

FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

# 267 444

(21) PV 5354-88  
(22) Přihlášeno 28 07 88  
  
(40) Zveřejněno 13 06 89  
(45) Vydáno 31 07 92

(11)  
(13) B1  
(51) Int. Cl. <sup>4</sup>  
C 07 J 1/00  
C 07 J 5/00  
C 07 J 9/00

(75) Autor vynálezu      POUZAR VLADIMÍR RNDr.CSc., SCHNEIDEROVÁ LENKA  
RNDr., DRAŠAR PAVEL RNDr.CSc., ŠTROUF OLDŘICH  
ing.CSc., HAVEL MIROSLAV ing.CSc., PRAHA

(54)                              Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou  
v poloze 3 a způsob jejich přípravy

(57)                              Řešení se týká steroidních derivátů s  
propinyloxy skupinou v poloze 3 a způsobu  
jejich přípravy. Uvedené sloučeniny se připra-  
ví tím, že se nechá reagovat propargybroxid  
s alkoholem ze skupiny zahrnující 5-cholesten  
-3 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -hydroxy-5-pregnen-20-on, 3 $\beta$ -  
-hydroxy-5-androsten-17-on a 17 $\beta$ -methoxy-  
methoxy-5-androsten-3 $\beta$ -ol v molárním pomě-  
ru 5:1 až 1:1 v prostředí organického roz-  
pouštědla, s výhodou směsí benzenu a aceto-  
nitrilu v poměru 2:1 za přítomnosti kvar-  
terní amoniové soli s výhodou tetrabutyl-  
amoniumsulfátu, v molárním poměru 1:1 až  
1:4 k alkoholu, a za přítomnosti vodného  
roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10  
až 19 mol l<sup>-1</sup> po dobu 2 až 48 hodin za tep-  
loty 10 až 70° C. Látky podle vynálezu mo-  
hou sloužit jako přímé prekursory k přípra-  
vě steroidních dikarbadodekaboranových  
derivátů.

Vynález se týká steroidních derivátů s 2-propinyloxy skupinou v poloze 3 a způsobu jejich přípravy.

Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou jsou mimořádně výhodné jako prekursorů pro přípravu steroidních dikarbadodekaboranových derivátů, které lze použít jako mediátory cíleného transportu isotopu  $^{10}\text{B}$  do nádorových tkání při léčbě hormonsenzitivních nádorů neutronovou záchytovou terapií /BNCT/, neboť jde o látky s nízkou toxicitou stabilní in vivo /Sweet F., Samant B.R. Synthesis and Application of Isotopically Labeled Compounds; Proceedings of an International Symposium, Kansas City, Mo USA, June 6 až 11 1982, W.P. Duncan and A.B. Susan /Eds/, str. 175/. Podobných derivátů bylo použito na léčení lidské rakoviny prsu při BNCT metodě /Sweet F., Kao M.-S., Williams A., Khachatryan L., Wessels B., Kirsch J.: Proceedings of the 1st International Symposium on Neutron Capture Therapy 1982, R.G. Fairchild and G.T. Brownell /Eds/, B.N. Lab, Upton, NY, USA, str. 323/. Z této skupiny látek byl dosud připraven jen 3-/2-propinyloxy/-1,3,5 /10/-estratrien-17-en, ale pouze reakcí estronu s ethanolátem sodným a propargylbromidem v ethanolu /Sweet F.S. Steroids 37, 223 /1981/. Tato metoda však dává v případě sekundárních alicyklických alkoholů jen nízké výtěžky.

Podstatou vynálezu jsou až dosud nedpřipravené nové látky - 2-propinyloxy s 2-propinyloxy skupinou v poloze 3 obecného vzorce I



kde R je 5-cholesten- $3\beta$ -yl; 20-oxo-5-pregnen- $3\beta$ -yl, 17-oxo-5-androsten- $3\beta$ -yl, nebo 17 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten- $3\beta$ -yl a způsob jejich přípravy.

Podstata způsobu přípravy podle vynálezu spočívá v tom, že se na propargylbromid působí alkoholem vybraným ze skupiny zahrnující 5-cholesten- $3\beta$ -ol,  $3\beta$ -hydroxy-5-pregnen-20-on,  $3\beta$ -hydroxy-5-androsten-17-on a 17 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten- $3\beta$ -ol v molárním poměru 5:1 až 1:1 v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou směsí benzenu a acetonitrilu v poměru 2:1, za přítomnosti kvarterní amoniové soli s výhodou tetrabutylamoniumsulfátu, v molárním poměru 1:1 až 1:4 ke steroidnímu alkoholu, a za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 až 19 mol  $\text{l}^{-1}$  po dobu 2 až 48 hodin za teploty 10 až 70 °C.

Uvedená metoda přípravy vyjmenovaných látek je ekonomicky výhodná, neboť umožňuje přes nižší konverzi izolaci nezreagovaných alkoholů a jejich opětovné použití. Čistotu připravených látek lze s výhodou ověřit použitím vysokokvalitní kapalinové chromatografie.

#### Příklad 1

Do roztoku cholesterolu /1,55 g; 4 mmol/ v benzenu /15 ml/ byl přidán propargylbromid /1,1 ml; 12 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,68 g; 2 mmol/ a 19M vodný roztok hydroxidu sod-

ného /1 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /20 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně oxidu hlinitého /100 g/. Směsí benzen-ether /19:1/ bylo vymyto 0,54 g /32 %/ 3 $\beta$ -2-propinyl-oxy/-5-cholestenu o t.t. 111-113 °C /hexan-ether/ [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 47 ° /c 0,3, chloroform/. IR spektrum /chloroform/ cm<sup>-1</sup>; 3310, 2120 /C $\equiv$ C-H/; 1668 /C=C/; 1085 /C-O-C/. Pro C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O /424,7/ vypočteno: 84,84 % C, 11,39 % H; nalezeno: 84,84 % C, 11,56 % H.

#### Příklad 2

Do roztoku 3 $\beta$ -hydroxy-pregnen-20-onu /0,63 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitritu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsí benzen-ether /95:5/ bylo vymyto 0,11 g /20 %/ 3 $\beta$ -2-propinyloxy/-5-pregnen-20-onu o t.t. 108-110 °C /hexan/, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 12 ° /c 0,3, chloroform/. IR spektrum /chloroform/ cm<sup>-1</sup> : 3315, 2120 /C $\equiv$ C-H/; 1699 /C=O/; 1085 /C-O/. Pro C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> /354,5/ vypočteno: 81,31 % C, 9,67 % H; nalezeno: 81,06 % C, 9,93 % H.

#### Příklad 3

Do roztoku 3 $\beta$ -hydroxy-5-androsten-17-onu /0,58 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagetu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsí benzen-ether /95:5/ bylo vymyto 0,15 g /23 %/ 3 $\beta$ -2-propinyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -onu o t.t. 143-145 °C /hexan-ether/, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 9 ° /c 0,3, chloroform/. IR spektrum /chloroform/ cm<sup>-1</sup> : 3310, 2120, /C $\equiv$ C-H/; 1734 /C=O/; 1668 /C=C/; 1085 /C-O/. Pro C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> /326,5/ vypočteno: 80,94 % C, 9,26 % H; nalezeno: 80,84 % C, 9,59 % H.

#### Příklad 4

Do roztoku 17 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-3 $\beta$ -olu /0,67 g;

2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/ tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsi benzen-ether /95:5/ bylo vymyto 0,24 g /32 %/ 17 $\beta$ -methoxymethoxy-3 $\beta$ -/2-propinyloxy/-5-androstenu o t.t. 98 až 100 °C /hexan-ether/,  $[\alpha]_D - 67^\circ$  /c 0,2, chloroform/. IR spektrum /tetrachlormethan/  $\text{cm}^{-1}$  : 3315, 2120 /C-H/; 1669 /C=C/; 1150, 1093, 1050, 919 /OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>/. Pro C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> /372,6/ vypočteno: 77,38 % C, 9,74 % H; nalezeno: 77,12 % C, 9,96 % H.

#### Příklad 5

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo byl použit toluen /20 ml/ a reakční směs byla míchána 2 h při teplotě + 70 °C se stejným výsledkem.

#### Příklad 6

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že reakční směs byla míchána 48 h při teplotě + 10 °C se stejným výsledkem.

#### Příklad 7

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo byla použita směs toluenu /20 ml/ a acetonitridu /10 ml/ se stejným výsledkem.

#### Příklad 8

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumhydrogensulfát v množství 1,36 g /4 mmol/, výtěžek byl v tomto případě 0,48 g /28 %/.

#### Příklad 9

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumhydrogensulfát v množství 0,34 g /1 mmol/, výtěžek byl v tomto případě 0,26 g /15 %/.

#### Příklad 10

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že propargylbromid byl použit v množství 1,8 ml /20 mmol/ výtěžek byl v tomto případě 0,51 g /30 %/.

## Příklad 11

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že propargylbromid byl použit v množství 0,36 ml /4 mmol/ výtěžek byl v tomto případě 0,10 g /6 %/.

## Příklad 12

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit trioktylmethylamoniumchlorid /0,81 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,51 g /30 %/.

## Příklad 13

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit trioktylmethylamoniumchlorid /0,81 g; 2 mmol/ a jako rozpouštědlo byla použita směs benzenu /20 ml/ a acetonitritu /10 ml/. Výtěžek byl v tomto případě 0,14 g /8 %/.

## Příklad 14

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit trioktylmethylamoniumbromid /0,64 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,51 g /30 %/.

## Příklad 15

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit trioktylmethylamoniumjodid /0,74 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,53 g /31 %/.

## Příklad 16

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit cetyltrimethylamoniumbromid /0,73 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,24 g /14 %/.

## Příklad 17

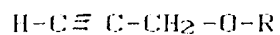
Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit benzyltrimethylamoniumchlorid /0,37 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,17 g /10 %/.

## Příklad 18

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že byl použit 10M vodný roztok hydroxidu sodného. Výtěžek byl v tomto případě 0,19 g /11 %/.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou v poloze 3 obecného vzorce I



/I/

kde R je vybrán ze skupiny zahrnující 5-cholesten-3 $\beta$ -yl, 20-oxo-5-pregnen-3 $\beta$ -yl, 17-oxo-5-androsten-3 $\beta$ -yl a 17 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-3 $\beta$ -yl.

2. Způsob přípravy steroidních derivátů s 2-propinyloxy skupinou v poloze 3 obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že na propargylbromid se působí alkoholem vybraným ze skupiny zahrnující 5-cholesten-3 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -hydroxy-5-pregnen-20-on, 3 $\beta$ -hydroxy-5-androsten-17-on a 17 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-3 $\beta$ -ol v molárním poměru 5:1 až 1:1 v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou směsí benzenu a acetonitrilu v poměru 2:1, za přítomnosti kvarterní amóniové soli s výhodou tetrabutylamoniumsulfátu, v molárním poměru 1:1 až 1:4 k alkoholu, a za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 až 19 mol l<sup>-1</sup> po dobu 2 až 48 hodin za teploty 10 až 70 °C.