

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50770

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12. V. 1962 (P 98 847)

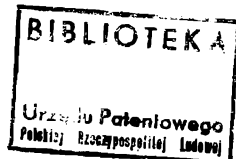
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 19.III.1966

Kl. 12 o, 25/02

MKP C 07c 167/20

UKD



Właściciel patentu: N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven (Holandia)

Sposób wytwarzania nowych 9β — 10α — sterydów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych sterydów o właściwościach farmakologicznych.

W tej grupie sterydów konfiguracja pierścienia sterydowego przy atomach węgla 10, 9, 8, 14 i 13 jest taka sama jak w dwuhydro-izolumisteronie (lumista-4,22-dien-3-on) (Castells, Proc. of the Chem. Soc. 1958, 7). To znaczy że można przyjąć w tej grupie sterydów, iż grupa metylowa połączona z atomem węgla 10 jest w położeniu α , atomy wodoru przy atomach węgla 9 i 8 są w położeniu β , atom wodoru przy atomie węgla 14 jest w położeniu α , a grupa metylowa przy atomie węgla 13 jest w położeniu β .

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują konfigurację przestrzenną pierścienia, która różni się od konfiguracji znanych związków 10β -metylo-9 α -sterydów. Ta szczególna konfiguracja pierścienia nowych sterydów jest zaznaczona przez stosowanie przedrostka „retro”.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania retrosterydów o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza układ 3-keto Δ^4 , układ $\Delta^{3,5}$ eteru enolowego lub układ $\Delta^{3,5}$ -estru enolowego, R_8 oznacza atom wodoru, fluoru lub chloru w położeniu α , β lub w płaszczyźnie pierścienia, R_b — oznacza podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla 6 i 7, gdy R_3 oznacza układ 3-keto Δ^4 , a n_b jest liczbą całkowitą = 0 lub 1, R_{17} oznacza grupę β — hydroksylową lub zetyfikowaną lub ze-

2

stryfikowaną grupę β — hydroksylową, a R'_{17} oznacza związaną w położeniu α grupę alkenylową, zawierającą 3—6 atomów węgla.

W szczególności R'_{17} może oznaczać jedną z następujących grup: $H_2C=CH-CH_2-$; $H_3C-CH=CH-$; grupę o wzorze 3; $H_2C=CH-CH_2-CH_2-$; $H_3C-CH=CH-CH_2-$; $H_3C-CH_2-CH=CH-$; grupę o wzorach 4—12, $H_2C=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$; $H_3C-CH=CH-CH_2-CH_2$ oraz grupę o wzorze 13 i 14.

Związki o wzorze 1, otrzymuje się przez alkenylowanie związków o wzorze 2, w którym R_8 , R_b , n_b mają wyżej podane znaczenie, za pomocą związków o wzorze $R'_{17}Me$, w którym R'_{17} ma wyżej podane znaczenie, a Me oznacza metal alkaliczny lub grupę $-MgX$, przy czym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a Mg oznacza atom magnezu.

Utworzoną przez alkenylowanie grupę 17- β -hydroksylową estryfikuje się alifatycznym kwasem karboksylowym, bezwodnikiem lub halogenkiem kwasowym korzystnie w obecności katalizatora lub też eteryfikuje alkoholem alifatycznym lub alicyklicznym bądź też mieszanym alkoholem alifatyczno-aromatycznym, korzystnie w obecności katalizatora. Reakcję alkenylowania może ewentualnie poprzedzać lub po niej następować fluorowanie lub chlorowcowanie i (lub) odwodornienie przy 6 atomie węgla, w przypadku gdy produkty końcowe zawierają układ 3-keto- Δ^4 lub enoloeteryfi-

kowany albo enoloestryfikowany układ 3-keto- Δ^4 .

Określenie „alkenylowanie” oznacza wprowadzenie grupy alkenylowej, zawierającej 3–6 atomów węgla i jedno podwójne wiązanie węgla z węglem, przy atomie węgla 17 retrosterydu. Wprowadzanie grupy alkenylowej może zachodzić wprost lub pośrednio, to znaczy, albo w jednostopniowym procesie lub w procesie wymagającym większej ilości kolejnych stopni. Grupa alkenylowa może być wprowadzona jako taka, na przykład poprzez odpowiedni związek Grignarda lub przez wprowadzenie najpierw części grupy alkenylowej i wiązanie w następnym stopniu pozostałości końcowej pożądanej grupy alkenylowej. Podwójne wiązanie może być obecne w początkowej wprowadzanej grupie lub może być wprowadzone w końcowej. Tak więc może być najpierw wprowadzona grupa alkinyłowa a następnie potrójne wiązanie uwadarnia się do podwójnego wiązania. Sposób alkenylowania można wyjaśnić następująco.

Na ogół alkenylowe lub alkinyłowe związki Grignarda lub związki alkenylowe lub alkinyłowe metalu alkalicznego są szczególnie odpowiednie do wprowadzania grupy alkenylowej lub alkinyłowej, przy atomie węgla 17 w cząsteczce retrosterydu. W przypadku reakcji z grupą alkinyłową potrójne wiązanie następnie uwodornia się do podwójnego. W niektórych przypadkach jest potrzebne chronienie grupy 3-keto, o ile jest obecna. Następujące przykłady wyjaśniają niektóre ze znanych metod alkenylowania.

17-keto-retro-steryd wprowadza się w reakcję z halogenkiem magnezowo-alkenyłowym lub halogenkiem magnezowo-alkinyłowym na przykład z chlorkiem allilomagnezowym, stosując np. eter dwuetylowy, dioksan, tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik, następnie poddaje się hydrolizie, za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu chloroku amonowego lub chlorowodoru. Jako halogenek alkilomagnezu można stosować bromek propynyłomagnezowy. W obu przypadkach można stosować takie same warunki reakcji. Jednakże reakcja alkenylowania w ostatnim przypadku musi być zakończona przez uwodornienie potrójnego wiązania do wiązania podwójnego.

Stadium uwodorniania prowadzi się w obecności katalizatora uwodornienia, na przykład Pd/CaCO₃ lub Pd/BaSO₄, w środowisku rozpuszczalnika na przykład metanolu, etanolu, dioksanu lub pirydyny.

Jeżeli w produkcie wyjściowym występuje grupa 3-keto korzystnie jest ją zabezpieczyć.

Tak więc na przykład z 3 — (1'-pirolidyno)-retroandrost-3,5-dien-3-onu po reakcji z chlorkiem 2-metyloallilomagnezowym, następnie rozkładzie związku utworzonego jako produkt pośredni reakcji Grignarda i po hydrolizie grupy 3-enaminowej rozcieńczonymi alkali, otrzymuje się 17 α — (2'-metyloallilo) — retro-testosteron, z 3 — (1' — pirolidyno) — retro-androst-3,5-dien-3-onu, a po reakcji z bromkiem propynyłomagnezowym, następnie po rozkładzie utworzonego jako produkt pośredni związku z reakcji Grignarda i hydrolizie grupy 3 — enaminowej rozcieńczonymi alkali

i uwodornieniu potrójnego wiązania, otrzymuje się 17 α — (1' — propenylo) — retro — testosteron.

Związki z nowej grupy retro sterydów wykazują nieoczekiwane korzystne właściwości farmakologiczne. Posiadają one działanie przeciwciażowe, wzbudzające skłonność do zgrubienia śluzówek macicy i hamują płodność.

Stwierdzono, że obecność grupy β — hydroksylowej lub zestryfikowanej lub zeteryfikowanej grupy β — hydroksylowej przy atomie 17 w połączeniu z grupą alkenylową, zawierającą 3–6 atomów węgla w pozycji α przy atomie węgla w położeniu 17 wraz ze szczególną konfiguracją pierścienia retro-sterydów, ma zasadniczy wpływ na właściwości farmakologiczne. O największym znaczeniu pod względem farmakologicznym z retro-sterydów według wynalazku są te, w których grupa R'₁₇ jest w położeniu allilowym do atomu węgla 17 pierścienia retro-sterydowego, co znaczy, że atom węgla 17 jest związany z atomem węgla z grupy alkenylowej, która jest umieszczona w położeniu allilowym w stosunku do podwójnego wiązania w grupie alkenylowej.

Korzystnie jest gdy R'₁₇ oznacza grupę 2'-metyloallilową, oraz grupę allilową.

Stwierdzono, że obecność podwójnego wiązania przy atomie węgla 6 i(albo) atomu fluoru lub chloru przy atomie węgla 6 w retro-sterydach otrzymywanych sposobem według wynalazku, zwiększa aktywność farmakologiczną tych związków w porównaniu z aktywnością retro-sterydów również otrzymywanych sposobem według wynalazku, nie posiadających podwójnego wiązania przy atomie C6 i(albo) atomu fluoru lub chloru przy tym węglu. Stwierdzono ponadto, że obecność $\Delta^{3,5}$ -eteru enolowego lub $\Delta^{3,5}$ -estru enolowego w retro-sterydach ma również korzystny wpływ na ich aktywność farmakologiczną. Ponadto związki, w którym R₃ oznacza układ 3-keto Δ^4 , R₆ jest atomem wodoru, a n_b = O podczas gdy R₁₇ oznacza grupę β — hydroksylową lub zeteryfikowaną albo zestryfikowaną grupę β — hydroksylową, a R'₁₇ jest grupą 2' — metyloallilową, posiadają również szczególnie znaczną aktywność farmakologiczną.

Wyżej wymienione związki, a zwłaszcza 17 α — (2'-metyloallilo) — retro-androst-4-en-17-ol-3-on, wykazują następujące właściwości farmakologiczne; podawane doustnie i pozajelitowo działają przeciwciażowo, wzbudzają skłonność do zgrubienia śluzówki macicy, utrzymują ciążę po kastracji, hamują owulację, działają nie-estrogenicznie, silnie przeciw estrogenicznie (w odniesieniu do endogenicznych estrogenów i egzogenicznego estradiolu), nie-androgenicznie, nie maskulinizują płodu żeńskiego, przeciw-androgenicznie w stosunku do testosteronu, nie-kortykoidalnie, nie-anabolicznie i hamująco na przysadkę w odniesieniu do sekrecji hormonów gonadotropicznych.

Stwierdzono również, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku w których R₃ oznacza układ 3-keto Δ^4 , R₆ atom wodoru, n_b = O, R₁₇ — oznacza grupę β — hydroksylową lub zeteryfikowaną lub zestryfikowaną grupę β — hydroksylową, a R'₁₇ oznacza grupę alkilową mają aktywność

kowany albo enoloestryfikowany układ 3-keto- Δ^4 .

Określenie „alkenylowanie” oznacza wprowadzenie grupy alkenylowej, zawierającej 3–6 atomów węgla i jedno podwójne wiązanie węgla z węglem, przy atomie węgla 17 retrosterydu. Wprowadzanie grupy alkenylowej może zachodzić wprost lub pośrednio, to znaczy, albo w jednostopniowym procesie lub w procesie wymagającym większej ilości kolejnych stopni. Grupa alkenylowa może być wprowadzona jako taka, na przykład poprzez odpowiedni związek Grignarda lub przez wprowadzenie najpierw części grupy alkenylowej i wiązanie w następnym stopniu pozostałości końcowej pożądanej grupy alkenylowej. Podwójne wiązanie może być obecne w początkowej wprowadzanej grupie lub może być wprowadzone w końcowej. Tak więc może być najpierw wprowadzona grupa alkinyłowa a następnie potrójne wiązanie uwadarnia się do podwójnego wiązania. Sposób alkenylowania można wyjaśnić następująco.

Na ogół alkenylowe lub alkinyłowe związki Grignarda lub związki alkenylowe lub alkinyłowe metalu alkalicznego są szczególnie odpowiednie do wprowadzania grupy alkenylowej lub alkinyłowej, przy atomie węgla 17 w cząsteczce retrosterydu. W przypadku reakcji z grupą alkinyłową potrójne wiązanie następnie uwodornia się do podwójnego. W niektórych przypadkach jest potrzebne chronienie grupy 3-keto, o ile jest obecna. Następujące przykłady wyjaśniają niektóre ze znanych metod alkenylowania.

17-keto-retro-steryd wprowadza się w reakcję z halogenkiem magnezowo-alkenylowym lub halogenkiem magnezowo-alkinyłowym na przykład z chlorkiem allilomagnezowym, stosując np. eter dwuetylowy, dioksan, tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik, następnie poddaje się hydrolizie, za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu chloru amonowego lub chlorowodoru. Jako halogenek alkilomagnezu można stosować bromek propynyłomagnezowy. W obu przypadkach można stosować takie same warunki reakcji. Jednakże reakcja alkenylowania w ostatnim przypadku musi być zakończona przez uwodornienie potrójnego wiązania do wiązania podwójnego.

Stadium uwodorniania prowadzi się w obecności katalizatora uwodornienia, na przykład Pd/CaCO₃ lub Pd/BaSO₄, w środowisku rozpuszczalnika na przykład metanolu, etanolu, dioksanu lub pirydyny.

Jeżeli w produkcie wyjściowym występuje grupa 3-keto korzystnie jest ją zabezpieczyć.

Tak więc na przykład z 3 — (1'-pirolidyno)-retroandrost-3,5-dien-3-onu po reakcji z chlorkiem 2-metyloallilomagnezowym, następnie rozkładzie związku utworzonego jako produkt pośredni reakcji Grignarda i po hydrolizie grupy 3-enaminowej rozcieńczonymi alkali, otrzymuje się 17 α — (2'-metyloallilo) — retro-testosteron, z 3 — (1' — pirolidyno) — retro-androst-3,5-dien-3-onu, a po reakcji z bromkiem propynyłomagnezowym, następnie po rozkładzie utworzonego jako produkt pośredni związku z reakcji Grignarda i hydrolizie grupy 3 — enaminowej rozcieńczonymi alkali

i uwodornieniu potrójnego wiązania, otrzymuje się 17 α — (1' — propenylo) — retro — testosteron.

Związki z nowej grupy retro sterydów wykazują nieoczekiwane korzystne właściwości farmakologiczne. Posiadają one działanie przeciwciażowe, wzbudzające skłonność do zgrubienia śluzówek macicy i hamują płodność.

Stwierdzono, że obecność grupy β — hydroksylowej lub zestryfikowanej lub zeteryfikowanej grupy β — hydroksylowej przy atomie 17 w połączeniu z grupą alkenylową, zawierającą 3–6 atomów węgla w pozycji α przy atomie węgla w położeniu 17 wraz ze szczególną konfiguracją pierścienia retro-sterydów, ma zasadniczy wpływ na właściwości farmakologiczne. O największym znaczeniu pod względem farmakologicznym z retro-sterydów według wynalazku są te, w których grupa R'₁₇ jest w położeniu allilowym do atomu węgla 17 pierścienia retro-sterydowego, co znaczy, że atom węgla 17 jest związany z atomem węgla z grupy alkenylowej, która jest umieszczona w położeniu allilowym w stosunku do podwójnego wiązania w grupie alkenylowej.

Korzystnie jest gdy R'₁₇ oznacza grupę 2'-metyloallilową, oraz grupę allilową.

Stwierdzono, że obecność podwójnego wiązania przy atomie węgla 6 i(albo) atomu fluoru lub chloru przy atomie węgla 6 w retro-sterydach otrzymywanych sposobem według wynalazku, zwiększa aktywność farmakologiczną tych związków w porównaniu z aktywnością retro-sterydów również otrzymywanych sposobem według wynalazku, nie posiadających podwójnego wiązania przy atomie C 6 i(albo) atomu fluoru lub chloru przy tym węglu. Stwierdzono ponadto, że obecność $\Delta^{3,5}$ -eteru enolowego lub $\Delta^{3,5}$ -estru enolowego w retro-sterydach ma również korzystny wpływ na ich aktywność farmakologiczną. Ponadto związki, w którym R₃ oznacza układ 3-keto Δ^4 , R₄ jest atomem wodoru, a n_b = O podczas gdy R₁₇ oznacza grupę β — hydroksylową lub zeteryfikowaną albo zestryfikowaną grupę β — hydroksylową, a R'₁₇ jest grupą 2' — metyloallilową, posiadają również szczególnie znaczną aktywność farmakologiczną.

Wyżej wymienione związki, a zwłaszcza 17 α — (2'-metyloallilo) — retro-androst-4-en-17-ol-3-on, wykazują następujące właściwości farmakologiczne; podawane doustnie i pozajelitowo działają przeciwciażowo, wzbudzają skłonność do zgrubienia śluzówki macicy, utrzymują ciążę po kastracji, hamują owulację, działają nie-estrogenicznie, silnie przeciw estrogenicznie (w odniesieniu do endogenicznych estrogenów i egzogenicznego estradiolu), nie-androgenicznie, nie maskulinizują płodu żeńskiego, przeciw-androgenicznie w stosunku do testosteronu, nie-kortykoidalnie, nie-anabolicznie i hamująco na przysadkę w odniesieniu do sekrecji hormonów gonadotropicznych.

Stwierdzono również, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku w których R₃ oznacza układ 3-keto Δ^4 , R₄ atom wodoru, n_b = O, R₁₇ — oznacza grupę β — hydroksylową lub zeteryfikowaną lub zestryfikowaną grupę β — hydroksylową, a R'₁₇ oznacza grupę alkilową mają aktywność

farmakologiczną której co najmniej jeden aspekt jest różny od aktywności wyżej wymienionej grupy związków, w których R'_{17} oznacza 2' — metyloallilową grupę. Te związki zawierające grupę allilową, zwłaszcza 17 α -allilo-retro-androst-4-en-17-ol-3-on podawane doustnie lub pozajelitowo, są przeciwciażowe, nie-estrogeniczne, nie-androgeniczne, nie-anaboliczne lecz nie przeciw estrogeniczne. Stwierdzono, że 17 α — allilo-retro-androst-4-en-17-ol-3-on wykazuje nieoczekiwanie wyższą aktywność przeciw-androgeniczną niż 17 α — (2'-metyloallilo) — retro-androst-4-en-17-ol-3-on.

Według innej metody alkenylowania 17-keto-retro-steryd wprowadza się w reakcję ze związkiem zawierającym metal alkaliczny i grupę alkinyłową o 2—6 atomach węgla w obecności rozpuszczalnika na przykład eteru następnie rozkłada utworzony jako produkt pośredni związek addycyjny, na przykład wodnym rozcieńczonym chlorkiem amonowym i uwodornia potrójne wiązanie do wiązania podwójnego. W związku alkinyłowym metalu alkalicznego, atom metalu alkalicznego, np. sodu, potasu lub litu jest korzystnie związany z jednym z atomów węgla o potrójnym nienasyconym wiązaniu.

Jeżeli metalem alkalicznym jest lit, może on być związany z jednym z innych atomów węgla. W przypadku, gdy związek alkinyłowy metalu alkalicznego jest acetylenkiem, produkt reakcji po rozłożeniu utworzonego jako produkt pośredni związku addycyjnego, reaguje z metalem alkalicznym, i następuje podstawienie wolnego atomu wodoru z grupy acetylenowej, po czym otrzymany związek dodatkowo się alkiluje np. halogenkiem alkilu, o 1—4 atomach węgla, następnie uwodornia potrójne nienasycone wiązanie w celu wytworzenia 17 β — hydroksy — 17 α — alkenylo-retro-sterydu, w którym grupa alkenyłowa zawiera 3—6 atomów węgla.

Reakcje alkenylowania można prowadzić w środowisku ciekłego NH_3 , ewentualnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak eter dwuetylowy, dioksan lub tetrahydrofuran. Jeżeli retro-steryd zawiera grupę 3-keto, korzystnie jest dodawać aceton do środowiska reakcji przed wprowadzeniem retro-sterydu.

Zamiast ciekłego NH_3 , można stosować jako środowisko reakcji drugo- lub trzeciorzędowy alifatyczny alkohol, taki jak propanol-2, trzeciorzędowy butanol lub trzeciorzędowy alkohol amyłowy, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika takiego jak dioksan, tetrahydrofuran lub benzen albo ich mieszaniny. Jeżeli w produkcie wyjściowym występuje grupa 3-keto, ewentualnie zabezpiecza się ją w sposób niżej podany.

Alkilowanie związkiem zawierającym metal alkaliczny można prowadzić stosując związek alkenyloallilu, zawierający 3—6 atomów węgla, przez co atom metalu może być związany z jednym z atomów węgla o wiązaniu nasyconym, korzystnie z atomem węgla w położeniu allilowym do podwójnego wiązania. Jako rozpuszczalniki w tej reakcji można stosować eter naftowy, pentan lub eter dwuetylowy. W większości przypadków nie-

zbędne jest zabezpieczenie grupy 3-keto, o ile grupa ta występuje.

Według tych sposobów retro-androsta-4,6-dieno-3,17-dion może reagować z butenolanem-1 potasowym, w celu wytworzenia 6-dehydro-17 α -(butyrylo-1')-retrotestosteronu, który po uwodornieniu daje 6-dehydro-17 α -(butenylo-1')-retro-testosteron.

Przez reakcję 3-metoksy-retro-androsta-3,5-dieno-17-onu z allilolitem otrzymuje się 3-metoksy-17 α -allilo-retro-androsta-3,5-dien-17-ol.

Na ogół zabezpieczenie grupy 3-keto prowadzi się przez przeprowadzenie jej w pochodną, nie reagującą z środowiskiem reakcyjnym. Cel ten można osiągnąć przez przeprowadzenie produktu wyjściowego w odpowiednią 3-enaminę, 3-enoloeter, 3-enoloester lub 3-ketal i następnie po zakończeniu reakcji uwalnia się grupę 3-keto przez hydrolizę alkalią lub kwasem. Sposoby wytwarzania enoloeterów lub enoloestrów będą dalej wyjaśnione. Enaminy wytwarza się przez reakcję 3-keto-retrosterydów z II-rzęd. aminami takimi jak pirolidyna lub piperidyna. 3-ketale wytwarza się przez reakcję 3-keto-retro-sterydów z alifatycznym diolem, takim jak glikol etylenowy lub glikol propylenowy.

Estryfikowanie grupy 17 β -hydroksylowej prowadzi się znanymi sposobami acylowania, przez reakcję 17 β -hydroksy-retro-sterydu z bezwodnikiem kwasu w obecności zasady organicznej np. pirydyny lub przez reakcję wyżej wspomnianego produktu addycyjnego 17-keto-retro-sterydu i alkenyłowego, alkinyłowego związku Grignarda, związku metalu alkalicznego i alkinyłu lub metalu alkalicznego i alkenyłu z bezwodnikiem kwasu lub halogenkiem kwasowym, przy czym korzystnie stosuje się chlorek lub bromek kwasowy.

Jako bezwodniki lub halogenki kwasowe stosuje się bezwodniki lub halogenki kwasów na przykład bezwodniki nasyconych lub nienasyconych alifatycznych mono- lub dwukarboksylowych kwasów, zawierających 2—20 atomów węgla, takich jak kwas octowy, propionowy, walerowy, olejowy, palmitynowy, bursztynowy i glutarowy, aromatycznych kwasów takich jak benzoesowy, mieszanych alifatyczno-aromatycznych kwasów, nasyconych lub nienasyconych takich jak fenylopropionowy, cynamonowy lub mieszanych kwasów alifatyczno-alkicyklicznych takich jak kwas cyklopentylkarboksylowy lub cykloheksylopropionowy.

Eteryfikowanie grupy 17 β -hydroksylowej prowadzi się przez reakcję halogenku alkilowego lub mieszanego halogenku alifatyczno-aromatycznego, korzystnie chlorku, bromku lub jodku, z 17 β -hydroksy-retro-sterydem, w którym atom wodoru w grupie 17 β -hydroksylowej zostaje zastąpiony przez atom alkalicznego metalu, korzystnie litu. Korzystnie stosuje się halogenek alkilu o 1—6 atomach węgla nasycony lub nienasycony. Przykładami halogenków alkilowych i mieszanych halogenków alifatyczno-aromatycznych są jodek metylu, bromek etylu, chlorek izopentylu, bromek allilu i chlorek benzylu.

Podwójne wiązanie przy 6 atomie węgla może być wprowadzone przez bezpośrednie odwodornienie 3-keto- Δ^4 - lub 3-keto- Δ^4 -6-chloro- lub 3-keto-

- Δ^4 -6-fluoro-retro-sterydu na przykład chloraanilem. Przez dehydrochlorowcowanie 3-keto- Δ^4 -6-chlorowco-retro-sterydu za pomocą organicznej lub nieorganicznej zasady, na przykład trójmetylopirydyny, pirydyny lub tlenku wapnia. Przez utlenienie Oppenauer'a 3-hydroksy- $\Delta^{3,5}$ -retro-sterydu, w obecności chinonu na przykład benzochinonu. Przez utlenienie Oppenauer'a 3-hydroksy- $\Delta^{3,7}$ -retro-sterydu z następną izomerizacją kwasową wiązania 7-dehydro w warunkach zasadniczo wolnych od wody, na przykład za pomocą kwasu chlorowodorowego rozpuszczonego w niższym alifatycznym alkoholu.

Za pomocą bezpośredniego odwodornienia z 6-chloro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu otrzymuje się 6-chloro-6-dehydro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron.

Za pomocą utlenienia Oppenauer'a z 17-octanu 3, 17 β -dwohydroksy-17 α -(propenylo-1')-retro-androsta-5,7-dienu otrzymuje się 17-octan 6-dehydro-17-(propenylo-1')-retro-testosteronu.

Wprowadzenie w położenie 6 atomu chloru lub fluoru w celu wytworzenia według wynalazku 6-chlorowco-retro-sterydów przeprowadza się następująco: przez bezpośrednie chlorowanie 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu na przykład za pomocą N-chloroimidu, takiego jak N-chlorosukcynimid. Przez fluorowanie lub chlorowcowanie $\Delta^{3,5}$ -3-enoloeteru lub $\Delta^{3,5}$ -3-enoloestru retro-sterydu na przykład fluorkiem nadchlorylu, N-chloroimidem lub chlorem. Wreszcie przez epoksydowanie 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu i następnie wprowadzenie fluorowodoru lub chlorowodoru do wytworzonego 3-keto- Δ^4 -6,7-epoksydu i odszczepienie wody od utworzonego 3-keto- Δ^4 -6-chlorowco-7-hydroksy-retro-sterydu np. kwasem chlorowodorowym.

W wyniku chlorowcowania 2,3-etoksy-17 α -(butenylo-2')-retro-androsta-3,5-dien-17-olu otrzymuje się mieszaninę 6 α -fluoro- i 6 β -fluoro-17 α -(butenylo-2')-retro-testosteronu.

Układ 3-keto- Δ^4 wprowadza się do retro-sterydu w celu wytworzenia retro-sterydów według wynalazku przez hydrolizę kwasem i (lub) zasadą $\Delta^{3,5}$ -3-enoloeteru lub $\Delta^{3,5}$ -3-enoloestru retro-sterydu. Przez redukcję 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu na drodze katalitycznego uwodornienia lub przez redukcję metalem alkalicznym takim jak lit, sód lub potas w ciekłym amoniaku i ewentualnie następnie izomerację kwasem lub alkalią utworzonego jako produkt pośredni 3-keto- Δ^5 -retro-sterydu. Przez utlenienie 3-hydroksy- Δ^4 -retro-sterydu, na przykład sposobem Oppenauera lub przez działanie dwutlenkiem manganu lub przez działanie 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-benzochinonem.

Jeżeli w niektórych przypadkach 3-keto- Δ^5 -retro-steryd zostaje wytworzony jednocześnie z 3-keto- Δ^6 -retrosterydem albo jako jedyny związek, związek ten może być przeprowadzony w pożądaną 3-keto- Δ^4 -retro-steryd przez izomerację kwasem lub alkalią. Przez chlorowcowanie atomu węgla w pozycji 4 retro-sterydu, który posiada w nasyconym pierścieniu A w pozycji 3 tlen ketonowy np. N-chlorowcoimidem lub bromem z następnym

dehydrochlorowcowaniem, na przykład zasadą organiczną taką jak kolidyna.

W przypadku wyżej podanego sposobu utleniania z 17-octanu-(2'-metyloallilo)-retro-androsta-5-enenu otrzymuje się 17-octan-17-(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu.

Układ $\Delta^{3,5}$ -3-enoloeteru można wprowadzić według wynalazku przez eteryfikowanie 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu przez reakcję 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu z nasyconym lub nienasyconym alifatycznym lub mieszanym alifatyczno-aromatycznym lub nasyconym lub nienasyconym mieszanym alifatyczno-alicyklicznym alkoholem lub fenolem w obecności katalizatora, takiego jak kwas chlorowcowodowy lub związek kompleksowy eteru z trójfluorkiem boru. Przez reakcję 3-keto- Δ^4 -retro-sterydu z ortomrówczanem o wzorze ogólnym $H-C(OR)_3$, w którym R oznacza rodnik nasycony lub nienasycony alifatyczny lub mieszaną alifatyczno-aromatyczny lub nasycony lub nienasycony mieszaną alifatyczno-alicykliczny lub grupę fenylową w obecności katalizatora takiego jak kwas p-toluenosulfonowy.

Według tych reakcji eteryfikowania można wytworzyć 3-cyklopentyloksy-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-androsta-3,5-dien-17-ol z 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu. Układ $\Delta^{3,5}$ -3-enoloestru można wprowadzić do retro-sterydu w celu wytworzenia retro-sterydu według wynalazku przez estryfikację 3-keto- Δ^4 -retrosterydu bezwodnikiem karboksylowym w obecności katalizatora takiego jak kwas para-toluenosulfonowy lub pirydyna, lub reakcję 3-keto- Δ^4 -retrosterydu z estrem karboksylowym izopropanolu-1 takim jak octan izopropanolu, w obecności katalizatora takiego jak kwas para-toluenosulfonowy.

Określenie „karboksylowy” oznacza grupę karboksylową w kwasach nasyconych lub nienasyconych rozgałęzionych lub nierozgałęzionych, cyklicznych lub alifatycznych mono- lub dwukarboksylowych o 1–20 atomach węgla, w których część alifatyczna cząsteczki może być podstawiona jednym lub kilku atomami chlorowca, grupami aminowymi, grupami kwasu sulfonowego, oraz w kwasach fenyloalkilowych mono- lub dwukarboksylowych, w których część fenylowa cząsteczki może być podstawiona grupami alkilowymi o 1–3 atomach węgla, grupami kwasu sulfonowego, grupami alkoksylowymi, w których grupa alkilowa jest rozgałęziona lub nierozgałęziona i zawiera 1–10 atomów węgla i w kwasach, w których część alkilowa kwasu fenyloalkilomono- lub dwukarboksylowego zawiera 0–6 atomów węgla i jest rozgałęziona lub nierozgałęziona, nasycona lub nienasycona. Przykładami tych kwasów są kwasy mrówkowy, octowy, akroleinowy, cykloheksano-mono-karboksylowy, trójchlorooctowy, aminooctowy, szczawiowy, maleinowy, malonowy, benzoesowy, tereftalowy, p-etylo-benzoesowy, benzenosulfonowy, m-etoksybenzoesowy, fenylooctowy i cynamonowy.

Przez estryfikację bezwodnikiem karboksylowym otrzymuje się 3,17 β -dwuacetyloksy-17-allilo-retro-androsta-3,5-dien z 17-allilo-retro-testosteronu.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się np. następujące związki:

17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-metyloeter 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 3-cyklopentyleneoeter 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 3-enoloctan 17-octanu 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -chloro-17 α (2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 β -chloro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 β -fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron,
 6-dehydro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron,
 17-octan 6-dehydro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 6 α -chloro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 β -chloro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 α -fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 β -fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6-chloro-6-dehydro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 6-chloro-6-dehydro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 6-dehydro-6-fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 6-dehydro-6-fluoro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 3-etylenoeter 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-metyloeter 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 3-cyklopentylenoeter 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 3-enoloctan 17-octanu 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -chloro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 β -chloro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 17-octan 6 β -fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 6-dehydro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 6-dehydro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 6 α -chloro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 β -chloro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 α -fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6 β -fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 6-chloro-6-dehydro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;
 17-octan 6-chloro-6-dehydro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu,
 6-dehydro-6-fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteron;

17-octan 6-dehydro-6-fluoro-17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu;
 3-etylenoeter 17 α -(1'-metyloallilo)-retro-testosteronu;
 17 α -allilo-retro-testosteron;
 17-octan 17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-octan 17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-metyloeter 17 α -allilo-retro-testosteronu,
 3-cyklopentylenoeter 17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-octan 3-enoloctanu 17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -chloro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-octan 6 β -chloro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 17-octan 6 α -fluoro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 6 β -fluoro 17 α -allilo-retro-testosteron;
 6-dehydro 17 α -allilo-retro-testosteron;
 17-octan 6-dehydro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 6 α -chloro-17 α -allilo-retro-testosteron;
 6 β -chloro-17 α -allilo-retro-testosteron;
 6 α -fluoro-17 α -allilo-retro-testosteron;
 6 β -fluoro-17 α -allilo-retro-testosteron;
 6-chloro-6-dehydro 17 α -allilo-retro-testosteron;
 17-octan 6-chloro-6-dehydro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 6-dehydro-6-fluoro-17 α -allilo-retro-testosteron;
 17-octan 6-dehydro-6-fluoro-17 α -allilo-retro-testosteronu,
 3-etylenoeter 17 α -allilo-retro-testosteronu.

Związki wytwarzane według wynalazku służą do otrzymywania farmaceutycznych preparatów przez zmieszanie ze stałymi nośnikami, takimi jak sacharoza, laktoza, skrobia, ewentualnie razem z wypełniaczami, z czynnikami powierzchniowo-czynnymi lub smarnymi, takimi jak węgiel wapnia lub talk i wytwarza tabletki, pigułki lub proszki lub rozpuszcza w wodzie lub w nietoksycznych olejach, w celu wytworzenia roztworów do iniekcji, po czym sterylizuje.

Przykład I. a) Do wrzącego roztworu z 3 g retro-androst-4-en-3,17-dienu w 30 ml suchego metanolu dodano 1,6 ml świeżo destylowanej pirolidyny, po czym ogrzewanie do wrzenia kontynuowano w ciągu 10 minut, przepuszczając powoli przez roztwór strumień azotu.

3-(1'-pirolidyno)-retro-androsta-3,5-dien-17-on poddano krystalizacji również w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny i w końcu w temperaturze -25°C w ciągu około 16 godzin. Kryształy odessano i przemyto metanolem w temperaturze -25°C i wysuszono w wysokiej próżni. Wydajność: 3,31 g enaminy o $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (λ maksimum = 275 m μ) = 543.

Produkt można przechowywać bez rozkładu w temperaturze -25°C w atmosferze azotu z wyłączeniem światła w ciągu długiego czasu. Stosowano go bez dalszego oczyszczania do wytwarzania 17 α -alkenilo-retro-sterydów za pomocą reakcji Grignarda.

b) Mieszaninę 1,0 g magnezu i 10 ml eteru dwuetylowego oziębiono do temperatury 0°C w atmosferze azotu. Eter stosowany jako rozpuszczalnik uprzednio osuszono i oczyszczono przez ogrzewanie do wrzenia z sodem i benzofenonem według

sposobu opisanego przez Kharasch'a i Reinmuth'a, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, str. 25. Następnie podczas mieszania wkraplano do mieszaniny roztwór 3,7 g świeżo przedestylowanego chlorku 2-metyloallilu w 10 ml eteru w ciągu 10 minut. Wkraplacz przemyto 5 ml eteru.

Po mieszanii w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C dodawano do mieszaniny reakcyjnej stopniowo zawieszinę 3,3 g sproszkowanego 3-(1'-pirolidyno)-retro-androsta-3,5-dien-17-onu w 100 ml eteru. Mieszanie kontynuowano w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i w temperaturze wrzenia w ciągu 5 godzin.

Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc bez mieszania, w atmosferze azotu, po czym dodano 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego i mieszano w ciągu 1 godziny następnie oddestylowano eter w próżni. Pozostałość przemyto 100 ml 2 n roztworu wodorotlenku potasowego. Pozostałość rozpuszczono w 200 ml metanolu. Do otrzymanego roztworu dodano 20 ml 2 n roztworu wodorotlenku potasu, po czym mieszano w temperaturze 50°C w ciągu 45 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną zobojętniono przez dodanie 40 ml kwasu octowego i oddestylowano metanol w próżni. Do pozostałości dodano 1 litr wody i eteru nadtowego. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (dwukrotnie), 2 n wodorotlenkiem potasu (trzy razy) i wreszcie wodą, aż do odczynu obojętnego. Roztwór osuszono nad siarczanem sodowym i odsączono, po czym rozpuszczalniki usunięto przez destylację (na końcu w próżni).

Pozostałość (3,01 g) przekrystalizowano z metanolu w temperaturze -25°C. Otrzymano 2,52 g 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu o temperaturze topnienia 85—91—93°C. Powtórna krystalizacja dała 1,66 g o niezmiennym zakresie temperatur topnienia. Wydzielanie się gazu podczas topnienia wskazywało, że rozpuszczalnik był obecny w substancji. Warstewkowa chromatografia wykazywała, że pierwszy krystalizat był prawie czystą substancją.

Małą ilość ogrzewano w wysokiej próżni do temperatury 55°C w obecności pięciotlenku fosforu w ciągu kilku godzin i przekrystalizowano z eteru.

Temperatura topnienia 106—108°C. $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ (λ maksimum = 242,5 m μ).

Znaleziono: C 80,80; 80,45; H 10,10; 9,83.

Wyliczono dla C₂₇H₃₄O₂(342,52): C 80,85; H 10,00.

Widmo w podczerwieni wykazywało pasma między innymi: przy 3490, 3068, 1671, 1616, 1418, 1074, 1002, 884 i 863 cm⁻¹ (w tabletkach KBr).

Przykład II. W sposób opisany w przykładzie I pod a) i pod b) poddano reakcji retro-androst-4-en-3,17-dien z chlorkiem alkilmagnezu w celu wytworzenia 17 α -allilo-retro-testosteronu. Otrzymany produkt wykazywał następujące właściwości: temperatura topnienia 74 (a) — 76—78°C. Σ (λ maksimum = 242,5 m μ = 16,400. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazywało pasma między innymi przy 3636, 3415, 3070, 1669, 1658, 1617, 1418, 1231, 1018, 1000, 920, 897 i 860 cm⁻¹.

Otrzymany związek wykazuje skłonność do za-

wierania rozpuszczalnika, takiego jak woda i metanol.

Przykład III. W sposób opisany w przykładzie I pod a) retro-androsta-4,6-dieno, 3,17-dion przeprowadzono w 3,7-dwu-(1'-pirolidyno)-retro-androsta-3,5-dien-17-on, który alkilowano chlorkiem 2-metyloallilo-magnezu według sposobu opisanego w przykładzie I pod b), w celu wytworzenia 6-dehydro-17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu. Σ (λ 286 m μ) = 23.200.

Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazywało między innymi pasma przy 3420, 3054, 1657, 1624, 1582, 1416, 1004 i 879 cm⁻¹.

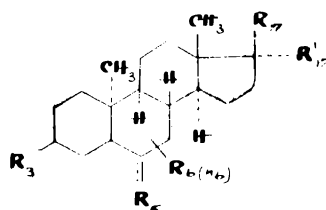
Przykład IV. Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w terapii w postaci pigułek, kapsułek, tabletek i w roztworach do podawania doustnego oraz do stosowania poza jelitowego. Odpowiednie tabletki z 17 α -(2'-metyloallilo)-retro-testosteronem można otrzymywać na przykład przez tabletkowanie mieszaniny o następującym składzie:

1,0 mg 17-(2'-metyloallilo)-retro-testosteronu
2,5 mg żelatyny
220,0 mg laktazy
24,5 mg talku
2,0 mg stearynianu magnezu
250,0 mg

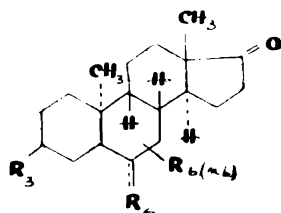
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 9 β -10 α -sterydów o ogólnym wzorze 1, w którym R₃ oznacza układ 3-keto- Δ^4 lub układ $\Delta^{3,5}$ -eteru enolowego lub $\Delta^{3,5}$ -estru enolowego, R₆ oznacza wodór, fluor lub chlor w położeniu α , β lub w płaszczyźnie pierścienia, R_b oznacza podwójne wiązanie węgla 6 i 7, gdy R₃ oznacza układ 3-keto- Δ^4 , a n_b jest liczbą całkowitą = 0 lub 1, R₁₇ oznacza grupę β -hydroksylową lub zesteryfikowaną lub zeterifikowaną grupę β -hydroksylową, R'₁₇ oznacza grupę alkenylową zawierającą 3—6 atomów węgla związaną w położeniu alfa, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, którym R_a, R₆, R_b, n_b mają wyżej podane znaczenie, alkenyluje się związkiem o wzorze R'₁₇Me, w którym R'₁₇ ma wyżej podane znaczenie, Me oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę — MgX, przy czym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a Mg oznacza atom magnezu, po czym utworzoną grupę 17 β -hydroksylową estryfikuje się alifatycznym kwasem karboksylowym, bezwodnikiem lub halogenkiem kwasowym korzystnie w obecności katalizatora lub też eterifikuje się alkoholem alifatycznym lub alicyklicznym lub mieszanym alkoholem alifatyczno-aromatycznym korzystnie w obecności katalizatora, przy czym reakcję alkenylowania może ewentualnie poprzedzać lub następować po niej fluorowanie lub chlorowanie i (lub) odwodornienie przy 6 atomie węgla, gdy produkty końcowe zawierają układ 3-keto- Δ^4 , lub endoeterifikowany lub endoestryfikowany układ 3-keto- Δ^4 .

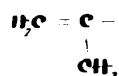
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze $R'_{17}Me$, w którym R'_{17} i Me mają wyżej podane znaczenie, stosuje się związek, w którym grupa Me jest przyłączona do atomu węgla grupy R'_{17} przy którym jest podwójne wiązanie.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do



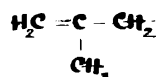
WZÓR 1



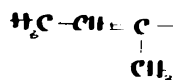
WZÓR 2



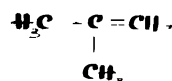
WZÓR 3



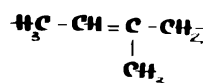
WZÓR 4



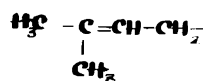
WZÓR 5



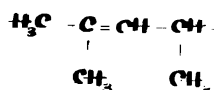
WZÓR 6



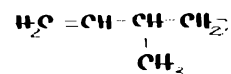
WZÓR 7



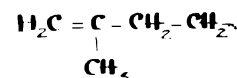
WZÓR 8



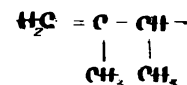
WZÓR 9



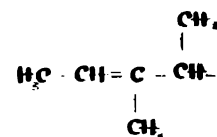
WZÓR 10



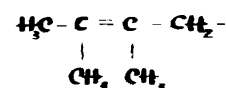
WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14

- alkenylowania stosuje się związki o wzorze $R'_{17}Me$, w którym Me ma wyżej podane znaczenie, zaś R'_{17} oznacza grupę o wzorze 4.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do alkenylowania stosuje się związki o wzorze $R'_{17}Me$, w którym Me ma wyżej podane znaczenie, zaś R'_{17} oznacza grupę $-CH_2-CH=CH_2$.