

28703

1158/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

67016

57.184/BE

K I V O N A T

Eljárás 17 β -szubsztituált-4-aza-5 α -androsztán-3-on-származékok előállítására

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 07. 16.

Elsőbbsége: 1991. 07. 19. (9115676.0) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/01620

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/02096

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 17 β -szubsztituált-4-aza-5 α -androsztán-3-on-származékok előállítására, ahol

X oxigénatom vagy kénatom;

R₁ hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport;

R₄ hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil- vagy arilcsoport;

--- egyszeres vagy kettős kötés.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben szubsztitúensek a fentiek, oxidálnak;

(b) a kapott (III) általános képletű vegyületet reagáltatják

egy (IV) általános képletű vegyülettel, ahol R_1 azonos a fentiekben megadottakkal;

(c) a kapott (V) általános képletű vegyületet redukálják;

(d) a kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol --- egyszeres kötés, adott esetben dehidrogénezik olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben --- kettős kötés; és

(e) kívánt esetben az izomerek elegyét szétválasztjuk az egyes izomerekre.

1158/93

22703

A

KÖZZÉTÉTEL

57.184/BE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

67016

P. 807 = 009373/00

Eljárás 17 β -szubsztituált-4-aza-5 α -androsztán-3-on-szár-
mazékok előállítására

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók: PANZERI Achille, MERATE, ~~Geme~~,
GERIANI Lucio, PARABIAGO, ~~Milánó~~,
GRIGGI Pierluigi, MONZA, ~~Milánó~~,
NESI Marcella, MILÁNÓ,

OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 07. 16.

Elsőbbsége: 1991. 07. 19. (9115676.0) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/01620

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/02096

A találmány tárgya eljárás 17 β -szubsztituált-4-aza-5 α -androsztán-3-on-származékok előállítására.

A 17 β -helyzetben acil-karbamoil-oldalláncot tartalmazó 17 β -szubsztituált-4-aza-5 α -androsztán-3-on-származékokat a PCT/EP 91/00228 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetjük. Ebben a szabadalmi bejelentésben leírtak szerint a származékokat olyan eljárással állítjuk elő, amelynek során az acil-karbamoil oldallánc az utolsó lépésben kerül bevitelre a molekulába.

Kísérleteink során meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a 17 β -(acil-karbamoil)-csoport nem várt stabilitással és kis reaktivitással rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy reakciók végezhetőek egy olyan szteroid A-gyűrűjén, amely szteroid már tartalmaz egy acil-karbamoil csoportot, anélkül, hogy az utóbbit bármilyen károsodás érné.

A találmány eljárást szolgáltat az (I) általános képletű - a képletben

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport vagy arilcsoport;

a ----- szimbólum jelentése egyszeres vagy kettős kötés - vegyületek előállítására, amelynek során

a) egy (II) általános képletű vegyület -

amelynek képletében

X , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadott-

takkal - oxidálunk egy (III) általános képletű vegyületté -

amelynek képletében

X , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -;

továbbá

b) egy, a fentiekben meghatározott (III) általános képletű

vegyületet reagáltatunk egy (IV) általános képletű -

a képletben

R_1 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -

vegyülettel; így kapunk egy olyan (V) általános képletű vegyületet -

amelynek képletében

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottak-

kal -; majd

c) egy, a fentiekben meghatározott (V) általános képletű ve-

gyületet redukálunk; így kapunk egy olyan (I) általános képle-

tű vegyületet - amelyben

a ----- szimbólum jelentése egyszeres kötés; és

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottak-

kal -; majd

d) adott esetben egy olyan (I) általános képletű vegyületet -

amelyben a ----- szimbólum jelentése egyszeres kötés; és

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottak-

kal - dehidrogénezünk; így kapunk egy olyan (I) általános kép-

letű vegyületet - amelynek képletében

a ----- szimbólum jelentése kettős kötés; és

X, R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -; és/vagy kívánt esetben

e) az izomerek elegyét szétválasztjuk az egyes izomerekre.

A találmány szerinti eljárás egyik előnye, hogy az acil-karbamoil oldallánc jelenléte a prekursorokban (intermedierekben) ezeket kristályosítással könnyebben tisztíthatókká teszi. Így lehetővé válik, hogy a végső termékben az el nem reagált intermedier nyomai se maradjanak. A találmány másik jelentős előnye, hogy egy olyan vegyület 5,6-kettős kötését redukálva, amelyik a találmány szerinti eljárással megegyezően már tartalmazza a β -acil-karbamoil oldalláncot, nem kapunk 5 β -redukált mellékterméket.

Az ábrákban a szaggatott vonal α -konfigurációjú, azaz a gyűrű síkja alatti szubsztituenst, míg vastagodó vonal β -konfigurációjú, azaz a gyűrű síkja feletti szubsztituenst jelent.

Leírásunkban az alkilcsoportok és az aralkil- és cikloalkil-alkil-csoportok alifás részei egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

R₁ jelentése előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport.

R₂ és R₃ jelentése előnyösen hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, terc-butil-, terc-pentil-, ciklohexil- vagy ciklohexil-metil-csoport.

R₄ jelentése előnyösen hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, terc-pentil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, fenil- vagy 2,6-diklór-fenil-csoport;

R₄ legelőnyösebb jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárással kapott előnyös vegyületek-

re példaként szolgáljanak az alábbiak:

- 1) 1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid;
- 2) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androszt-1-én)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid;
- 3) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid;
- 4) 1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid;
- 5) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid;
- 6) 1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid;
- 7) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androszt-1-én)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid;
- 8) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid;
- 9) 1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid;
- 10) 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid.

A (II) általános képletű vegyületek oxidálását végrehajthatjuk például valamilyen oxidálószerrel, így nátrium-perjodáttal és kálium-permanganáttal valamilyen szerves oldószerben, egy bázis, így vizes kálium-karbonát jelenlétében. Ezt alkalmasan szobahőmérséklet és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten, tipikusan körülbelül 1-5 óra alatt végezzük.

A szerves oldószer előnyösen metanol, etanol, aceton, tetrahydrofurán, dioxán, izopropil-alkohol, terc-butil-alkohol vagy ezek bármilyen elegyet lehet.

A reakciót alkalmas módon vagy úgy végezzük, hogy az oxidálószer, például nátrium-perjodát és kálium-permanganát, valamint a bázis, így kálium-karbonát vizes oldatát adagoljuk egy (II) általános képletű vegyület szerves oldószerrel készített oldatához, vagy úgy, hogy egyidejűleg adjuk nátrium-perjodát vizes oldatát és kálium-permanganát vizes oldatát egy (II) általános képletű vegyület szerves oldószerrel és vizes kálium-karbonát-oldattal készített oldatához.

Más módszer szerint egy (II) általános képletű vegyület oxidálását elvégezhetjük ózonnal is szerves oldószeres oldatban. A reakciót tipikusan addig folytatjuk, amíg a kiindulási anyag teljes mennyisége el nem fogyott. A reakció hőmérséklete alkalmas módon körülbelül -78°C és a szobahőmérséklet között van. Ezután valamilyen oxidálószerrel adunk a reakcióelegyhez a keletkezett ozonid elbontása céljából. Az oldószer előnyösen metilén-diklorid, etil-acetát, metanol vagy ezek közül bármelyek elegye. Az alkalmazott előnyös oxidálószer hidrogén-peroxid.

A (III) és (IV) általános képletű vegyületek közötti reakciót előnyösen vízmentes szerves oldószerben végezzük, körülbelül 60°C és az oldószer forráspontja közötti hőmértékleten. A reakciót alkalmas módon körülbelül 30 perc és körülbelül 4 óra közötti ideig végezzük.

Az oldószer előnyösen etilén-glikol, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, etanol, metanol, dioxán, etil-acetát vagy

ezek bármilyen elegye.

Ha a (II) általános képletű vegyület oxidálását [a] lépés] ózonnal végezzük, lehetséges a b) lépést úgy végezni, hogy az ozonid-tartalmú reakcióelegyet közvetlenül a (IV) általános képletű aminszármazékkal reagáltatjuk, tipikusan utóbbi feleslegével; ilyen módon közvetlenül kapjuk az (V) általános képletű vegyületet.

Az (V) általános képletű vegyületek redukcióját előnyösen hidrogénező katalizátor jelenlétében valamilyen szerves oldószerben hajtjuk végre, körülbelül 101 kPa (1 atm) és körülbelül 1010 kPa (10 atm) hidrogéngáz-nyomáson. Az alkalmazott hőmérséklet tipikusan a szobahőmérséklet és körülbelül 100 °C között van. A redukálás ideje tipikusan körülbelül 30 perc és 5 óra között változik.

Az alkalmazott oldószer etanol, ecetsav vagy ezek elegye; a hidrogénező katalizátor lehet platina-oxid (Adams-katalizátor), csontszénre lecsapott 5 % vagy 10 % palládium vagy palládium-hidroxid.

Az (I) általános képletű vegyületek adott esetben végrehajtott dehidrogénezését előnyösen vízmentes szerves oldószerben végezzük valamilyen dehidrogénező ágens jelenlétében. Az alkalmazott hőmérséklet alkalmas módon a szobahőmérséklet és körülbelül az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérséklet; a reakcióidő tipikusan körülbelül 2 óra és körülbelül 24 óra között van.

Az alkalmazott előnyös oldószer lehet klór-benzol, dioxán, dietilén-glikol-dimetil-éter (diglyme), xilol, toluol vagy ben-

zol; a dehidrogénező ágens lehet tetraklór-benzokinon (chloranil), benzolszelénsavanhidrid, vagy diciano-diklór-benzokinon; a reakciót inert gáz atmoszférában végezzük.

Adott esetben a dehidrogénezési reakció bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid jelenlétében végezhető.

Olyan (II) általános képletű vegyületet - amelynek képletében

R_4 jelentése hidrogénatom; és

X , R_2 és R_3 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal - előállíthatunk úgy, hogy egy olyan (VI) általános képletű vegyületet - amelynek képletében

X jelentése azonos a fentiekben megadottakkal - reagáltatunk egy olyan (VII) általános képletű vegyülettel - amelyben

R_2 és R_3 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal - és kívánt esetben az izomerek így kapott elegyét szétválasztjuk az egyes izomerekre.

A reakciót előnyösen egy alkalmas vízmentes szerves oldószerben hajtjuk végre, adott esetben valamilyen szerves bázis, így például piridin vagy trietil-amin jelenlétében. A hőmérsékletet tipikusan $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az oldószer forráspontja között tartjuk; a reakció időtartama tipikusan körülbelül 2 óra és körülbelül 48 óra között van.

Az alkalmas szerves oldószernek közül megemlítjük például a dietil-étert, benzolt, dioxánt, metilén-dikloridot, N,N-dimetil-formamidot, tetrahidrofuránt és ezek bármilyen elegyét.

Más módszer szerint olyan (II) általános képletű vegyü-

letet - amelynek képletében

X, R_2 és R_3 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal; és

R_4 jelentése hidrogénatom -

előállíthatunk úgy, hogy egy olyan (VIII) általános képletű vegyületet - amelyben

R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal - reagáltatunk egy olyan (IX) általános képletű vegyülettel - amelyben

X, és R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal.

A reakciót előnyösen valamilyen szerves oldószerben hajtjuk végre, visszafolyatós hűtő alkalmazásával, az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten, inert gáz atmoszférában. A reakcióidő tipikusan körülbelül 1 óra és körülbelül 48 óra között van.

Oldószerként előnyös a dioxán, toluol, xilol vagy piridin alkalmazása.

Olyan (II) általános képletű vegyületet - amelynek képletében

X, R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal - úgy állítunk elő, hogy egy (X) képletű vegyületet reagáltatunk egy olyan (XI) általános képletű vegyülettel - amelynek képletében

X, R_2 és R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal.

A reakciót előnyösen valamilyen vízmentes szerves oldószerben hajtjuk végre egy szerves bázis és adott esetben (dimetil-amino)-piridin jelenlétében. A hőmérséklet tipikusan körül-

belül 0°C és az oldószer forráspontja között van; a reakcióidő alkalmasan körülbelül 30 perc és körülbelül 78 óra között van.

Az alkalmazott oldószer előnyösen metilén-diklorid, N,N-dimetil-formamid, tetrahidrofurán, benzol, toluol vagy ezek bármilyen elegye.

A (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XI) általános képletű vegyületek ismert vegyületek vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek speciálisan gátolják a tesztoszteron 5 α -reduktáz enzimet. Ezek ezért hatásos antiandrogének, és terápiásan felhasználhatók olyan esetekben, amikor az androgén aktivitás szelektív csökkentése kívánatos az 5 α -reduktáz gátlásával. Az ilyen esetek közül példaként megemlíthetjük a jóindulatú prosztatata hiperpláziát, a prosztatata- és mellrákot és bizonyos bőr- és haj-betegségeket, mint például az akne, seborrhoea, a nők hirsutismusa és a férfiak mintázatos kopaszsága.

Az alábbi példák az oltalmi kör bármiféle korlátozása nélkül szemléltetik a találmányt.

1. példa

17 β -[N-izopropil-N-(N'-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-
-5-oxo-4-nor-3,5-szekoandrosztán-3-karbonsav

Hűtővel, hőmérővel, csepegtetőtölcsérrel és mechanikus keverővel ellátott, 2 literes négynyakú lombikba 50 g 1-[17 β -
-(3-oxo-4-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamidot,

750 ml izopropil-alkoholt és 88 ml 2 M nátrium-karbonát oldatot mérünk be, és a szuszpenziót körülbelül 60 °C-ra melegítjük.

A kapott oldathoz 150 ml 2 %-os kálium-permanganát oldatot adunk, és 310 ml 1,8 M nátrium-perjodát oldatot csepegtetünk hozzá 30 perc alatt.

A keletkező szuszpenziót egy órán keresztül keverjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és szűrjük. Az oldatot vákuumban körülbelül 600 ml-re betöményítjük, majd keverés közben 1000 ml vízbe öntjük, és 3-4 pH-ra savanyítjuk.

30 perc keverés után a csapadékot leszűrjük, vízzel mosuk, és vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Így fehér szilárd anyag alakjában 45 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 86 %. Olvadáspont: 185 °C - 186 °C.

$[\alpha]_D = + 44^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

Hasonló eljárással állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

17 β -[N-ciklohexil-N-(N'-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-
-5-oxo-4-nor-3,5-szekoandrosztán-3-karbonsav;

17 β -[N-izopropil-N-(N'-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-5-oxo-4-nor-3,5-szekoandrosztán-3-karbonsav;

17 β -[N-ciklohexil-N-(N'-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-5-oxo-4-nor-3,5-szekoandrosztán-3-karbonsav.

2. példa

1-[17 β -(4-Aza-4-metil-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-
-diizopropil-karbamid

250 ml dioxánban szuszpendált 50 g 17 β -[N-izopropil-N-(N'-

izopropil-karbamoil)-karbamoil]-5-oxo-4-nor-3,5-szekoandrosztán-3-karbonsavat mérünk be egy autoklávba, majd körülbelül 18 °C-on, keverés közben 16 g vízmentes metil-amint adunk hozzá.

Amikor az adagolás befejeződött, a szuszpenziót egy órára körülbelül 80 °C-ra melegítjük, és utána szobahőmérsékletre hűtjük.

A metil-amin feleslegének nitrogéngáz átáramoltatásával végzett eltávolítása után a reakcióelegyet vákuumban 150 ml-re betöményítjük, és a kapott szuszpenziót keverés közben 230 ml vízbe öntjük.

A szuszpenziót szűrjük, és a csapadékot vízzel mossuk, majd vákuumban, körülbelül 60 °C-on megszárítjuk. Így 38 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 76,8 %. Olvadáspont: 152 °C - 154 °C.

$[\alpha]_D = -110^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

Hasonló eljárással állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

1-[17β-(4-aza-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid;

1-[17β-(4-aza-4-metil-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid;

1-[17β-(4-aza-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid;

1-[17β-(4-aza-4-metil-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid;

1-[17β-(4-aza-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid;

1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid;

1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid.

3. példa

1-[17 β -(4-Aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid;

800 ml vízmentes etanolban oldott 50 g 1-[17 β -(4-aza-4-metil-5-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamidhoz 29 g csontszénrelecsapott 10 % palládiumot adunk.

A kapott szuszpenziót körülbelül 100 °C hőmérsékleten alacsony nyomásnál hidrogénezzük körülbelül 4 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A kapott oldatot vákuumban betöményítjük, és a keletkező szuszpenziót hűtés közben két óránt át keverjük.

A szűrés után a nyersterméket 400 ml etil-acetátból kristályosítjuk. Így 31 g tiszta terméket kapunk.

Kitermelés; 61,2 %. Olvadáspont: 173 °C - 174 °C.

$[\alpha]_D = +30^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

Hasonló eljárással állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid, olvadáspont: 210 °C - 212 °C;

1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid, olvadáspont: 182 °C - 183 °C;

1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid, olvadáspont: 215 °C - 217 °C;

1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid, olvadáspont: 167 °C - 169 °C;

1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid, olvadáspont: 179 °C - 181 °C;

1-[17 β -(4-aza-4-metil-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid;

1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diciklohexil-tiokarbamid.

4. példa

1-[17 β -(4-Aza-3-oxo-5 α -androszt-1-én)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid

306 mg 1-[17 β -(4-aza-3-oxo-5 α -androsztán)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid, 360 mg benzolszelénsavanhidrid és 30 ml dietilénglikol-dimetil-éter (diglyme) elegyét 14 órán keresztül 120 °C-on melegítjük.

Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként metilén-diklorid:aceton (60:40) elegyet használva.

Igy 135 cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 285 °C - 287 °C.

Hasonló eljárással állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

1-[17 β -(4-aza-17 β -karbonil-3-oxo-5 α -androszt-1-én)-karbonil]-1,3-diterc-butyl-karbamid, olvadáspont: 273°C-276°C (bomlás közben);

1-[17 β -(4-aza-17 β -karbonil-3-oxo-5 α -androszt-1-én)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid, olvadáspont: 290°C-292°C.

5. példa

1-[17 β -(3-Oxo-4-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-karbamid

Hűtővel, hőmérővel és mechanikus keverővel ellátott, 1 literes, négynyakú lombikba bemérünk 50 g metil-4-androsztén-3-on-17 β -karboxilátot, 250 ml metanolt és 31 ml vízben oldott 31 g kálium-hidroxidot és az elegyet keverés közben 3 órán át forraljuk.

10 °C-ra való lehűtés után a reakcióelegyhez 250 ml vizet adunk, és keverés közben 4-5 pH-ra savanyítjuk. A szuszpenziót ezután leszűrjük, és a szűrőpogácsát vízzel mossuk. Így 100 g nyersterméket kapunk.

A kapott nyersterméket oldjuk 1300 ml etil-acetátban, és az oldathoz 35 ml trietil-amint és 38 ml N,N'-diizopropil-karbodiimidet adunk, majd keverés közben egy órán keresztül forraljuk.

5 °C-ra való lehűtés után a szuszpenziót leszűrjük, és a tiszta oldatot először savoldattal, azután lúgoldattal és végül vízzel mossuk.

A szerves fázist körülbelül 500 ml végtérfogatra betöményítjük, és szűrés és vákuumban 60 °C-on végzett szárítás után 60 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 86 %. Olvadáspont: 172 °C - 175 °C.

$[\alpha]_D = +89^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

Hasonló eljárással állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:
1-[17 β -(3-oxo-4-androsztén)-karbonil]-1,3-diciklohexil-karbamid,

olvadáspont: 178 °C - 180 °C; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (c = 1; dimetil-formamid);

1-[17 β -(3-oxo-4-androsztén)-karbonil]-1,3-diterc-butyl-karbamid, olváadáspont: 175 °C - 177 °C; $[\alpha]_D = +53^\circ$ (c = 0,5; dimetil-formamid); és

1-[17 β -(3-oxo-4-androsztén)-karbonil]-1,3-diizopropil-tiokarbamid, olváadáspont: 180 °C - 183 °C; $[\alpha]_D = +146^\circ$ (c = 1; dimetil-formamid).

6. példa

Metil-4-androsztén-3-on-17 β -karboxilát

2 literes, négynekű lombikban 745 ml toluol, 50 g metil-5-androsztén-3 β -ol-17 β -karboxilát és 42 ml ciklohexanon elegyét forraljuk. Körülbelül 100 ml toluol ledesztillálása után 50 g alumínium 150 izopropoxid 100 ml toluolal készített szuszpenzióját adjuk a reakcióelegyhez, és visszafolyató hűtő alkalmazásával 90 percig forraljuk.

Az így kapott szuszpenziót 60 °C-ra lehűtjük, majd először 240 ml 1 M sósavoldattal, azután 124 ml vízzel mossuk.

A szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradék oldószert azeotrop desztillációval távolítjuk el, először 170 ml vízzel, majd 180 ml toluollal.

A kapott szilárd maradékot 190 ml ciklohexánban szuszpendálva mossuk, a csapadékot leszűrjük, és vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Így 40 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 80,5 %. Olváadáspont: 128 °C - 130 °C.

$[\alpha]_D = +152^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

7. példa

Metil-5-androsztén-3- β -ol-17 β -karboxilát

250 ml metanolban szuszpendált 6,7 g nátrium-metanolát-hoz keverés és nitrogéngáz átáramoltatása közben 50 g 5-pregnén-3 β -ol-20-on-21-piridinium-jodid sót adunk. Visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 90 percig forraljuk az elegyet, majd lehűtjük 10 °C-ra, és hozzáadunk 250 ml vizet és 5 ml 23 %-os sósavoldatot. Így szuszpenziót kapunk, amelyet leszűrünk. A csapadékot izopropil-alkohol:víz (70:30) elegyben szuszpendálva mossuk, majd 60 °C-on vákuumban megszárítjuk. Így 25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 78 %. Olvadáspont: 175 °C - 177 °C.

$[\alpha]_D = -16^\circ$ (c = 0,1; dimetil-formamid).

8. példa

5-Pregnén-3 β -ol-20-on-21-piridinium-jodid só

Visszafolyató hűtővel, hőmérővel és mechanikus keverővel ellátott 500 ml-es, négynyakú lombikba 50 g 5-pregnén-3 β -ol-20-ont, 150 ml piridint és 60 g jódot mérünk be.

A kapott elegyet 2 órán át forraljuk, majd 10 °C-ra lehűtjük, és hozzáadunk 150 ml vizet.

A keletkezett szuszpenziót 10 percig keverjük, a szilárd terméket leszűrjük, és 120 ml acetonban szuszpendálva mossuk. Újból szűrjük, és 60 °C-on vákuumban szárítjuk. Így 65 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés; 80 %. Olvadáspont: 243 °C - 245 °C (bomlás)

közben).

$[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 0,1$; dimetil-formamid).

9. példa

1-[17 β -(3-Oxo-4-androsztén)-karbonil]-3-terc-butil-
-karbamid

95 mg 4-androsztén-3-on-17 β -karbonsav és 2 ml vízmentes toluol elegyéhez lassan 0,24 ml oxalil-kloridot adunk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd az oldószert vákuumban, melegítés közben lepároljuk. A maradékot oldjuk 1,36 ml piridinben, majd 35 mg terc-butil-karbamidot adunk hozzá.

Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, utána 20 ml jeges vízbe öntjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot mossuk 1 M sósavoldattal, nátrium-klorid oldattal és vízzel, majd nátrium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószer lepárlásával 0,110 g sötét olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk 1 % trietil-amint tartalmazó metilén-diklorid:aceton (60:40) eleggyel elulva. Így 70 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

10. példa

1-[17 β -(3-Oxo-4-androsztén)-karbonil]-1-szek-butil-
-3-etil-karbamid

300 mg 17 β -(N-szek-butil-karbamoil)-4-androsztén-3-on, 6 ml vízmentes toluol és 1,16 ml etil-izocianát elegyét

visszafolyató hűtő használatával 24 órán keresztül forraljuk.

A reakcióelegyet bepárolva olajszerű terméket kapunk, amelyet kloroformban oldunk, nátrium-klorid oldattal néhány-szor mosunk, és nátrium-szulfáton megszáritunk.

Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, metilén-diklorid:aceton (90:10) eleggyel eluálva. Így 150 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű -

a képletben

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-6 szénatomos alkilcsoport, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkilcso-
port, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5 vagy
6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-
-alkil-csoport vagy arilcsoport;

a ----- szimbólum jelentése egyszeres vagy kettős kötés -
vegyületek előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy

a) egy (II) általános képletű -

a képletében

X, R₂, R₃ és R₄ jelentése azonos a fentiekben megadot-
takkal - vegyületet oxidálunk egy (III) általános képletű -
a képletben

X, R₂, R₃ és R₄ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -
vegyületté;

b) egy fent meghatározott (III) általános képletű vegyületet
egy (IV) általános képletű -

a képletben

R₁ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -
vegyülettel reagáltatunk egy (V) általános képletű vegyületté -

amelynek képletében

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -;

c) egy fent meghatározott (V) általános képletű vegyületet redukálunk; egy (I) általános képletű vegyületté -
amely képletben

a ----- szimbólum jelentése egyszeres kötés; és

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -; majd

d) adott esetben egy kapott (I) általános képletű -
a képletben

a ----- szimbólum jelentése egyszeres kötés; és

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -

vegyületet dehidrogénezünk egy olyan (I) általános képletű vegyületté amelynek képletében

a ----- szimbólum jelentése kettős kötés; és

X , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal -

és kívánt esetben

e) az izomerek elegyét az egyes izomerekre szétválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy

R_1 jelentése előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport.

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, terc-butyl-, terc-pentil-, ciklohexil- vagy ciklohexil-metil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-,

butil-, izobutil-, terc-butil-, terc-pentil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, fenil- vagy 2,6-diklór-fenil-csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az a) oxidációs lépést vagy szerves oldószerben nátrium-perjodád és kálium-permanganát és vizes kálium-karbonát oldat jelenlétében hajtjuk végre, vagy szerves oldószerben ózon jelenlétében végezzük, majd valamilyen oxidálószerrel adunk a reakcióelegyhez.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a b) lépést vízmentes szerves oldószerben végezzük 60 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az a) és b) lépést úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületet valamilyen szerves oldószerben ózonnal reagáltatjuk, és az így keletkező ozonid-tartalmú reakcióelegyhez a (IV) általános képletű vegyületet adjuk; így közvetlenül kapjuk az (V) általános képletű vegyületet.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a c) redukciós lépést valamilyen szerves oldószerben 101 kPa és 1010 kPa (1 atm és 10 atm) közötti hidrogéngáz-nyomással, egy hidrogénező katalizátor jelenlétében végezzük.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az adott esetben végzett d) dehidrogénezési lépést vízmentes szerves oldószerben hajtjuk végre valamilyen dehidrogénező szer jelenlétében, szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

27 10 9

8. Eljárás az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypontban meghatározott (III) általános képletű vegyületet reagáltatunk egy, az 1. igénypontban meghatározott (IV) általános képletű vegyülettel; az így keletkező 1. igénypontban meghatározott (V) általános képletű vegyületet redukáljuk; így egy olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében

a ----- szimbólum jelentése egyszeres kötés; és

X, R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal;

kívánt esetben dehidrogénezzük ezt az (I) általános képletű vegyületet, amelyben

a ---- szimbólum jelentése egyszeres kötés;

így egy megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében

a ----- szimbólum jelentése kettős kötés; és

X, R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal;

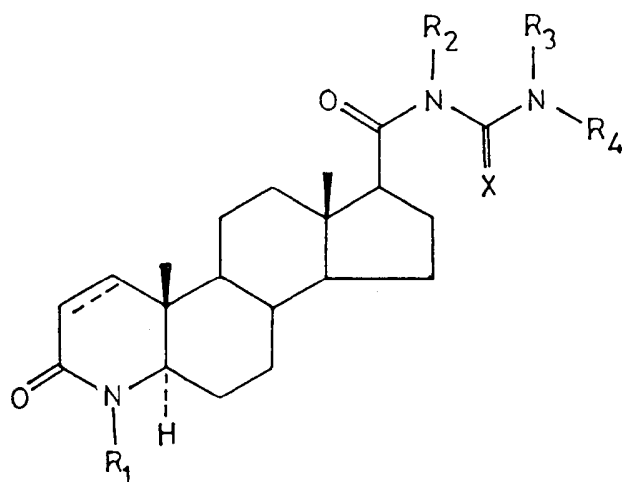
és/vagy kívánt esetben az izomerek elegyét szétválasztjuk az egyes izomerekre.

L

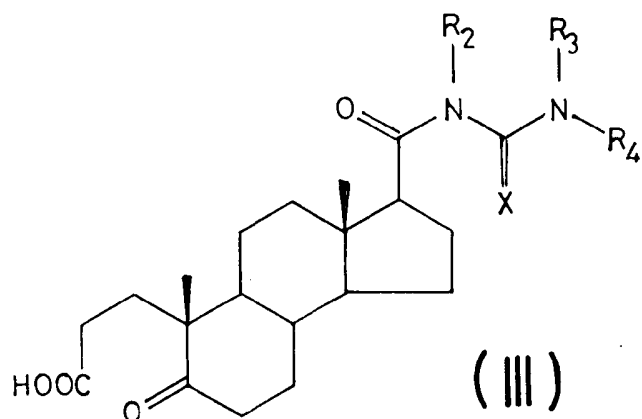
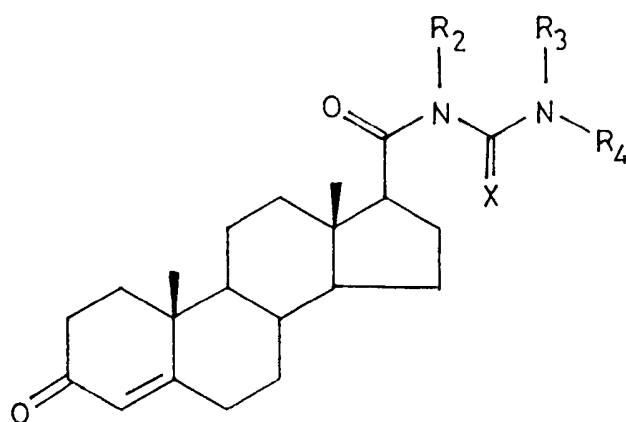
2007

A meghatalmazott:

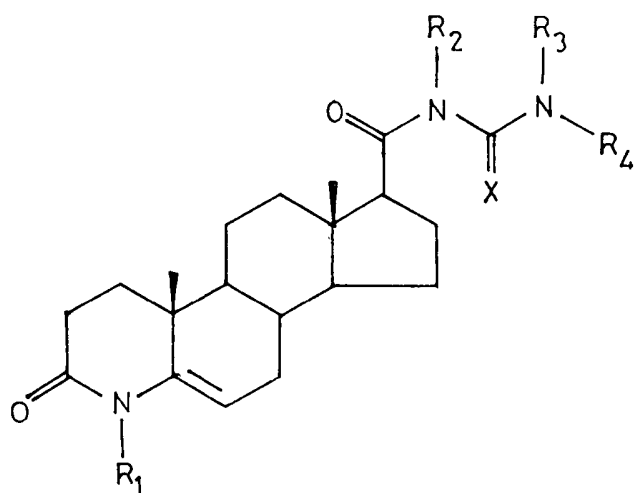
Beliczay László
szabadalmi ügyvéd
az S.B.C. & K. Budapesti Személyközi
Szabadalmi Társaság
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon 06-1-37783, Fax 06-1-3664



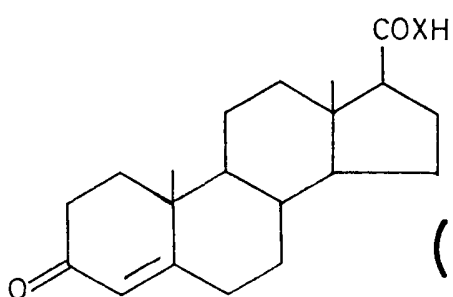
67016

 R_1-NH_2

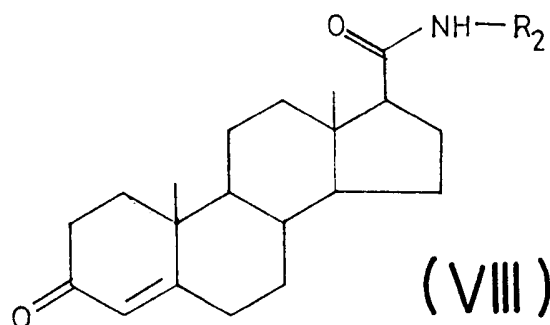
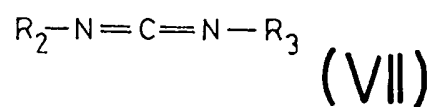
(IV)



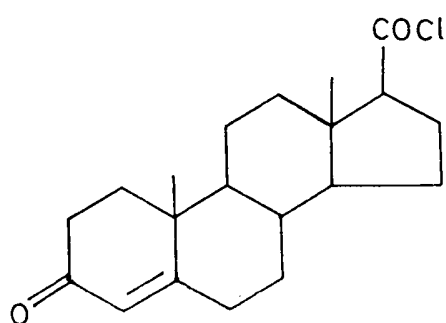
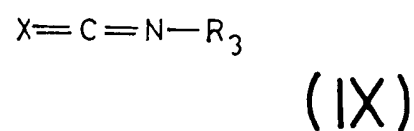
(V)



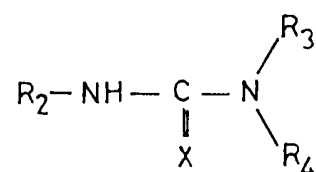
(VI)



(VIII)



(X)



(XI)