16-én-5-ol

Podľa všeobecného predpisu 4a) sa nechá reagovať 2,15 g zlúčeniny 25i) s 11 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a 3,1 ml trimetylchlórsilánu v ml absolútnom tetrahydrofuráne. Ako surový produkt sa získa 2,52 g zlúčeniny 34a), ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni.

Teplota topenia: 172 - 174 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,58$ ppm dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,44 m (1H, Bügel); 4,46 m (1H, H-16); 4,37 s (1H, OH); 3,48 - 3,64 m (4H, Ketal); 2,48 m (1H, H-11); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,87 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3); 0,18 s (9H, Me-Si)

b) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-17-on

Podľa všeobecného predpisu 4b) sa nechá reagovať 2,42 g zlúčeniny 34a) s 1,19 g octanu paladnatého v acetonitrile, pričom sa po prečistení získa 1,34 g zlúčeniny 34b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 210 - 212 °C

$[\alpha]_D^{20} = -128,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,54$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,96 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,63 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,52 m (1H, Bügel); 4,47 s (3H, OH); 3,46 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,56 m (1H, H-11); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,78 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

c) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,0 g zlúčeniny 34b), 15 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a plynný etín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 1,23 g zlúčeniny 34c), ktorá sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,54$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,96 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,63 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,52 m (1H, Bügel); 4,47 s (3H, OH); 3,46 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,56 m (1H, H-11); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,78 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

d) 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

1,1 g zlúčeniny 34c) sa podľa všeobecného predpisu 1) nechá reagovať v acetóne s 4 N kyselinou chlorovodíkovou, pričom po prečistení surového produktu sa získa 620 mg zlúčeniny 34d).

Teplota topenia: 201 - 203 °C

$[\alpha]_D^{20} = -198,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,97$ dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,82 sbr (1H, H-4); 5,68 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,66 m (1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 2,75 m (1H, H-11); 2,66 s (1H, Ethin); 0,86 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 35

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

a) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 600 mg zlúčeniny 34b), 8,7 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plynný propín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 715 mg zlúčeniny 35a), ktorá sa nechá bez čistenia použiť v nasledujúcom stupni.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,90$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,62 m (2H, H-16 und Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,46 s (1H, OH); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,56 m (1H, H-11); 1,90 s (3H, Propin); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,82 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

b) 9,11 α -dihydro-5,17 β -dihydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-3-on

542 mg zlúčeniny 35a) sa rozpustí v 10 ml acetónu, zmieša sa s 1,2 ml 0,5 normálnej kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa vleje do nasýteného roztoku hydrogénuhlčitanu sodného, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom a spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného. Po odstránení rozpúšťadla sa získa 438 mg zlúčeniny 35b), ktorá sa bez čistenia použije v nasledujúcom stupni.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,90$ dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,72 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,65 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,56 m (1H, Bügel); 2,64 (1H, H-11); 1,92 s (3H, Propin); 0,85 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

c) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

400 mg zlúčeniny 35b) sa rozpustí v 10 ml acetónu, zmieša sa s 0,5 ml 4 N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa počas 5 hodín pri teplote miestnosti. Po vodnom spracovaní (B, F) a prečistení sa získa 139 mg zlúčeniny 35c) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 68 - 73 °C

$[\alpha]_D^{20} = -53,2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,90$ dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,83 sbr (1H, H-4); 5,68 m (1H, Bügel); 5,66 m (1H, H-16); 5,58 m (1H, Bügel); 2,72 m (1H, H-11); 1,90 s (3H, Propin); 0,86 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 36

17 α -(1-butinyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

a) 17 α -(1-butinyl)-9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 800 mg zlúčeniny 34b), 15 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako 1-butín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa po prečistení 637 mg zlúčeniny 36a) vo forme bielej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,90$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,63 m (2H, H-16 und Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,43 s (1H, OH); 3,46 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,25 q ($J = 7,5$ Hz, 2H, Butin- CH_2); 1,16 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, Butin- CH_3); 0,98 s

(3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,81 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

b) 17 α -(1-butyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-di ϵ n-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 364 mg zlúčeniny 36a) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne. Po trojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes podrobí vodnému spracovaniu (B, F) a po prečistení surového produktu sa získa 145 mg zlúčeniny 36b) vo forme bielej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20} = -195,2^\circ$ (CHCl₃, $c = 0,500$).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,87$ dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-1); 5,82 sbr (1H, H-4); 5,68 m (2H, H-16 a Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 2,72 m (1H, H-11); 2,26 q ($J = 7,5$ Hz, 2H, Butin-CH₂); 1,14 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, Butin-CH₃); 0,85 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 37

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,3-pentadiinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-di ϵ n-3-on

300 mg zlúčeniny 34d) sa rozpustí v 40 ml trietylamínu a roztok sa pri teplote miestnosti nasýti plynným propínom. Potom sa pridá 90 mg tetrakis(trifenylfosfin)-paládia a 45 mg jodidu meďného, zahreje sa na teplotu 60 °C a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri tejto teplote za zachovania prívodu propínu. Potom sa reakčný roztok prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa takto získa 66 mg zlúčeniny 37) vo forme amorfnej pevnej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,95$ dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,82 sbr (1H, H-4); 5,68 m (1H, Bügel); 5,63 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,56 m (1H, Bügel); 2,74 m (1H, H-11); 1,96 s (3H, Pentadiin-Me); 0,82 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 38

9,11 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11][3"H]cyklopropa[15,16]-18a-homoestra-4- ϵ n-3-on

a) 9,11 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11][3"H]cyklopropa[15,16]-18a-homo-5 α -estrán-17-on

Do suspenzie 3,68 trimetylsulfoxoniumjodidu v 50 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 430 mg nátriumanhydridu, mieša sa počas 90 minút, pridajú sa potom 2 g zlúčeniny 34b) a reakčná zmes sa nechá miešať počas 6 hodín. Potom sa vmieša do ľadovej vody, vyzrážaný materiál sa odsaje, vyberie sa do metylénchloridu, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odtiahne. Získa sa tak 1,67 g zlúčeniny 38a) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 226 - 230 °C

$[\alpha]_D^{20} = -70,0^\circ$ (CHCl₃, $c = 0,500$).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,56$ ppm dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 4,45 s (1H, OH); 3,46 - 3,64 m (4H, Ketal); 2,54 s (1H, H-11); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,76 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

b) 9,11 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11][3"H]cyklopropa[15,16]-18a-homo-5 α -estrán-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,0 g zlúčeniny 38a), 14 ml 1,6-molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a plynný etín v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa po prečistení získa 949 mg zlúčeniny 38b) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 197 - 202 °C

$[\alpha]_D^{20} = -86,8^\circ$ (CHCl₃, $c = 0,530$).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,72$ ppm dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,47 m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,48 - 3,65 m (4H, Ketal); 2,70 s (1H, Ethin); 2,50 m (1H, H-11); 0,99 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,97 s (6H, Me-Ketal); 0,81 m (1H, Cyclopropyl-H)

c) 9,11 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11][3"H]cyklopropa[15,16]-18a-homoestra-4- ϵ n-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 650 mg zlúčeniny 38b) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa získa po prečistení 348 mg zlúčeniny 38c).

Teplota topenia: 227 - 230 °C

$[\alpha]_D^{20} = -82,9^\circ$ (CHCl₃, $c = 0,505$).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,83$ sbr (1H, H-4); 5,78 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,56 m (1H, Bügel); 2,72 s (1H, Ethin); 1,02 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,48 m (1H, Cyclopropyl-H)

Príklad 39

17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-4- ϵ n-3,20-dion

a) [17(21)S]-21-fenylsulfinyl)-9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-nor-5 α -pregna-17(20),20-di ϵ n

Do roztoku 500 mg zlúčeniny 25i) v 7 ml dichlórmetánu s 1 ml trietylamínu sa pri teplote -70 °C prikvapká roztok 285 mg fenylsulfinylchloridu v 0,7 ml dichlórmetánu, reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu -30 °C a pri tejto teplote sa mieša počas 3 hodín. Potom sa zmieša s vodou, dvakrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú 1 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa takto získa 445 mg zlúčeniny 39a).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7,68$ ppm m (2H, Aromat); 7,50 m (3H, Aromat); 6,06 t ($J = 3,5$ Hz, 1H, Allen); 5,60 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 4,37 s (1H, OH); 3,48 - 3,63 m (4H, Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,93 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

b) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5,17-dihydroxy-20-(metyloxy)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-nor-5 α -pregna-20- ϵ n

Do roztoku 3,3 g zlúčeniny 39a) v 30 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká 24 ml 1 M roztoku etanolátu sodného v metylalkohole, mieša sa počas 48 hodín pri teplote miestnosti a vlejše sa do vody. Potom sa táto zmes extrahuje trikrát dichlórmetánom, spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa vo vákuu odtiahne. Získaný zvyšok sa rozpustí v 65 ml metylalkoholu, pridá sa 10 ml trietylfosfitu, reakčná zmes sa zahrieva počas 45 minút pod spätným chladičom a nakoniec sa vo vákuu zahustí. Po prečistení sa získa 2,1 g zlúčeniny 39b).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5,67$ ppm dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,43 m (1H, Bügel); 4,30 d ($J = 4$ Hz, 1H, H-21); 4,30 s (1H, OH); 3,98 d ($J = 4$ Hz, 1H, H-21); 3,52 s (3H, MeO); 3,45 - 3,64 m (4H, Ketal); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,72 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a-CH₃)

c) 9,11 α -dihydro-5-hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,20-dion

Do roztoku 2,0 g zlúčeniny 39b) v 25 ml acetónu sa pridajú 2 ml 4 N vodnej kyseliny chlorovodíkovej, reakčná

zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti a vyzrážaná substancja sa potom odsaje. Získa sa takto 1,31 g zlúčeniny 39c), ktorá sa použije bez čistenia v nasledujúcom stupni.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 5,76 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,62 m (1H, Bügel); 5,17 s (1H, OH); 4,40 s (1H, OH); 2,25 s (3H, Acetyl); 0,70 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

d) 17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dion

Analogicky, ako v príklade 13c), sa nechá reagovať 1,3 g zlúčeniny 39c) v 25 ml ľadovej kyseliny octovej so 6,6 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej. Po vodnom spracovaní (B, F) a prečistení sa získa 1,0 g zlúčeniny 39d).

Teplota topenia: 225 - 229 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,70 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 2,72 m (1H, H-11); 2,12 s (3H, Acetyl); 2,10 s (3H, Acetoxy); 0,72 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 40

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6-metylén-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dion

1,41 g zlúčeniny 39d) sa nechá reagovať rovnako ako je uvedené v príklade 16), pričom sa získa 1,03 g zlúčeniny 40) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 215 - 219 °C

[α]_D²⁰ = -126,4° (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,01 ppm sbr (1H, H-4); 5,70 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,55 m (1H, Bügel); 5,15 m (1H, exo-Methylen); 5,00 m (1H, exo-Methylen); 2,74 m (1H, H-11); 2,14 s (3H, Acetyl); 2,12 s (3H, Acetoxy); 0,72 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 41

17-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion

423 mg zlúčeniny 40) sa nechá reagovať rovnako ako je uvedené v príklade 18), pričom sa získa 303 mg zlúčeniny 41) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 260 - 264 °C

[α]_D²⁰ = -43,4° (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,00 ppm sbr (1H, H-7); 5,92 sbr (1H, H-4); 5,72 dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,62 m (1H, Bügel); 2,75 m (1H, H-11); 2,15 s (3H, Acetyl); 2,11 s (3H, Acetoxy); 1,86 sbr (3H, 6-Methyl); 0,73 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 42

5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

2 g zlúčeniny 25h) sa rozpustia v zmesi 5 ml tetrahydrofuránu a 50 ml etylesteru kyseliny octovej a pridá sa 550 mg paládia na aktívnom uhlí (10 %), načo sa pod vodíkovou atmosférou trepe počas 3 hodín. Potom sa zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa takto získa 1,69 g zlúčeniny 42a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,30 ppm m (1H, Bügel); 4,38 s (1H, OH); 3,85 dd (J = 14, 7,5 Hz, 1H, 17-H); 3,50 - 3,65 m (4H, Ketal); 1,04 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (6H, Me-Ketal)

b) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-17-on

Podľa všeobecného predpisu 3) sa z 1,68 g zlúčeniny 42a), 2,35 g oxidu chrómového a 8 ml pyridínu v 70 ml dichlórmetánu získa 1,50 g zlúčeniny 42b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,28 ppm m (1H, Bügel); 4,40 s (1H, OH); 3,48 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,76 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

c) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa z 1,35 g zlúčeniny 42b) a 19,5 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plynného propínu, získa 1,02 g zlúčeniny 42c).

[α]_D²⁰ = -78,8° (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,31 ppm m (1H, Bügel); 4,44 s (1H, OH); 3,45 - 3,62 m (4H, Ketal); 1,87 s (3H, Propin); 1,02 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal)

d) 5',6'-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 0,99 g zlúčeniny 42c) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom po prečistení surového produktu sa získa 421 mg zlúčeniny 42d).

Teplota topenia: 188 - 190 °C

[α]_D²⁰ = 20,3° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,78 ppm sbr (1H, H-4); 5,48 m (1H, Bügel); 1,88 s (3H, Propin); 1,05 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

Príklad 43

17β-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

a) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

2 g zlúčeniny 25 h) sa v trepacom zariadení rozpustí v zmesi 5 ml tetrahydrofuránu a 50 ml etylesteru kyseliny octovej. Potom sa pridá 400 mg oxidu platničitého a zariadenie sa trepe pod vodíkovou atmosférou počas 8 hodín. Potom sa zmes prefiltruje cez Celite a vo vákuu sa zahustí. Po prečistení sa získa 1,61 g zlúčeniny 43a).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,28 ppm s (1H, OH); 3,68 dbr (J = 14, 7,5 Hz, 1H, 17-H); 3,46 - 3,62 m (4H, Ketal); 1,02 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal)

b) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-17-on

Podľa všeobecného predpisu 3) sa z 1,4 g zlúčeniny 43a), 1,95 g oxidu chrómového a 6,7 ml pyridínu v 60 ml dichlórmetánu získa 1,26 g zlúčeniny 43b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,30 ppm s (1H, OH); 3,45 - 3,63 m (4H, Ketal); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,96 s (3H, Me-Ketal); 0,84 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

c) 3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17α-(1-propinyl)-4',5',9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5α-estrán-5,17β-diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa z 1,4 g zlúčeniny 43b) a 29 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne, ako i plynného propínu získa 761 mg zlúčeniny 43c).

$[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,34$ ppm s (1H, OH); 3,45 - 3,62 m (4H, Ketal); 1,87 s (3H, Propin); 1,02 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal)

d) 17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 700 mg zlúčeniny 43c) s 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 463 mg zlúčeniny 43d).

$[\alpha]_D^{20} = -71,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,73$ ppm sbr (1H, H-4); 1,88 s (3H, Propin); 1,06 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 44

5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

a) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17-[(trimetylsilyl)oxy]-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5-ol

Podľa všeobecného predpisu 4a) sa nechá reagovať 4,1 g zlúčeniny 42b) so 47 ml diizopropylaminu, 20 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v hexáne a 5,7 ml trimetylchlórsilánu v absolútnom tetrahydrofuráne. Získa sa takto ako surový produkt 5,0 g zlúčeniny 44a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,21$ ppm m (1H, Bügel); 4,52 m (1H, H-16); 4,35 s (1H, OH); 3,45 - 3,64 m (4H, Ketal); 0,95 s (6H, Me-Ketal); 0,83 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18- CH_3); 0,18 s (9H, Me-Si)

b) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-17-on

Podľa všeobecného predpisu 4b) sa nechá reagovať 4,99 g zlúčeniny 44a) s 2,5 g octanu paladnatého v acetonitrile, pričom sa po prečistení získa 3,15 g zlúčeniny 44b).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,55$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,99 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,35 m (1H, Bügel); 4,42 s (1H, OH); 3,45 - 3,62 m (4H, Ketal); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,75 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

c) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -etynyl-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,2 g zlúčeniny 44b) s 29 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia a s plynným etínom v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 1,2 g zlúčeniny 44c).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,98$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,65 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,32 m (1H, Bügel); 4,42 s (1H, OH); 3,45 - 3,65 m (4H, Ketal); 2,62 s (1H, Ethin); 0,98 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,82 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

d) 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,1 g zlúčeniny 44c) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne, pričom sa po prečistení surového produktu získa 432 mg zlúčeniny 44d).

Teplota topenia: 203 - 204 °C

$[\alpha]_D^{20} = -89,9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,98$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,78 sbr (1H, H-4); 5,73 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,47 m

(1H, Bügel); 2,65 s (1H, Ethin); 0,85 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 45

5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

a) 5',6'-dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homo-5 α -estra-15-én-5,17 β -diol

Podľa všeobecného predpisu 2) sa nechá reagovať 1,2 g zlúčeniny 44b) s 29 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia a s plynným propínom v absolútnom tetrahydrofuráne, pričom sa získa 1,3 g zlúčeniny 45a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,92$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,62 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,32 m (1H, Bügel); 4,46 s (1H, OH); 3,48 - 3,64 m (4H, Ketal); 1,88 s (3H, Propin); 0,97 s (3H, Me-Ketal); 0,95 s (3H, Me-Ketal); 0,82 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

b) 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 1,1 g zlúčeniny 45a) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne. Po čistení surového produktu pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli a nasledujúcej HPLC sa získa 155 mg zlúčeniny 45b).

Teplota topenia: 210 - 217 °C

$[\alpha]_D^{20} = -117,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,92$ ppm dbr ($J = 6$ Hz, 1H, H-15); 5,78 sbr (1H, H-4); 5,70 dd ($J = 6,3$ Hz, 1H, H-16); 5,46 m (1H, Bügel); 1,91 s (3H, Propin); 0,84 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

Príklad 46

3'',16 β ,9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]cyklopropa-[16,17]-18a-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dion

a) 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on

Podľa všeobecného predpisu 1) sa nechá reagovať 7 g zlúčeniny 25h) so 4 N kyselinou chlorovodíkovou v acetóne. Po kryštalizácii z etylesteru kyseliny octovej sa získajú 4 g zlúčeniny 46a) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 172 - 175 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,80$ ppm sbr (1H, H-4); 5,75 dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,58 m (1H, Bügel); 3,75 ddbr ($J = 14, 7,5$ Hz, 1H, 17-H); 1,08 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3)

b) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-15-én-17 β -ol

3,98 g zlúčeniny 46a) sa nechá reagovať analogicky ako v príklade 25c), pričom sa po prečistení získa 2,59 g zlúčeniny 46b) vo forme bielej penovitej látky.

$[\alpha]_D^{20} = 7,4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,70$ ppm dbr ($J = 10$ Hz, 1H, Bügel); 5,47 m (1H, Bügel); 5,32 m (1H, H-6); 3,68 m (1H, 17-H); 3,42 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,06 t ($J = 7,5$ Hz, 3H, 18a- CH_3); 1,02 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal)

c) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(oxy)]6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-15-én-17-on

Podľa všeobecného predpisu 3) sa z 2,57 g zlúčeniny 46b), 3,74 g oxidu chrómového a 13 ml pyridínu v 110 ml dichlórmetánu získa 2,55 g zlúčeniny 46c) vo forme bielych kryštálov.

Teplota topenia: 190 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,62 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,48 m (1H, Bügel); 5,35 m (1H, H-6); 3,42 - 3,62 m (4H, Ketal); 1,04 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal); 0,78 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

d) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(o-xy)]-17-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonanfluórbutyl)sulfonyl]oxy]-6³H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-5,16-dién

2,54 g zlúčeniny 46c) sa rozpustí v 30 ml absolútneho tetrahydrofuránu a pridá sa roztok 3,11 g kálium-bis(trimetylsilyl)-amidu v 15 ml absolútneho 1,2-dimetoxyetánu a 1,45 ml perfluórbutánsulfonylfluoridu. Potom sa nechá reakčná zmes miešať počas 5 hodín pri teplote miestnosti, načo sa podrobí vodnému spracovaniu (B, F). Získa sa takto po prečistení 1,73 g zlúčeniny 46d).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,60 ppm m (2H, H-16, Bügel); 5,50 m (1H, Bügel); 5,35 m (1H, H-6); 3,42 - 3,60 m (4H, Ketal); 1,02 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal); 0,89 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

e) 9,11 α -dihydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándiyl-bis(o-
xy)]6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-5,16-di-
én-20-on

1,7 g zlúčeniny 46d) sa rozpustí v 32 ml absolútneho dimetylformamidu a zmieša sa s 1,25 ml (1-etoxyvinyl)-ributylcínu, 320 mg bezvodého chloridu lítneho, 27 mg octanu paladnatého a 65 mg trifenylyfosfinu. Reakčná zmes sa zahrieva počas 5 hodín na teplotu 60 °C a potom počas 20 minút na teplotu 100 °C. Po vodnom spracovaní (B, F) a prečistení sa získa 682 mg zlúčeniny 46e).

Teplota topenia: 165 - 168 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,81 ppm dd (J = 3,2 Hz, 1H, H-16); 5,68 m (1H, Bügel); 5,46 m (1H, Bügel); 5,36 m (1H, H-6); 3,40 - 3,63 m (4H, Ketal); 2,28 s (3H, Acetyl); 1,02 s (3H, Me-Ketal); 0,90 s (3H, Me-Ketal); 0,73 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

f) 3",16β,9,11α-tetrahydro-3,3-[2,2-dimetyl-1,3-propándi-
yl-bis(oxy)]-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homo-19-norpregna-
-5-én-20-on

Do suspenzie 670 mg trimetylsulfoxoniumjodidu v 8,5 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 78 mg 80 % suspenzie hydridu sodného v minerálnom oleji. Reakčná zmes sa nechá miešať počas 90 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá suspenzia 672 mg zlúčeniny 46e) v 2,8 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa reakčná zmes nechá miešať počas 10 hodín pri teplote miestnosti, načo sa podrobí vodnému spracovaniu (A. F). Po prečistení sa získa 168 mg zlúčeniny 46f).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,64 ppm dbr (J = 10 Hz, 1H, Bügel); 5,33 m (1H, H-6); 3,40 - 3,61 m (4H, Ketal); 2,03 s (3H, Acetyl); 1,00 s (3H, Me-Ketal); 0,92 s (3H, Me-Ketal); 0,73 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

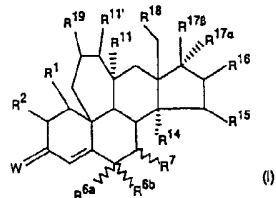
g) 3",16β,9,11α-tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]cyklopropa-
-[16,17]-18a-homo-19-norpregna-4-én-3,20-dion

154 mg zlúčeniny 46f) sa rozpustí v 8 ml acetonu a zmieša sa s 0,18 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa mieša počas 5,5 hodín pri teplote miestnosti. Po vodnom spracovaní (B, F) sa surový produkt čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagélii a potom pomocou HPLC, pričom sa získa 36 mg zlúčeniny 46g).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,82 ppm sbr (1H, H-4); 5,68 dbr (J = 10 Hz, 1H, H-5); 5,56 m (1H, H-6); 2,54 m (1H, H-11); 2,03 s (3H, Acetyl); 0,78 t (J = 7,5 Hz, 3H, 18a-CH₃)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 19,11-premostené 4-estrény všeobecného vzorca (I)



y ktorom

W znamená kyslíkový atóm, hydroxyiminoskupinu $>\text{N}-\text{OH}$ alebo dva vodíkové atómy,

R¹ a R² znamená vodíkový atóm alebo spoločne dodatočnú väzbu alebo α -stojací metylénový mostík,

R^{6a} a R^{6b} znamená vodíkový atóm alebo spoločne metýlovú skupinu alebo spoločne s uhlíkovým atómom 6 vytvorený trojčlenný kruh, pričom v týchto prípadoch znamená R⁷ vodíkový atóm alebo

R^{6a} znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo priamy alebo rozvetvený nasýtený a v polohe α - alebo β - stojací alkylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom R^{6b} a R⁷ znamenajú vodíkový atóm alebo predstavujú dodatočnú väzbu alebo

R^{6b} a R⁷ znamenajú spoločne α - alebo β -stojací metylénový mostík, pričom potom R^{6a} znamená vodíkový atóm, R⁷ znamená priamy alebo rozvetvený, nasýtený, α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s až 4 uhlíkovými atómami alebo tjoskupinu -SR²⁰, pričom

R²⁰ znamená vodíkový atóm alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

R^{14} , R^{15} a R^{16} znamenajú vodíkový atóm alebo

R^{14} znamená α -stojací vodíkový atóm a R^{15} a R^{16} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo α - alebo β -stojací metylénový mostík alebo

R¹⁴ a R¹⁵ znamenajú vodíkový atóm a R¹⁶ znamená α - alebo β -stojaciú alkylénovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo

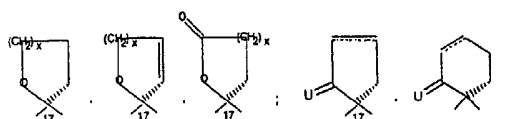
R¹⁶ tvorí spoločne s R¹⁷ α-stojací metylénový mostík a R¹⁷β znamená skupinu -C(=O)-R²² alebo

R¹⁶ znamená vodíkový atóm, pričom R¹⁴ a R¹⁵ tvoria spoločne dodatočnú väzbu alebo

R^{11} , $R^{11'}$ a R^{19} znamenajú vodíkový atóm alebo

R^{11} znamená α -stojací vodíkový atóm a $R^{11'}$ a R^{19} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo

R^{19} znamená vodíkový atóm a R^{11} a $R^{11'}$ znamenajú spoločne dodatočnú väzbu,

 $R^{17}\beta/R^{17}\alpha$ znamenajú skupiny
$$-\text{OR}^{21}/-(\text{CH}_2)_7-\text{A},$$
$$-\text{OR}^{21}/-(\text{CH}_2)_m-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B},$$
$$-\text{OR}^{21}/-(\text{CH}_2)_k-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_l-\text{D}$$
$$\text{-OR}^{21}\text{-HC}=\text{C}=\text{CEG}.$$
$$-\text{OR}^{21}/-\text{CF}_3$$
$$\text{-C(=O)-R}^{22}/\text{-OR}^{23}$$
$$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{22}/-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl alcho}$$
$$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{22}/-\text{F}, \text{ alebo}$$
 $R^{17}\beta/R^{17}\alpha$ znamenajú skupiny

v ktorých znamená
x 1 alebo 2 a

U kyslík alebo skupinu $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{array}$,

pričom

R^{21} a R^{23} znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^{22} znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

A znamená vodíkový atóm, kyanoskupinu, alebo skupinu $-\text{COOR}^{24}$ alebo $-\text{OR}^{25}$, pričom

R^{24} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R^{25} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

B znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 2 až 3 uhlíkovými atómami, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo hydroxyalkylovú, alkoxyalkylovú alebo alkanoyloxyalkylovú skupinu so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej, alkoxylovej alebo alkanoylovej časti,

D znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkanoyloxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

E a G znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

n znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

m znamená 0, 1 alebo 2,

p znamená 0 alebo 1,

k znamená 0, 1, 2 alebo 3 a

R^{18} znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu.

2. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom znamená W kyslíkový atóm alebo dva vodíkové atómy.

3. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{6a} a R^{6b} znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom 6 vytvorený trojčlenný kruh.

4. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{6a} znamená atóm chlóru alebo brómu alebo priamy, nasýtený, α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

5. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{6b} a R^7 znamenajú spoločne α - alebo β -stojací metylénový mostík alebo dodatočnú dvojité väzbu.

6. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^7 znamená priamy alebo rozvetvený α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s až 4 uhlíkovými atómami.

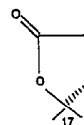
7. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{14} , R^{15} a R^{16} znamenajú vodíkový atóm.

8. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^{14} znamená α -stojací vodíkový atóm a R^{15} a R^{16} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo β -stojací metylénový mostík.

9. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom $R^{17\beta}/R^{17\alpha}$ znamenajú skupiny

$-\text{OH}/\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3/-\text{CH}_3$,
 $-\text{OH}/-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3/-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{OH}/-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3/-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3/-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ alebo



10. 19,11-premostené 4-estrény podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorými sú
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6 α -metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-6-chlór-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-6-chlór-1 β ,2 β -9,11 α -tetrahydro-3'H-cyklopropal[1,2]-[6'H]benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-6-metyl-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-6-chlór-1 β ,2 β ,4'',5'',9,11 α -hexahydro-3'H-cyklopropal[1,2]-[6''H]benzo[10,9,11]-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-5',6'-dihydro-6-metyl-9H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6'H-benzo[10,9,11]-18 α -homo-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 17-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-6-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-18 α -homo-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion,
 9,11 α -dihydro-17-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 3',9,11 α ,16 β -tetrahydrocyklopropal-[16,17][6H]-benzo[10,9,11]-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 9,11 α -dihydro-17-metyl-6'H-benzo[10,9,11]-18 α -homo-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 3',9,11 α ,16 β -tetrahydrocyklopropal-[16,17][6H]-benzo[10,9,11]-18 α -homo-19-norpregna-4-en-3,20-dion,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -metyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,3-pentadiinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 17 β -hydroxy-17 α -metyl-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 17 α -etynyl-17 β -hydroxy-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,
 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]estra-4-en-3-on,

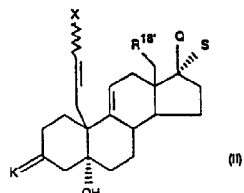
5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4-én-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on,
 17 α -(1-butinyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 α -(1,2-propadienyl)-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-3-on,
 17 α -etynyl-17 β -hydroxy-4',5',11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4',5',11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 17 α -etynyl-17 β -hydroxy-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4,15-dién-3-on,
 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4,15-dién-3-on,
 17 α -etynyl-17 β -hydroxy-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-17 β -hydroxy-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on,
 5',6'-dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-9H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4,15-dién-3-on,
 4'',5'',9,11 α -tetrahydrospiro[6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β ,2''(3''H)-furan]-3-on,
 3'',4'',9,11 α -tetrahydrospiro[6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β ,2''(5''H)-furan]-3,5''-dion,
 3''',4''',6 α ,7 α ,9,11 α ,15 α ,16 α -octahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropal[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β ,2'''(5'''H)-furan]-3,5'''-dion,
 3''',4''',9,11 α ,15 α ,16 α -hexahydrospiro-[cyklopropán-1,6'-[3H]-cyklopropán[15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β ,2'''(5'''H)-furan]-3,5'''-dion,
 3''',4''',9,11 α ,15 α ,16 α -hexahydrospiro-[cyklopropán-1,6'-[3H]-cyklopropán[15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-1,4-dién-17 β ,2'''(5'''H)-furan]-3,5'''-dion,
 3''',4''',4''',5'',6 α ,7 α ,9,11 α ,15 α ,16 α -decahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β ,2'''(5'''H)-furan]-3,5'''-dion,
 3'',4'',9,11 α -tetrahydrospiro[6'H-benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-17 β ,2''(5''H)-furan]-3,5''-dion,
 3''',4''',6 α ,7 α ,9,11 α ,15 α ,16 α -octahydrospiro-[3''H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]-[6H]benzo[10,9,11]-18a-homoestra-4-én-17 β ,2'''(5'''H)-furan]-3,5'''-dion,
 9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β -ol,
 17 α -etynyl-4',5',9,11 α -tetrahydro-6'H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β -ol,
 5',6'-dihydro-17 α -etynyl-9H-benzo[10,9,11]estra-4-én-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11]estra-4,15-dién-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4-én-17 β -ol,

9,11 α -dihydro-17 α -etynyl-6'H-benzo[10,9,11]18a-homoestra-4,15-dién-17 β -ol.

11. Spôsob výroby 19,11-premostených 4-estrénov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom

K znamená ochrannú skupinu ketoskupiny napríklad etyléndioxyskupinu alebo 2,2-dimetyl-propylén-1,3-dioxyskupinu alebo chránenú hydroxyskupinu, napríklad vo forme metoxymetyl-, metoxyetyl-, tetrahydroxypyranly, alebo silyléterovej skupiny a vodíkový atóm,

X znamená syn- alebo anti- atóm chlóru alebo brómu,

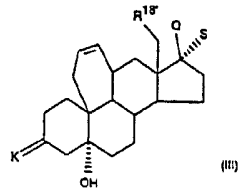
R¹⁸ znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

Q znamená β -stojaciú hydroxyskupinu a S α -stojací vodíkový atóm alebo

Q a S spoločne znamenajú kyslíkový atóm ketoskupiny alebo, okrem toho,

Q a S znamená vo vzorci (I) uvedenú kombináciu substituentov R¹⁷/R¹⁷ α , zahrňujúcu spirozlúčeniny, pričom tu prítomné hydroxyskupiny a/alebo ketoskupiny sú prípadne chránené, v prípade ketoskupín napríklad etyléndioxyskupinou alebo 2,2-dimetylpropylén-1,3-dioxyskupinou alebo v prípade hydroxyskupín napríklad vo forme metoxymetyl-, metoxyetyl-, tetrahydroxypyranly- alebo silyléterovej skupiny

a) vykoná radikálovú cyklizáciu na zlúčeninu všeobecného vzorca (III)



v ktorom majú K, R¹⁸, Q a S uvedený význam,

b) potom, keď Q znamená hydroxyskupinu, tak sa táto podľa požiadaviek oxiduje,

c) keď R¹¹, R¹¹ α a R¹⁹ sú vodíkové atómy, tak sa 19,11 β -eténový mostík hydrogenuje alebo

d) R¹⁹ je vodíkový atóm a R¹¹ a R¹¹ α sú dodatočná dvojité väzba, tak sa dvojité väzba v 19,11 β -eténovom mostíku v polohe 11 (exostojacia) izomerizuje,

e) pokiaľ je to žiaduce, tak sa v D-kruhu zavedie 15,16-dvojité väzba, a táto

f) sa podľa potreby v polohe 14,15 izomerizuje alebo

g) sa prevedie metylenáciou na zodpovedajúcu 15 β , 16 β -metylenovú zlúčeninu ako i

h) keď Q a S spoločne znamenajú kyslíkový atóm ketoskupiny, tak sa vystaví nukleofilnej adícii substituent R¹⁷ α alebo reaktívny prekurzor R¹⁷ α , a prípadne éterifikáciou alebo esterifikáciou 17 β -hydroxyskupiny s reagensiou, poskytujúcou zodpovedajúci zvyšok R²¹ alebo sa vystaví tejto adícii 17 α -hydroxy-17 β -alkanoylsubstitučný vzor a 17 α -

-hydroxyskupina sa prípadne éterifikuje alebo esterifikuje s reageniou, poskytujúcou zodpovedajúci zvyšok R^{23} ,

i) prípadne čiastočnou alebo úplnou hydrogenáciou nenasýteného C_{17} -bočného reťazca a

j) pokiaľ je to žiaduce oxidáciou zodpovedajúcej 17-(3-hydroxypropylovej), prípadne 17-(4-hydroxybutylovej) zlúčeniny pre tvorbu 17-spirolaktónu alebo

k) ak je to žiaduce reakciou uzatvorenia kruhu zodpovedajúcej (Z)-17 α -(3-hydroxyprop-1-enyl)-17 β -hydroxylúčeniny, prípadne (Z)-17 α -(4-hydroxybut-1-enyl)-17 β -hydroxylúčeniny alebo zodpovedajúcej v bočnom reťazci nasýtenej zlúčeniny na tvorbu spiroéteru a

l) spracovaním kyselinou v rozpúšťadle, miešateľnom s vodou sa prevedie na delta⁴-3-keto-systém, pričom sa ďalšie prítomné ochranné skupiny tiež odštiepia, a tým sa prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), a táto zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa prípadne

m) zavedením 1,2 a/alebo 6-7-dvojitej väzby a prípadne metylenáciou jednej alebo oboch dvojitých väzieb,

n) zavedením lineárneho alebo rozvetveného α - alebo β -stojacieho alkylového zvyšku alebo tioskupiny $-SR^{20}$ v polohe 7,

o) epoxidáciou 6,7-dvojitej väzby a otvorením epoxidu halogénvodíkom (hal = F, Cl, Br, J) a elimináciou vytvorenej 7 α -hydroxyskupiny,

p) 6 α -hydroxymetyláciou a nasledujúcim odštiepením vody na 6-metylenovú zlúčeninu,

q) izomerizáciou exo-stojacej dvojitej väzby 6-metylénovej skupiny alebo priamym zavedením 6-alkylovej skupiny (6-alkyl-4,6-dién-3-on),

r) hydrogenáciou 6-metylénovej skupiny, premenia na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom majú R^1 , R^2 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , $R^{17\alpha}$, $R^{17\beta}$, R^{18} , R^{11} a R^{19} konečne požadovaný význam a

R^{6a} znamená α -metylovú skupinu a R^{6b} a R^7 znamená vodíkový atóm alebo spoločne dodatočnú väzbu, alebo

s) keď R^{6a} má byť konečne lineárny alebo rozvetvený α - alebo β -stojací alkylový zvyšok s až 4 uhlíkovými atómami, sa ketalizáciou za súčasnej izomerácie 4(5)-dvojitej väzby po 5(6)-epoxidácii 5(6)-dvojitej väzby a nukleofilnom otvorení 5,6 α -epoxidu s chránenou 3-ketoskupinou pomocou lineárneho alebo rozvetveného alkylmagnézium-halogenidu alebo alkyllitnej zlúčeniny s až 4 uhlíkovými atómami v alkylovom zvyšku a odštiepení ochranné skupiny 3-ketoskupiny vo vytvorenej 5 α -hydroxy-6 β -alkylzlúčenine za mierne kyslých podmienok na zodpovedajúcu 3-keto-5 α -hydroxy-6 β -alkylzlúčeninu a bázickej eliminácie 5 α -hydroxyskupiny prevedie na zodpovedajúcu 3-keto-4-én zlúčeninu všeobecného vzorca (I) s β -stojacou 6-alkylovou skupinou alebo odštiepením 3-ketoskupiny za prítomnosti silnej kyseliny na zodpovedajúcu 3-keto-4-énzlúčeninu všeobecného vzorca (I) s α -stojacou 6-alkylovou skupinou a

t) prípadne sa prv získané 3-ketozlúčeniny pomocou hydroxylamínhydrochloridu za prítomnosti terciárnych amínov pri teplote v rozmedzí -20 °C až 40 °C premenia na 3-hydroxyiminozlúčeninu ($W = =N\approx OH$; $\approx$ znamená syn- alebo anti-stojací OH), alebo

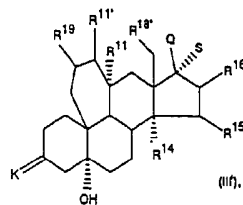
u) sa premenia na 3-tioketal, výhodne 3-(1',3'-etylénditio)-ketal, a tento sa redukčne štiepi na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom znamená W dva vodíkové atómy.

12. Farmaceutický prostriedok s gestagénnym účinkom na antikoncepciu, ošetrovanie gynekologických porúch a substitučnú terapiu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje aspoň jeden 19,11-premostený

4-estrén všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ako i ich farmaceuticky prijateľné nosiče.

13. Použitie 19,11-premostených 4-estrénov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiv.

14. Medziprodukt na výrobu 19,11-premostených 4-estrénov podľa nároku 1 všeobecného vzorca (III')



v ktorom

K znamená ochrannú skupinu ketoskupiny napríklad etyléndioxyskupinu, alebo 2,2-dimetylpropylén-1,3-dioxyskupinu, alebo chránenú hydroxyskupinu, napríklad vo forme metoxymetyl-, metoxyetyl-, tetrahydroxypyranyl, alebo silyléterovej skupiny a vodíkový atóm,

R^{17} a R^{19} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu a R^{11} znamená α -stojací vodíkový atóm, alebo

R^{19} znamená vodíkový atóm a R^{11} a R^{11} znamenajú spoločne dodatočnú väzbu alebo

R^{11} , R^{11} a R^{19} znamenajú vodíkový atóm, R^{14} , R^{15} a R^{16} majú významy uvedené pri všeobecnom vzorci (I),

R^{18} znamená vodíkový atóm alebo metylenovú skupinu a

Q znamená β -stojaciu hydroxylovú skupinu a

S znamená α -stojací vodíkový atóm alebo

Q a S znamenajú kyslíkový atóm ketoskupiny alebo, okrem toho,

Q a S znamenajú kombináciu substituentov $R^{17\beta}/R^{17\alpha}$, zahŕňujúcu spirozlúčeniny, uvedenú pri všeobecnom vzorci (I), pričom tu prítomné hydroxyskupiny a/alebo ketoskupiny sú prípadne chránené v prípade ketoskupín napríklad etyléndioxyskupinou, alebo 2,2-dimetylpropylén-1,3-dioxyskupinou, alebo v prípade hydroxyskupín, napríklad vo forme metoxymetyl-, metoxyetyl-, tetrahydroxypyranyl, alebo silyléterovej skupiny

Koniec dokumentu