



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250695
(11) (32)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 5/00

(22) Přihlášeno 17 09 85
(21) [PV 6601-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 09 84
(P 34 34 448.9)
Německá spolková republika

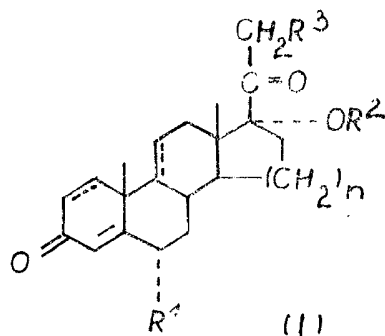
(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(72)
Autor vynálezu HOFMEISTER HELMUT dr., ZÁPADNÍ BERLÍN, ANNEN KLAUS dr.,
MÜNSTER-ALBACHTEN, LAURENT HENRY dr.,
(73)
Majitel patentu WIECHERT RUDOLF prof. dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
SCHERING AKTIENGESellschaft, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů pregnanu

Vynález se týká způsobu výroby derivátů pregnanu obecného vzorce I



ve kterém

znamená jednoduchou nebo dvojitou vazbu,
n znamená 1 nebo 2,
R¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
R² znamená atom vodíku nebo formylovou skupinu a
R³ znamená atom chloru, hydroxyskupinu

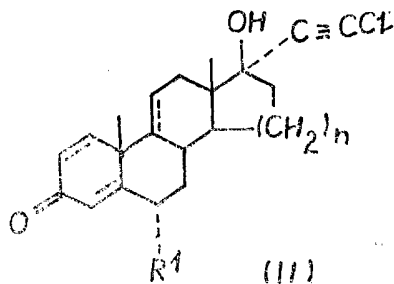
nebo alkanoyloxyskupinu s až 6 atomy uhlíku.

Jako výchozí látky pro částečnou syntézu farmakologický účinných steroidů v technickém měřítku se již asi deset let stále více používá 4-androsten-3,17-dionu a 1,4-androstadien-3,17-dionu, které se získávají mikrobiologickým odbouráním bočních řetězců sterinů. To mělo za následek, že vytváření bočních řetězců derivátů androstanu za vzniku derivátů pregnanu, které bylo již předtím předmětem intenzivní výzkumné činnosti (viz například J. Fried a J. A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, nakladatelství van Nostrand Reinhold Comp., New York, sv. II., str. 127 až 236, [1976]), nabývalo stále většího významu. Tak se například podařilo převést 17 α -ethinyl-17 β -nitrooxysteroidy (připravené ethinylací 17-oxosteroidů a zesterifikováním vzniklých 17 α -ethinyl-17 β -hydroxysteroidů kyselinou dusičnou v anhydrodu octovém) v 17 β -acetyl-17 α -formylsteroidy (Chem. Ber., **111**, str. 3086 až 3096 [1978]). Tyto sloučeniny bylo možno převést známými postupy v deriváty pregnanu obecného vzorce I, jejichž další přeměna ve farmakologický účinné steroidy je dostatečně známa.

Způsobem podle vynálezu je možno tyto deriváty pregnanu obecného vzorce I syn-

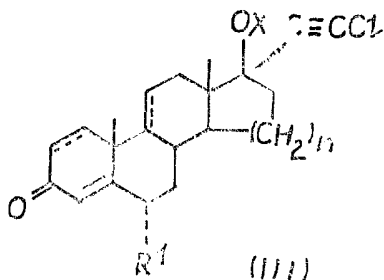
tetizovat podstatně jednodušeji, než to bylo možné až dosud známými postupy.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se derivát androstanu obecného vzorce II



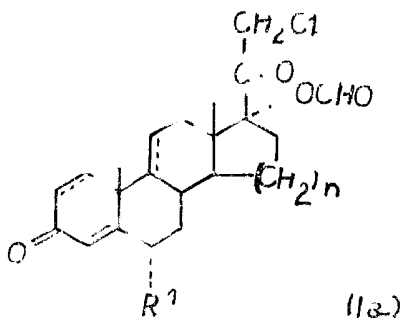
ve kterém

n a R^1 mají výše uvedený význam, zesterifikuje kyselinou dusičnou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou trichloroctovou, vzniklý ester obecného vzorce III



ve kterém

n a R^1 mají výše uvedený význam a X znamená nitroskupinu, trifluoracetylovou skupinu nebo trichloracetylovou skupinu, se v přítomnosti stříbrné soli převede působením kyseliny mravenčí na derivát pregnanu obecného vzorce Ia



ve kterém

n a R^1 mají výše uvedený význam, a vzniklý 17-formylester se popřípadě zmýdelní a/nebo se atom chloru, vázaný v poloze 21, nahradí alkanoyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a tato skupina se popřípadě zmýdelní.

První stupeň způsobu podle tohoto vynálezu se může provádět za podmínek, kterých se obvykle používá k zesterifikování terciárních nebo stericky bráněných steroidalkoholů kyselinou dusičnou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou trichloroctovou. Zesterifikování kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou trichloroctovou lze provádět například za zcela obvyklých podmínek příslušnými trihalogenacetylchloridy nebo hexahalogenacetanhydridy v přítomnosti zásad, jako je například pyridin. K esterifikaci kyselinou dusičnou se jako obzvláště vhodné ukázalo použití acetylnitrátu (Tetrahedron, **25**, str. 761 až 769 [1969], upraveno podle Chem. Ber., **111**, str. 3 086 až 3 096 [1978]). K tomu potřebnou směs je možno připravit například z příslušných složek (J. Amer. Chem. Soc., **82**, str. 3 588 až 3 598 [1960]). Vhodná je kyselina dusičná o hmotnostním obsahu asi 70 až 100 % kyseliny. Reakce se obvykle provádí při reakční teplotě v rozmezí -50°C až $\pm 0^\circ\text{C}$, s výhodou -30°C až 10°C . Reakční doba činí zpravidla 10 až 120 minut.

Druhý reakční stupeň je zásadně možno provádět za podmínek, popsaných ve výše uvedených publikacích, nebo jejich obměn, jak jsou uvedeny v patentovém spisu US číslo 4 102 908. Pro výrobu v technickém měřítku nejsou tyto provozní podmínky obzvláště vhodné, poněvadž nevyhnutelně zpracování odpadů obsahujících rtuťnaté soli je značně nákladné. Mnohem jednodušší je, provádět tento reakční stupeň za použití stříbrných solí, jakožto katalyzátoru. Je překvapující ve dvou ohledech, že tento reakční stupeň probíhá za uvedených podmínek požadovaným způsobem. Na základě údajů v článku, uveřejněném v časopisu Chem. Ber., by se jednak bylo mělo spíše očekávat, že při použití stříbrných solí nedojde k hydrataci ethinylové skupiny, jednak bylo možno se obávat, že dojde k odštěpení atomu chloru výchozí látky nebo konečného produktu a tím k neúčinnosti stříbrného katalyzátoru následkem tvorby chloridu stříbrného. Pro tento reakční stupeň se jako katalyzátoru výhodně používá dobře disociující stříbrné soli, jako je například dusičnan stříbrný, octan stříbrný, fluorid stříbrný nebo síran stříbrný, výhodně v molární koncentraci 0,01 až 0,5 %, vztaženo na steroid. Tento

reakční stupeň se výhodně provádí za použití koncentrované kyseliny mravenčí o hmotnostním obsahu 95 až 100 % kyseliny.

Stejně jako při reakci steroidů s nesubstituovaným 17 α -ethinyllovým bočním řetězcem (Chem. Ber., **111**, str. 3 086 až 3 096 [1978]) probíhá tento reakční stupeň homogenněji, přidá-li se do reakční směsi navíc dipolární aprotické nebo zásadité rozpouštědlo. Vhodnými přísadami jsou například terciární aminy, jako je triethylamin nebo N-methylmorfolin, nebo dipolární aprotická rozpouštědla, obsahující amidové skupiny, jako jsou dimethylformamid, N-methylacetamid nebo zejména hexamethyltriamid kyseliny fosforečné nebo 1-methyl-2-pyrrolidon. Dobrých výsledků se obecně dosáhne, když se k reakční směsi přidá 10 až 50 % tohoto rozpouštědla, vztaženo na ostatní složky. Tento reakční stupeň se obvykle provádí při teplotě 0 °C až 150 °C.

Případné následné zmýdelnění 17-formyl-esterů se provádí za podmínek odborníkům dostatečně známých. Vhodné je například zmýdelnění těchto sloučenin v nižším alkoholu (methanolu, ethanolu, propanolu nebo isopropanolu) obsahujícím popřípadě vodu, v přítomnosti zásaditých katalyzátorů (například v přítomnosti příslušného alkoholu sodného nebo alkoholátu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu draselného). Jako reakční teplota se volí zpravidla teplota v rozmezí od 0 °C do teploty varu rozpouštědla. Případná následná náhrada atomu chloru vázaného v poloze 21 alkanoyloxyskupinou se provádí rovněž za obvyklých podmínek, například tak, že se sloučeniny nechají reagovat v inertním rozpouštědle s příslušným alkanoátem sodným nebo draselným. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší ketony, jako je aceton, methylethylketon nebo methylisobutylketon, nebo dipolární aprotická rozpouštědla, jako jsou dimethylformamid, N-methylacetamid, dimethylsulfoxid, 1-methyl-2-pyrrolidon nebo hexamethyltriamid kyseliny fosforečné. Reakce se zpravidla provádí při teplotě 50 °C až 120 stupňů Celsia.

Případné následné zmýdelnění 21-alkanoyloxysloučenin je možno provést za stejných podmínek jako zmýdelnění 17-formylových sloučenin.

Výchozí sloučeniny pro způsob podle vynálezu jsou známy a je možno je syntetizovat známými postupy (Chem. Soc., str. 4 995 [1962]).

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

Příklad 1

a)

K suspenzi 5,7 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-onu v 50 ml acetanhydri-

du se při teplotě -20 °C přikape 6,5 ml dýmavé kyseliny dusičné. Po 5 minutách se reakční směs vlije do ledové vody obsahující methanol, vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Získá se 5,1 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-4-androsten-3-onu o teplotě tání 140 °C (za rozkladu).

b)

4,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-4-androsten-3-onu se rozpustí v 10 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu. Při teplotě 0 °C se přidá 46 mililitrů koncentrované kyseliny mravenčí a 200 mg dusičnanu stříbrného a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti. Po 8 hodinách se reakční směs vmíchá do ledové vody. Vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Získá se 3,2 g 21-chlor-17-formyloxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 204,9 °C.

Příklad 2

1,6 g 21-chlor-17-formyloxy-4-pregnen-3,20-dionu se míchá při teplotě místnosti ve směsi, sestávající z 60 ml methanolu a 9 ml vody, s 500 mg hydrogenuhličitanu draselného. Po 1 hodině se reakční směs vmíchá do ledové vody. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Získá se 1,3 g 21-chlor-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 239,4 °C.

Příklad 3

1,0 g 21-chlor-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě 80 °C míchá s 1,0 g octanu draselného. Po 30 minutách se reakční směs vnese do ledové vody, vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v ethylacetátu a vysuší síranem sodným. Získá se 940 mg 21-acetoxy-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 236,5 stupně Celsia.

Příklad 4

a)

11,5 g 4,9(11)-androstadien-3,17-dionu (patent US 3 441 559 [1969]) ve 200 ml dioxanu se nechá reagovat se 20 ml trimethylesteru kyseliny orthomravenčí a 100 mg kyseliny p-toluensulfonové. Po 48 hodinách se k reakčnímu roztoku přidá 5 ml pyridinu, roztok se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethylacetátem, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Po chromatografování surového produktu na silikagelu obsahujícím 2 % triethylaminu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se izoluje 9,2 g 3-methoxy-3,5,9(11)-androstatrien-17-onu o teplotě tání 153,4 °C.

b)

K 6 ml 1,2-dichlorethylenu ve 100 ml bezvodého etheru se při teplotě 0 °C přikape 80 ml 1,5 molárního etherového roztoku methyllithia. Po 30 minutách se pomalu přikape 6,3 g 3-methoxy-3,5,9(11)-androstatrien-17-onu ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se reakční směs zředí etherem a opatrně se přidá 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získaný surový produkt se ve 30 ml acetonu nechá při teplotě místnosti reagovat s 0,3 ml 70% kyseliny chloristé. Po 30 minutách se reakční směs vnese do ledové vody a vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se získá 6,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4,9(11)-androstadien-3-onu o teplotě tání 157,1 stupně Celsia.

c)

5,7 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4,9(11)-androstadien-3-onu se postupem podle příkladu 1a) nechá reagovat s dýmavou kyselinou dusičnou v acetanhydridu. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se získá 4,8 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-4,9(11)-androstadien-3-onu v podobě pěny.

d)

4,5 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-4,9(11)-androstadien-3-onu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 1b). Získá se 3,8 g 21-chlor-17-formyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 202,7 °C.

Příklad 5

2,5 g 21-chlor-17-formyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 2. Získá se 2,2 g 21-chlor-17-hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 236,9 °C.

Příklad 6

1,5 g 21-chlor-17-hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 3. Získá se 1,4 g 21-acetoxy-17-hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 234,3 °C.

Příklad 7

a)

1,5 g 21-acetoxy-17-hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-onu ve 40 ml methanolu se při teplotě místnosti míchá 2 hodiny s 15 ml 0,2 N methanolickeho roztoku hydroxidu draselneho. Pak se reakční směs vlije do ledové vody. Vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Získá se 1,2 g 17,21-dihydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 248,2 °C.

b)

20,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-onu v 1 litru dioxanu se při teplotě 110 °C míchá se 20,0 g 2,3-dichlor-5,6-dikyan-p-benzochinonu. Po 20 hodinách se reakční směs zředí methylenchloridem, promyje vodou a roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vysuší síranem sodným. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla. Výtěžek činí 14,7 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-1,4-androstadien-3-onu o teplotě tání 125,2 °C.

c)

8,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-1,4-androstadien-3-onu se nechá reagovat s dýmavou kyselinou dusičnou postupem popsaným v příkladu 1a). Izoluje se 6,8 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-1,4-androstadien-3-onu v podobě pěny.

d)

2,6 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-1,4-androstadien-3-onu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 1b). Získá se 1,8 g 21-chlor-17-formyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 8

1,2 g 21-chlor-17-formyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 2. Získá se 960 mg 21-chlor-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 9

820 mg 21-chlor-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem podle příkladu 3, čímž se získá 21-acetoxy-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Výtěžek činí 710 mg, teplota tání produktu je 215,8 °C.

Příklad 10

a)

16,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4,9-(11)-pregnadien-3-onu se nechá reagovat s 2,3-dichlor-5,6-dikyan-p-benzochinonem v di-oxanu postupem popsaným v příkladu 7b). Získá se 9,8 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-1,4,9(11)-androstatrien-3-onu.

b)

8,6 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-1,4,9-(11)-androstatrien-3-onu se nechá reagovat s dýmavou kyselinou dusičnou postupem popsaným v příkladu 1a). Získá se 7,8 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-1,4,9(11)-androstatrien-3-onu.

c)

6,5 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-1,4,9-(11)-androstatrien-3-onu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 1b). Získá se 4,9 g 21-chlor-17-formyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 11

3,2 g 21-chlor-17-formyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 2 za vzniku 21-chlor-17-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Výtěžek činí 2,9 g, teplota tání produktu je 190,5 °C.

Příklad 12

1,2 g 21-chlor-17-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 3. Získá se 930 miligramů 21-acetoxy-17-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 13

a)

Obdobně jako v příkladu 4a) se 7,5 g 6 α -methyl-4,9(11)-androstadien-3,17-dionu nechá reagovat za vzniku 3-methoxy-6-methyl-3,5,9(11)-androstatrien-17-onu. Výtěžek činí 6,1 g.

b)

Z 5,5 g 3-methoxy-6-methyl-3,5,9(11)-androstatrien-17-onu se postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 4b) získá 5,1 gramu 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-6 α -methyl-4,9(11)-androstadien-3-on.

c)

4,5 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-6 α -methyl-4,9(11)-androstadien-3-onu se nechá re-

agovat postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1a) za vzniku 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-6 α -methyl-4,9(11)-androstadien-3-onu. Výtěžek činí 3,8 g.

d)

2,9 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-6 α -methyl-4,9(11)-androstadien-3-onu se nechá reagovat postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1b) za vzniku 21-chlor-17-formyloxy-6 α -methyl-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Výtěžek činí 2,1 g.

Příklad 14

Obdobně jako v příkladu 2 se 1,6 g 21-chlor-17-formyloxy-6 α -methyl-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu nechá reagovat za vzniku 21-chlor-17-hydroxy-6 α -methyl-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Výtěžek činí 1,3 g.

Příklad 15

Z 1,1 g 21-chlor-17-hydroxy-6 α -methyl-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu se postupem podle příkladu 3 získá 870 mg 21-acetoxy-17-hydroxy-6 α -methyl-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 16

a)

Postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 4b) se nechá reagovat 12,5 g 3 β -hydroxy-D-homo-5-androsten-17a-onu s lithiiumchloracetylidem. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s acetonem jako elučního činidla se získá 8,9 g 17 α -chlorethynyl-D-homo-5-androsten-3 β ,17a β -diolu.

b)

Z roztoku 10,0 g 17 α -chlorethynyl-D-homo-5-androsten-3 β ,17a β -diolu ve 300 ml toluenu a 50 ml cyklohexanonu se oddestiluje přibližně 5 ml. Během dalšího oddestilování rozpouštědel se přikapou 4,0 g aluminiumtriisopropylátu ve 30 ml toluenu. Po 1,5 hodiny se pomalu přidá 50,0 g vinanu sodno-draselného v 70 ml vody a reakční směs se míchá 30 minut pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zředí ethylacetátem, organická fáze se několikrát promyje vodou a vysuší síranem sodným. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s acetonem jako elučního činidla se získá 8,4 g 17 α -chlorethynyl-17a β -hydroxy-D-homo-4-androsten-3-onu.

c)

8,3 g 17 α -chlorethynyl-17a β -hydroxy-D-homo-4-androsten-3-onu se nechá reagovat

postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1a) za vzniku 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-D-homo-4-androsten-3-onu. Výtěžek činí 6,7 g.

d)

6,3 g 17 α -chlorethynyl-17 β -nitrooxy-D-homo-4-androsten-3-onu se nechá reagovat postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1b). Získá se 4,3 g 21-chlor-17 α -formyloxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dionu.

Příklad 17

3,8 g 21-chlor-17 α -formyloxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dionu se nechá reagovat postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 2 za vzniku 21-chlor-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dionu. Výtěžek činí 3,1 gramu.

Příklad 18

2,4 g 21-chlor-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dionu se nechá reagovat postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 3 za vzniku 21-acetoxy-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dionu. Výtěžek činí 2,1 g.

Příklad 19

a)

K 5,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-onu ve 25 ml pyridinu se při teplotě 0 °C přikape 3,4 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové. Po 30 minutách se reakční směs vnese do směsi ledové vody s kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se získá 4,1 gramu 17 α -chlorethynyl-17 β -trifluoracetoxy-4-androsten-3-onu o teplotě tání 139 °C.

b)

3,5 g 17 α -chlorethynyl-17 β -trifluoracetoxy-4-androsten-3-onu se ve směsi 30 ml koncentrované kyseliny mravenčí se 6 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu míchá při teplotě 60 °C se 300 mg dusičnanu stříbrného. Po 6 hodinách se reakční směs vlije do ledové vody. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem se získá 1,3 g 21-chlor-17-formyloxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 201,5 °C.

Příklad 20

a)

K 5,0 g 17 α -chlorethynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-onu ve 30 ml pyridinu se při teplotě 0 °C přikape 3,5 ml anhydridu kyseliny trichloroctové. Po 15 minutách se reakční směs vnese do směsi ledové vody s kyselinou sírovou. Vyloučený produkt se rozpustí v ethylacetátu. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se získá 4,8 g 17 α -chlorethynyl-17 β -trichloracetoxy-4-androsten-3-onu o teplotě tání 173 °C (za rozkladu).

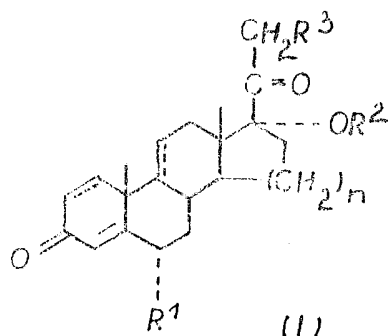
b)

1,4 g 17 α -chlorethynyl-17 β -trichloracetoxy-4-androsten-3-onu se nechají reagovat postupem popsaným v příkladu 19a) v koncentrované kyselině mravenčí a 1-methyl-2-pyrrolidonu s dusičnanem stříbrným. Po chromatografování surového produktu na silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem jako elučního činidla se získá 630 mg 21-chlor-17-formyloxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 202,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů pregnanu obecného vzorce I

ve kterém



ve kterém

znamená jednoduchou nebo dvojitou vazbu,

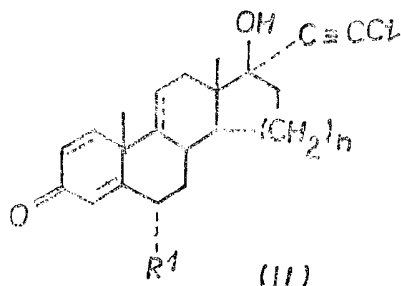
n znamená 1 nebo 2,

R^1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo formylovou skupinu a

R^3 znamená atom chloru, hydroxylovou skupinu nebo alkanoyloxyskupinu s až 6 atomy uhlíku,

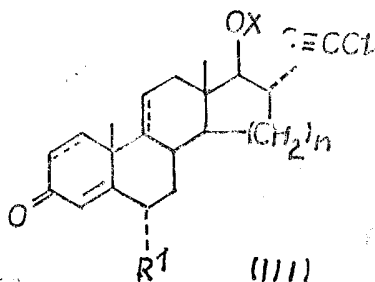
vyznačující se tím, že se derivát androstanu obecného vzorce II



ve kterém

n a R^1 mají výše uvedený význam,

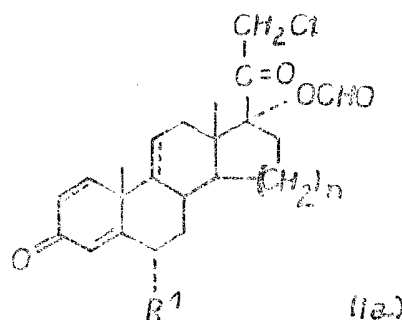
zesterifikuje kyselinou dusičnou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou trichloroctovou, vzniklý ester obecného vzorce III



n a R^1 mají výše uvedený význam a

X znamená nitroskupinu, trifluoracetylovou skupinu nebo trichloracetylovou skupinu,

se v přítomnosti stříbrné soli převede kyselinou mravenčí na derivát pregnanu obecného vzorce Ia



ve kterém

n a R^1 mají výše uvedený význam,

a vzniklý 17-formylester se popřípadě zmýdelní a/nebo se atom chloru, vázaný v poloze 21, nahradí alkanoyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a tato skupina se popřípadě zmýdelní.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k zesterifikování derivátu androstanu obecného vzorce II kyselinou dusičnou použije acetylnitrátu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se při reakci esteru obecného vzorce III a kyselinou mravenčí použije jako katalyzátoru 0,01 až 0,5 dílu molárního disociující stříbrné soli, vztaženo na 1 díl molárního steroidu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce esteru obecného vzorce III provádí ve směsi sestávající z kyseliny mravenčí a dipolárního aprotického nebo zásaditého rozpouštědla.