

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91387

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 169/14

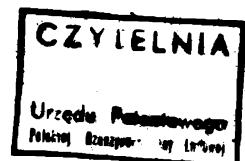
Zgłoszono: 08.07.74 (P. 172 536)

Pierwszeństwo: 09.07.73 Węgry

Int. Cl². C07J 21/00

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych steroidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych steroidów o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 i X_2 oznaczają atom wodoru, grupę merkaptu lub acetylotio, a X_3 i X_4 oznaczają atom wodoru, grupę acetylotio, lub razem oznaczają wiązanie chemiczne pod warunkiem, że przynajmniej jeden z podstawników $X_1 - X_4$ oznacza grupę merkaptu- lub acetylotio.

Wiadomo, że pochodne androst-4-eno-17 α -(2'-karboksyetylo)-17 β -ol-3-ono-laktonu, zawierające w pozycji 7 α lub 1 i 7 α grupy acetylotio- i w pozycji 6 wiązanie podwójne (J. Org. Chem. 24, 1109 (1959); opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3013012), jak również odpowiednia 7 α -merkaptopochodna (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3715349) wykazują działanie antyaldosteronodiuretyczne.

Inne publikacje (Science 169, 775 (1970); Arzneimittelforschung 21, Nr 6, 815 (1971); Steroids 20, (1) 41 (1972) zajmują się działaniem odtruwającym względem rtęci 7 α -acetylotio- i merkaptu- lub też 1 α 7 α -dwuacetylotio-steroidów szeregu androstanu względem rtęci. W Chem. Ber. 96 (10), 2803 (1963) opisane są 4-acetylotio- i merkaptopochodne testosteronu o działaniu anabolicznym. W Chem. Pharm. Bull. 12, (12), 1433 (1964) opisane jest otrzymywanie 6 α -acetylotiopochodnej związków o budowie androstanu i pregnanu, zawierających grupę 4-eno-3-ketonową. Te 6 α -acetylotiopochodne wykazują działanie antyestrogenne i są inhibitorami gonadotropiny.

Zatrucie rtęcią ma rosnące znaczenie w lecnicztwie jako skażenie środowiska i jako przemysłowa choroba zawodowa. Za najskuteczniejszy środek terapeutyczny w zatruciu rtęcią uważany jest obecnie dwumerkaptopropanol (BAL), stosowany prawie wyłącznie, chociaż jego podawanie wymaga niezwyklej ostrożności, ponieważ jest on toksyczny i nie może być podawany per os, tylko w postaci oleistych, domięśniowych iniekcji.

Związki według wynalazku o wzorze ogólnym 1 badano przede wszystkim w trzech głównych kierunkach, najbardziej charakterystycznych dla objawów zatrucia rtęcią, oznaczonych niżej literami A) - C).

A) Działanie przy ostrym zatruciu rtęcią.

Szczurom Wistar podano 3,5 mg na kg wagi ciała HgCl_2 . Dawka ta spowodowała 100-procentową śmiertelność. Przy zastosowaniu związków według wynalazku o wzorze ogólnym 1 trujące działanie HgCl_2 może się znacznie zmniejszyć. I tak np. przy podaniu per os 100 mg/kg 4-merkptoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono laktonu dawka 3,5 mg HgCl_2 na kg wagi ciała nie daje żadnego wyniku śmiertelnego (100-procentowe działanie ochronne). Również najslabiej działające z przebadanych związków zapewniają stopień przeżywalności 48%.

B) Farmakologiczne działanie ochronne przy charakterystycznym dla zatruc rtęcią uszkodzeniu nerek.

Nefrokalcynozą. Dożylnie podanie 3,5 mg HgCl_2 /kg powoduje w 90% przypadków makroskopową nefrokalcynozę. Przy leczeniu za pomocą związków według wynalazku nefrokalcynozą nie występuje w ogóle (100%).

Działanie na spowodowane przez zatrucie rtęcią zapalenie miedniczek nerkowych. Działanie to można ocenić przez oznaczenie zawartości wody w tkance nerkowej. Przy dożylnym podaniu 2,0 mg HgCl_2 /kg zaobserwowano patologiczny wzrost zawartości wody do 42–54%.

Związki według wynalazku chronią nerki zatrutych zwierząt w różnym stopniu. To działanie ochronne jest najmocniej zaznaczone wśród związków badanych w tej próbie z 6 α -acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu, i wynosi 71%. Również pochodna o najslabszym działaniu, 4-merkpto-7 α -acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton, daje ochronę rzędu 32%.

C) Przyspieszenie wydalania rtęci.

Rtęć wydala się w największej części z żółcią i kałem. Badane związki zmieniają rozkład rtęci w organizmie i przyspieszają jej wydalanie z żółcią. Przy zastosowaniu związku najbardziej czynnego, 4-acetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono laktonu, ilość rtęci wydalonej z żółcią w jednostce czasu wzrosła o 376%. Również pochodna najmniej aktywna, 2 ξ 4-dwumerkptoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton, podwyższa ilość wydalanych jonów rtęci dwuwartościowej o 273%.

Inne dane farmakologiczne omawianych związków są następujące. Przy zatruciach rtęcią pogarsza się znacznie odtruwające działanie wątroby przeciw związkom obcym. Badane związki stanowią ochronę przed uszkadzającym wątrobę działaniem dwuwartościowych jonów rtęci. Przy przeprowadzonych in vivo badaniach aktywności sześciobarbiturooksydazy zaobserwowano 70–85-procentowe działanie ochronne.

Związki według wynalazku w stosowanych dawkach nie wywierają żadnych toksycznych działań ubocznych. Działanie antyaldosteronowe, dające się wykazać u dużej liczby tych związków, nie wpływa ujemnie na możliwość ich stosowania przy zatruciach rtęcią, ponieważ przy normalnym metabolizmie aldosteronowym nie powoduje ono żadnych objawów.

Działanie ochronne względnie działanie terapeutyczne przeciw zatruciom rtęcią badano szczegółowo dlatego, że zatrucie to z punktu widzenia lecznictwa ma duże znaczenie. Związki według wynalazku mogą być oczywiście skutecznie stosowane także przy zatruciach ołowiem i arsenem, jak wykazano przy badaniach możliwego do uzyskania działania ochronnego przy innych zatruciach metalami ciężkimi.

Sposób wytwarzania nowych, farmaceutycznie czynnych steroidów, zawierających grupy acetylotio- i/lub merkpto-, o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 i X_2 oznaczają atom wodoru, grupę merkpto- lub acetylotio-, a X_3 i X_4 oznaczają atom wodoru, grupę acetylotio- lub razem oznaczają wiązanie chemiczne pod warunkiem, że przynajmniej jeden z podstawników $X_1 - X_4$ oznacza grupę merkpto- lub acetylotio-, polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Z_1 oznacza atom wodoru, Z_2 oznacza atom wodoru lub grupę acetylotio- lub Z_1 i Z_2 razem oznaczają wiązanie chemiczne, podaje się bromowaniu, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y_1 i Y_2 oznaczają atom wodoru lub atom bromu, Y_3 oznacza atom bromu, Y_4 oznacza atom wodoru lub grupę acetylotio- lub Y_3 i Y_4 razem oznaczają wiązanie chemiczne, poddaje się reakcji z tiooctanem metalu alkalicznego, zwłaszcza z tiooctanem potasu, w razie potrzeby do otrzymanego produktu dodaje się kwas tiooctowy i w razie potrzeby otrzymany produkt tioacetylowy poddaje się alkoholizacji.

Związki o wzorze ogólnym 3, stosowane jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku, są znane (J. Org. Chem. 24, 1109 (1959)), jednak związki o wzorze ogólnym 2, otrzymywane tym sposobem jako związki pośrednie, z wyjątkiem 6 β -bromoandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu, zarówno jak nie opisane w literaturze produkty końcowe, są związkami nowymi.

Związki przejściowe i końcowe według wynalazku można otrzymać sposobem częściowo znanym, częściowo nowym.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez bromowanie następującymi metodami.

a) Androsta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton przeprowadza się w 6 β -bromoandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton za pomocą bromoimidu kwasu bursztynowego w obecności czterochlorku węgla (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3036069).

b) Androsta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton poddaje się reakcji z N-bromoimidem kwasu bursztynowego w obecności rozpuszczalnika, korzystnie mieszaniny rozpuszczalników, jak np. dioksan – woda, i w obecności kwasu nadchlorowego lub z bromem rozpuszczonym w mieszaninie dioksan – eter; a korzystnie – w lodowatym kwasie octowym, w temperaturze przeważnie poniżej temperatury pokojowej, a na otrzymany produkt działa się pirydyną w podwyższonej temperaturze (Chem. Ber. 94, 1225 (1961)), przy czym powstaje nowy 4-bromoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton.

c) Androst-4-eno-7 α -acetylotio-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton poddaje się reakcji z 2 molami bromu rozpuszczonego w lodowatym kwasie octowym w obecności rozpuszczalnika, korzystnie w zawiesinie eterowej, i w obecności bromowodoru (J.A.C.S. 72, 4534 (1950)) lub z bromem rozpuszczonym w dioksanie. Powstaje nowy 2 α , 6 β -dwubromo-7 α -acetylotioandrost-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton.

Związki według wynalazku o wzorze ogólnym 1 można otrzymać w następujący sposób.

a) Acetylotiopochodne można otrzymać albo na drodze reakcji odpowiednich bromopochodnych z tiooctanem potasu w obecności rozpuszczalnika, przeważnie dipolowego aprotycznego rozpuszczalnika, jak np. dwumetyloformamid, w temperaturze pokojowej (Chem. Pharm. Bull. 12, (12), 1433 (1964); Chem. Ber. 96 (10) 1803 (1963)), albo na drodze przyłączenia kwasu tiooctowego do związków już posiadających zawierające siarkę podstawniki i podwójne wiązanie w pozycji 6. Przyłączanie kwasu tiooctowego można przeprowadzać w nadmiarze tego kwasu (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3013012) lub przy zastosowaniu małego nadmiaru kwasu tiooctowego w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w metanolu lub dwumetyloformamidzie (węgierski opis patentowy nr 160369). Sposobem tym można otrzymywać np. 6 α -acetylotioandrost-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton z odpowiedniej bromopochodnej i 4-acetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton z odpowiedniej 4-bromopochodnej. W reakcji 2 α , 6 β -dwubromo-7 α -acetylotioandrost-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu z tiooctanem potasu powstaje nieoczekiwanie 2 ξ ,4-dwuacetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton przez równocześnie zachodzącą eliminację i przegrupowanie.

b) Przez przyłączenie kwasu tiooctowego do podstawionej w pozycji 4 pochodnej androsta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu można otrzymać 4,7 α -dwuacetylotioandrost-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton. Ponieważ przyłączenie kwasu tiooctowego do 4-acetylotiopochodnej zachodzi niezadowolająco, więc zgodnie z korzystną metodą przeprowadzenia sposobu otrzymuje się powyższy związek z 4-merkaptopochodnej, przy czym w reakcji tej poza przyłączeniem kwasu tiooctowego do podwójnego wiązania w pozycji 6 acetylowaniu ulega nieoczekiwanie również grupa merkaptio- znajdująca się w położeniu 4; w ten sposób w krótkim czasie reakcji otrzymuje się produkt z dobrą wydajnością.

c) Merkaptio pochodne można otrzymywać przez reakcję odpowiednich bromozwiązków z kwaśnym siarczkiem sodu. Podstawienie przeprowadza się przeważnie w rozpuszczalniku, np. w bezwodnym czterowodorofuranie, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia układu. Z drugiej strony te merkaptio-związki można otrzymywać również wychodząc z odpowiednich związków zawierających grupy acetylotio- przez przeestryfikowanie przeprowadzone w alkoholach, zwłaszcza w bezwodnym metanolu, w obecności metalu alkalicznego, a mianowicie przez alkoholizację acetylozwiązków, przeprowadzoną korzystnie w temperaturze pokojowej (Chem. Ber. 96 (10) 2803 (1963)); opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3154542). W ten sposób wychodząc z odpowiednich 4-bromo- względnie 4-acetylotiozwiązków otrzymano 4-merkaptioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton, a z odpowiedniego 2 ξ , 4-dwutioacetylozwiązku – 2 ξ , 4-dwumerkaptioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton. Przy tej alkoholizacji 4,7 α -dwuacetylotioandrost-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu, przeprowadzonej za pomocą metanolu w obecności metanolanu sodu zaobserwowano, że jedna grupa acetylotio- ulega eliminacji, podczas gdy z drugiej powstaje grupa merkaptio- i w ten sposób powstaje 4-merkaptio-4,6-dieno-3-ketozwiązek. Jeśli reakcję tę przeprowadza się przy doprowadzaniu siarkowodoru, względnie za pomocą kwaśnego siarczku sodu w metanolu, wtedy tylko grupa acetylotio- znajdująca się w pozycji 4 przekształca się selektywnie w grupę merkaptio- i otrzymuje się 4-merkaptio-7 α -acetylotioandrost-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-lakton.

Związki według wynalazku znajdują zastosowanie w farmacji w postaci farmaceutycznych preparatów oraz zazwyczaj stosowanymi nośnikami. Jako nośniki wchodzi w rachubę substancje organiczne i nieorganiczne, które nie wchodzi w reakcje ze związkami według wynalazku i nadają się do stosowania pozajelitowego lub jelitowego.

Związki według wynalazku mogą występować w preparatach farmaceutycznych same lub wraz z innymi, znanymi środkami biologicznie czynnymi.

Preparaty farmaceutyczne, zawierające związki według wynalazku, mogą być w razie potrzeby sterylizowane, a poza tym mogą zawierać jeszcze inne środki pomocnicze, np. sole wywierające wpływ na ciśnienie osmotyczne lub związki buforowe.

Przykład I. 3,40 g Androsta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w mieszaninie 28 ml dioksanu i 42 ml eteru. Do tego roztworu, ochłodzonego do 10°C dodano w ciągu 2 minut roztwór 1,70 g bromu w 9 ml lodowatego kwasu octowego. Z mieszaniny reakcyjnej oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem eter, pozostały roztwór dioksanu wiano do 250 ml wody, a wytrącony produkt odsączono i jeszcze wilgotny rozpuszczono w 80 ml pirydyny. Roztwór ten ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie schłodzono i wiano do 500 ml 10% wodnego roztworu kwasu solnego. Wytrącony związek odsączono i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 1,80 g 4-bromoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 193–194°C. Wydajność: 43%. $(\alpha)_D^{20} = +101^\circ$ ($c = 1$, chloroform). $\lambda_{\max}$ 302 nm (ϵ 22 000). $\nu_{\max}$ 1780, 1670, 1615, 1550 cm^{-1} .

Przykład II. 4,16 g 7 α -Acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w 160 ml dioksanu i do roztworu dodano w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej roztwór 3,36 g bromu w 80 ml dioksanu. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 20 minut i następnie wiano do 2 litrów wody. Produkt odsączono, przemyto do odczynu obojętnego, a następnie zawieszono w metanolu, ponownie przesączono, po czym wysuszono i na koniec przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano 4,20 g 2 α , 6 β -dwubromo-7 α -acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 186–187°C. Wydajność: 73%. $(\alpha)_D^{20} = +7,2^\circ$ ($c = 1$, chloroform) $\lambda_{\max}$ 254 nm (ϵ 14 200) $\nu_{\max}$ 1775, 1700, 1685, 1612 cm^{-1} .

Przykład III. 4,21 g 6 β -Bromoandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w 62 ml dwumetyloformamidu i do roztworu tego dodano w temperaturze pokojowej, mieszając, 3,4 g tiooctanu potasu. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 3 godzin, po czym wiano do 300 ml wody. Wytrącający się osad odsączono, przemyto do odczynu obojętnego i wysuszono. Surowy produkt przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 3,00 g 6 α -acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 194–196°C. Wydajność: 72%. $(\alpha)_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 1$, chloroform), $\lambda_{\max}$ 236 nm (ϵ 15 900), $\nu_{\max}$ 1770, 1700, 1675, 1620 cm^{-1} .

Przykład IV. 4,19 g 4-Bromoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w 50 ml dwumetyloformamidu. Do roztworu tego dodano w temperaturze pokojowej, mieszając, 2,8 g tiooctanu potasu i całość mieszano w ciągu 10 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną wiano do 300 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, a następnie w stanie wilgotnym przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano 2,5 g 4-acetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 230–233°C. Wydajność: 61%. $(\alpha)_D^{20} = 52,5^\circ$ ($c = 1$, chloroform). $\lambda_{\max}$ 300 nm (ϵ 18 600). $\nu_{\max}$ 1780, 1705, 1670, 1545 cm^{-1} .

Przykład V. 4,19 g 4-Bromoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu w strumieniu azotu. Roztwór zmieszano z 5,6 kwaśnego siarczku sodu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Mieszaninę reakcyjną schłodzono, doprowadzono wartość pH do 6 za pomocą lodowatego kwasu octowego i wiano do 400 ml wody. Wytrącony produkt odsączono, przemyto, w stanie wilgotnym zawieszono w metanolu, ponownie odsączono, a następnie wysuszono. Otrzymano 2,20 g 4-merkptoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 180–185°C. Wydajność: 59%. $(\alpha)_D^{20} = +140,8^\circ$ ($c = 1$, chloroform). $\lambda_{\max}$ 338 nm (ϵ 11 700). $\nu_{\max}$ 2545, 1775, 1660, 1612, 1545 cm^{-1} .

Przykład VI. 0,46 g metalicznego sodu rozpuszczono w 170 ml bezwodnego metanolu przy zabezpieczeniu przed dostępem wilgoci w strumieniu azotu i do roztworu tego dodano, mieszając, 4,14 g 4-acetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu. Po całkowitym rozpuszczeniu mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze przez 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym nastawiono wartość pH na 6 za pomocą lodowatego kwasu octowego i zatężono w strumieniu azotu do jednej piątej objętości. Wytrącone kryształy odsączono, przemyto zimnym metanolem i wysuszono. Otrzymano 2,50 g 4-merkptoandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 188–192°C. Wydajność: 67%. $(\alpha)_D^{20} = +146,8^\circ$ ($c = 1$, chloroform). $\lambda_{\max}$ 338 nm (ϵ 11 900). $\nu_{\max}$ 2545, 1775, 1660, 1612, 1545 cm^{-1} .

Przykład VII. 5,74 g 2 α , 6 β -Dwubromo-7 α -acetylotioandrosta-4-eno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu rozpuszczono w 90 ml dwumetyloformamidu i do roztworu tego dodano w temperaturze pokojowej, mieszając, 4,56 g tiooctanu potasu. Mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze przez 2 godziny, po czym wiano do 400 ml wody i ekstrahowano trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, siarczan sodu odsączono, a przesącz zatężono do sucha. Otrzymany produkt przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 4,00 g 2 ξ , 4-dwuacetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 160–170°C. Wydajność: 82% $\lambda_{\max}$ 231,301 nm (ϵ 14 700, 11 900). $\nu_{\max}$ 1775, 1705, 1680, 1610, 1545 cm^{-1} .

Przykład VIII. 0,92 g metalicznego sodu rozpuszczono w 240 ml bezwodnego metanolu przy zabezpieczeniu przed dostępem wilgoci w strumieniu azotu i do roztworu tego dodano, mieszając, 4,88 g 2 ξ , 4-dwuacetylotioandrosta-4,6-dieno-17 α -/2'-karboksyetylo/-17 β -ol-3-ono-laktonu. Po całkowitym rozpuszczeniu mieszaninę

pozostawiono jeszcze na 5 minut do przereagowania. Następnie nastawiono wartość pH mieszaniny reakcyjnej na 6 za pomocą lodowatego kwasu octowego i zateżono w strumieniu azotu do jednej czwartej objętości. Wytrącony produkt odsączono, przemyto metanolem i wysuszono. Otrzymano 2,95 g 2ξ, 4-dwumerkaptoandrosta-4,6-dieno-17α-/2'-karboksyetylo/-17β-ol-3-ono- laktonu o temperaturze topnienia 233–240°C. Wydajność: 73%. λ_{max} 337 nm (εM 6 200). ν_{max} 2550, 1775, 1660, 1610, 1545 cm⁻¹.

Przykład IX. 3,72 g 4-merkptoandrosta-4,6-dieno-17α-/2'-karboksyetylo/-17β-ol-3-ono- laktonu rozpuszczono w 20 ml kwasu tiooctowego. Roztwór ten ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Nadmiar kwasu tiooctowego oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną oleistą pozostałość przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 3,00 g 4,7α-dwuacetylotioandrost-4-eno-17α-/2'-karboksyetylo/-17β-ol-3-ono-laktonu o temperaturze topnienia 186–194°C. Wydajność: 61%. (α)_D²⁰ = +72,8° (c = 1, chloroform). λ_{max} 234 nm (εM 14 100). ν_{max} 1775, 1705, 1685, 1575 cm⁻¹.

Przykład X. 0,46 g metalicznego sodu rozpuszczono w 250 ml bezwodnego metanolu przy zabezpieczeniu przed dostępem wilgoci. Do roztworu tego wprowadzono siarkowodór w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut. Do roztworu wysyconego siarkowodorem dodano 4,90 g 4,7α-dwuacetylotioandrost-4-eno-17α-/2'-karboksyetylo/-17β-ol-3-ono laktonu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przy dalszym doprowadzaniu siarkowodoru. Następnie nastawiono wartość pH tego roztworu na 6 za pomocą lodowatego kwasu octowego i odparowano do sucha. Surowy produkt przemyto wodą, wysuszono i przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano 2,45 g 4-merkpto-7α-acetylotioandrost-4-eno-17α-/2'-karboksyetylo/-17β-ol-3-ono- laktonu o temperaturze topnienia 186–188°C. Wydajność: 55%. (α)_D²⁰ = +37,2° (c = 1, chloroform). λ_{max} 302 nm (εM 6 300). ν_{max} 2550, 1770, 1695, 1680, 1580 cm⁻¹.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych steroidów o ogólnym wzorze 1, w którym X₁, X₂ i X₄ oznaczają atomy wodoru, a X₃ oznacza grupę acetylotio, z n a m i e n n y t y m , że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Z₁ i Z₂ oznaczają atomy wodoru, bromuje się N-bromobursztynimidem, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y₁, Y₂ i Y₄ oznaczają atomy wodoru, a Y₃ oznacza atom bromu, poddaje się reakcji z tiooctanem metalu alkalicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że jako tiooctan metalu alkalicznego stosuje się tiooctan potasowy a reakcję prowadzi się w środowisku dipolarnego rozpuszczalnika aprotowego, korzystnie w środowisku dwumetyloformamidu.

3. Sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych związków o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ i X₂ stanowią jednakowe podstawniki i oznaczają grupy acetylotio- lub merkpto-, a X₃ i X₄ razem tworzą wiązanie podwójne, z n a m i e n n y t y m , że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Z₁ oznacza atom wodoru, a Z₂ oznacza grupę acetylotio, bromuje się bromem elementarnym, otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y₁ i Y₃ oznaczają atomy bromu, Y₂ oznacza atom wodoru, a Y₄ oznacza grupę acetylotio-, poddaje się reakcji z tiooctanem metalu alkalicznego, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ i X₂ oznaczają grupy acetylotio-, a X₃ i X₄ razem tworzą wiązanie podwójne, ewentualnie przekształca się na drodze alkoholizy w związek o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ i X₂ oznaczają grupy merkpto-, a X₃ i X₄ tworzą razem wiązanie podwójne.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m , że jako tiooctan metalu alkalicznego stosuje się tiooctan potasowy a reakcję prowadzi się w środowisku dipolarnego rozpuszczalnika aprotowego, korzystnie w środowisku dwumetyloformamidu.

5. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m , że alkoholizę prowadzi się za pomocą alkoholu, korzystnie metanolu, w obecności alkoholanu metalu alkalicznego.

6. Sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych steroidów o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ oznacza atom wodoru, X₂ oznacza grupę acetylotio- lub merkpto-, X₃ oznacza atom wodoru a X₄ oznacza grupę acetylotio-, albo X₃ i X₄ tworzą wiązanie podwójne, z n a m i e n n y t y m , że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Z₁ i Z₂ razem tworzą wiązanie podwójne, poddaje się reakcji z bromem elementarnym, a następnie z pirydyną, otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y₁ oznacza atom wodoru, Y₂ oznacza atom bromu, a Y₃ i Y₄ razem tworzą wiązanie podwójne, poddaje się reakcji z tiooctanem metalu alkalicznego, a tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ oznacza atom wodoru, X₂ oznacza grupę acetylotio-, a X₃ i X₄ razem tworzą wiązanie podwójne, ewentualnie poddaje się reakcji z alkoholem, do tak otrzymanego związku o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ oznacza atom wodoru, X₂ oznacza grupę merkpto-, a X₃ i X₄ razem tworzą wiązanie podwójne, przyłącza się kwas tiooctowy, i tak otrzymany związek o wzorze 1, w którym X₁ i X₃ oznaczają atomy wodoru, a X₂ i X₄ oznaczają grupy acetylotio-, zadaje się wodorosiarczkiem sodowym.

7. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m , że jako tiooctan metalu alkalicznego stosuje się tiooctan potasowy a reakcję prowadzi się w środowisku dipolarnego rozpuszczalnika aprotowego, korzystnie w środowisku dwumetyloformamidu.

8. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m , że reakcję z wodorosiarczkiem metalu alkalicznego prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, korzystnie w obecności czterowodorofuranu.

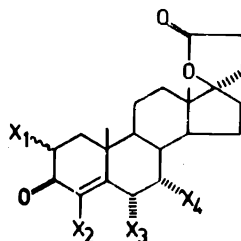
9. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m , że podczas przyłączania kwasu tiooctowego jako rozpuszczalnik stosuje się znaczny nadmiar kwasu tiooctowego, alkohole lub rozpuszczalnik, zawierający trzeciorzędowy atom azotu.

10. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m , że alkoholizę prowadzi się za pomocą alkoholu, korzystnie metanolu, w obecności alkoholanu metalu alkalicznego.

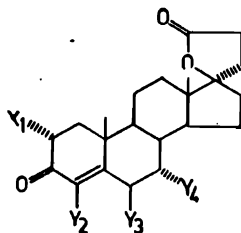
11. Sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych steroidów o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 oznacza atom wodoru, X_2 oznacza grupę acetylotio- lub merkpto-, X_3 oznacza atom wodoru, X_4 oznacza grupę acetylotio, albo X_3 i X_4 razem tworzą wiązanie podwójne, z n a m i e n n y t y m , że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Z_1 i Z_2 razem tworzą wiązanie podwójne, poddaje się reakcji z bromem elementarnym a następnie z pirydyną, i tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y_1 oznacza atom wodoru, Y_2 oznacza atom bromu, Y_3 i Y_4 razem tworzą wiązanie podwójne, poddaje się bezpośrednio reakcji z wodorosiarczkiem metalu alkalicznego, do otrzymanego związku o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 oznacza atom wodoru, X_2 oznacza grupę merkpto- a X_3 i X_4 razem tworzą wiązanie podwójne, przyłącza się kwas tiooctowy, i tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 i X_3 oznaczają atomy wodoru a X_2 i X_4 oznaczają grupy acetylotio-, ewentualnie zadaje się wodorosiarczkiem metalu alkalicznego.

12. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że reakcję z wodorosiarczkiem metalu alkalicznego prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, korzystnie w obecności czterowodorofuranu.

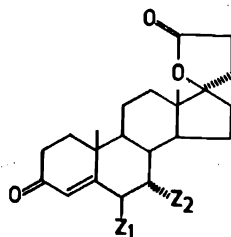
13. Sposób według zastrz. 11, z n a m i e n n y t y m , że podczas przyłączania kwasu tiooctowego jako rozpuszczalnik stosuje się znaczny nadmiar kwasu tiooctowego, alkohole lub rozpuszczalniki, zawierający trzeciorzędowy atom azotu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3