

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200509
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 03 77
(21) (PV 6764-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 03 76
(P 26 09 694.6 a P 26 09 695.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³
C 07 J 1/00 //
A 61 K 31/565

(72)
Autor vynálezu

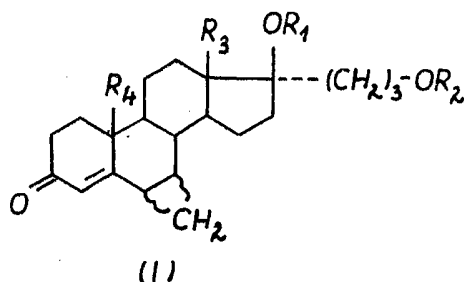
(73)
Majitel patentu

PHILIPPSON RAINER dr., BERGKAMEN, KRIEGER BERNHARD dr.,
UNNA (NSR), CASALS-STENZEL JORGE dr., KERB ULRICH dr.,
LOSER WOLFGANG dr., PREZEWOWSKY KLAUS dr.,
WIECHERT RUDOLF prof. dr. a BITTLER DIETER, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby 17α -(3-R₂-oxypropyl)-17 β -R₁-oxy-4-gonen-3-onů

1

Tento vynález se týká způsobu výroby 17α -(3-R₂-oxypropyl)-17 β -R₁-oxy-4-gonen-3-onů obecného vzorce I,



kde

R₁ znamená vodík nebo zbytek organické kyseliny až se 3 atomy uhlíku,

R₂ znamená vodík, alkyl až se 2 atomy uhlíku, aralkyl až s 19 atomy uhlíku nebo zbytek organické kyseliny až s 12 atomy uhlíku,

R₃ představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a

R₄ představuje vodík nebo methylovou skupinu.

Jako zbytky kyseliny přicházejí v úvahu zbytky odvozené od netoxických kyselin, které jsou odvozené zvláště od alkanoylo-

2

vých kyselin s 1 až 12 atomy uhlíku, zejména 2 až 8 atomy uhlíku, například odvozené od jednosytné alkanoylové kyseliny, jako kyseliny mravenčí, octové, propionové, máselné, isomáselné, α -ethylmáselné, pivalové, valerové, isovalerové, α -ethylvalerové, trimethyloctové, enanthové nebo kaprylové, nebo odvozené od cyklické kyseliny, zejména cykloalifatické kyseliny, jako kyseliny cyklopropylidenoctové, cyklobutylkarboxylové, cyklopentylkarboxylové, cyklopentylloctové, 3-cyklopentylpropionové, cyklohexylkarboxylové, nebo též odvozené od karbocyklické arylové nebo aralkylové kyseliny, jako kyseliny benzoové, 2-, 3- nebo 4-methylbenzoové.

Protože chemický charakter acylové skupiny není pro sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu významný, pokud acylová skupina nepůsobí toxicky nebo netvoří s primární hydroxylovou skupinou ester, jsou vhodné též jiné alifatické a aromatické substituované a nesubstituované jedno-, dvoj- a vícesytné karboxylové kyseliny, nasycené nebo nenasyčené alifatické, arylalifatické a aromatické karboxylové kyseliny až s 12 atomy uhlíku, zejména však nejvýše s 8 atomy uhlíku.

Je třeba uvést například kyselinu undecylovou, dodekanovou a 3-cyklohexylpro-

pionovou, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- a 3,5-dimethylbenzoovou, ethylbenzoovou, naftoovou, 3-methyl- α -naftoovou, β -fenylpropionovou, difenylacetovou a α -naftylacetovou, nebo dvojsytné alkanoylové kyseliny, například kyselinu šťavelovou, maleinovou, fumarovou, jantarovou, malonovou, glutarovou, α -methylglutarovou, β -methylglutarovou, β,β -dimethylglutarovou, adipovou, pimelovou a sebakovou, dvojsytné aromatické kyseliny schopné tvořit vnitřní anhydridy, jako kyselinu ftalovou, karbamidové kyseliny, jako kyselinu karbamidovou, fenylkarbamidovou, n-butylkarbamidovou, dimethylkarbamidovou, diethylkarbamidovou a alofanovou, nebo heterocyklické kyseliny, jako kyselinu β -furylkarboxylovou, pyrrolkarboxylovou, β -pyrrolidinopropionovou, N-methylpyrrolidin-2-karboxylovou, 6-hydroxyindolyl-3-octovou, N-methylmorfolino-2-karboxylovou a pyrrol-2-karboxylovou nebo sulfonové kyseliny s 1 až 12 atomy uhlíku, jako kyseliny alkansulfonové, například kyselinu methan- a ethansulfonovou, a arylsulfonové kyseliny, například kyselinu benzensulfonovou a p-toluensulfonovou.

Acylové zbytky podle vynálezu mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty.

Jako případné substituenty je třeba uvést například tyto zbytky: hydroxyskupinu, halogen, alkoxyskupinu, acyloxyskupinu, sulfonyloxyskupinu, amidoskupinu, sulfátoskupinu, nitroskupinu, merkaptoskupinu a kyanoskupinu, například zbytky kyseliny glykolové, mléčné, citrónové, vinné, maleinové, glycerové mannonové, glukonové a salicylové, nebo zbytky aminokyselin, jako glycinu, kyseliny aminopropionové, diglykolaminové a triglykolaminové, methylglycin, dimethylglycin, diethylglycin, kyselinu p-aminosalicylovou, p-aminobenzoovou, ethylmerkaptooctovou, benzylmerkaptooctovou, chloroctovou, fluoroctovou, trichloroctovou, trifluoroctovou, thioglykolovou, m-nitrobenzoovou, 2,3,4-trimethoxybenzoovou, fenoxycetovou a α -naftyloxyoctovou.

Zvláště vhodné jsou především dvojsytné nasycené a nenasycené karboxylové kyseliny.

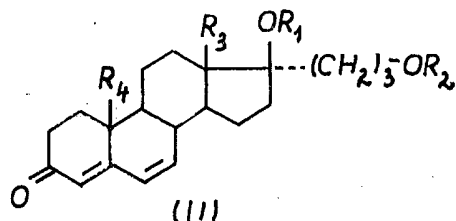
Soli se odvozují od příslušných hemiacylátů těchto dvojsytných kyselin. Jako kationy přicházejí v úvahu zejména alkalické kovy sodík a draslík, jakož i amonium. Vhodné jsou však též dvojmocné kovy alkalických zemin, jako vápník, přičemž na jeden molekulivalent vápníku připadají 2 molekulivalenty hemiacylátu.

Jako alkylové zbytky R_2 přicházejí v úvahu methyl a ethyl.

Sloučeniny vyrobitelné způsobem podle vynálezu buď mají samy farmakologicky cenné vlastnosti, nebo jsou meziprodukty pro výrobu uznávaných dobrých léčiv. Tak je například 17 α -(3-hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-3-androsten-3-on výhodně použitelný jako meziprodukt pro výrobu známé látky blokující aldosteron, spironolaktonu[laktonu kyseliny 3-(17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-3-oxo-4-androsten-17 α -yl)propionové].

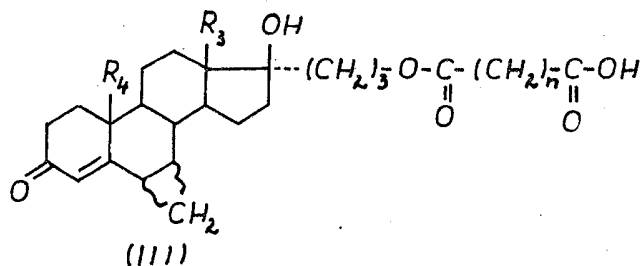
Sloučeniny vyrobitelné způsobem podle vynálezu působí též jako diuretika typu aldosteronových antagonistů, to znamená, že obracejí účinek desoxykortikosteronu na vylučování sodíku a draslíku. Sloučeniny jako 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on, 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -ethylthio-4-androsten-3-on, 17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypyl)-7 α -thioacetyl-6 α -methyl-4-androsten-3-on, draselná sůl 17 β -hydroxy-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-6-methyl-4,6-androstadien-3-onu a sodná sůl 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu vykazují v testovacím modelu podle Hollmanna [G. Hollmann a kol. Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spirolactonen, Neunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 (1964) 419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss. Med. Fak. FU Berlin 1966] překvapivě vyšší účinek než známé obdobné sloučeniny (například Kalium-Canrenoat).

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí podle vynálezu tím způsobem, že se $\Delta^{4,6}$ -nenasycené 3-ketogonadieny obecného vzorce II,



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, methylenují působením dimethylsulfoxoniummethylidu v dimethylsulfoxidu jako rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla usnadňujícího rozpouštění, a popřípadě potom etherifikují, esterifikují a popřípadě se hemiacyláty obecného vzorce III,



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam a n značí 1 až 3, převedou na jejich soli.

Zvláštní varianta způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se v případě, kdy R_2 znamená zbytek dvojsytné kyseliny, hemiacylát převede na amonnou sůl, sůl alkalického kovu nebo sůl kovu alkalické zemi.

Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I se $\Delta^{4,6}$ —nenasycený 3-ketoandrostadien obecného vzorce II účelně methylenuje dimethylsulfoxoniiummethylidem. Za tím účelem se přidá $\Delta^{4,6}$ —steroid v atmosféře ochranného plynu, jako dusíku nebo argonu, v suspenzi trimethylsulfoxoniujodidu s hydridem sodným v minerálním oleji a dimethylsulfoxidu nebo k roztoku trimethylsulfoxoniujodidu a hydroxidu sodného v dimethylsulfoxidu. Reakce je při 20 až 40 °C ukončena po 10 až 30 hodinách. Reakční produkt se extrahuje a 6 β ,7 β -methylenový derivát se oddělí od 6 α ,7 α -methylenového derivátu chromatografií a vyčistí.

Pokud je účelné chránit volné hydroxylové skupiny, pak lze zavést nitryloxyskupiny například podle způsobu popsaného v DOS č. 1 618 998

Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují esterifikované hydroxylové skupiny, například ochranné skupiny, jež byly zavedeny během výrobního postupu, pak lze esterové vazby hydrolyzovat známými metodami. Nitryloxysterové skupiny se účelně redukuje zinkem v roztoku kyseliny octové na hydroxylovou skupinu.

Má-li se esterifikovat volná hydroxylová skupina, jako primární hydroxylová skupina, na 17 α -propylovém zbytku, lze použít známé metody. Etherifikace se výhodně provádí příslušným alkylhalogenidem. Jako halogenidy jsou vhodné chloridy, bromidy a zejména jodidy. Hydroxysloučenina se například rozpustí v polárním rozpouštědle a zahřeje ve přítomnosti báze s alkylačním činidlem na teploty v rozmezí teploty místnosti až 100 °C. Jako báze jsou vhodné například kysličník barnatý, hydrid sodný, uhličitán draselný a alkoholáty alkalických kovů, jako ethylát sodný. Jako polární rozpouštědla přicházejí v úvahu dimethylformamid, dimethylacetamid, tetrahydrofuran, dioxan, ketony, jako aceton a methylisobutylketon, jakož i alkoholy, jako ethanol, butanol, terc.butanol.

Esterifikace primární hydroxyskupiny, popřípadě hydroxypropylskupiny, se provádí známými metodami. Vhodnou metodou je například reakce s anhydridem kyseliny nebo halogenidem kyseliny v přítomnosti terciárního aminu, například pyridinu, kolidinu, triethylaminu nebo 4-dimethylaminopyridinu alespoň při teplotě místnosti. Primární hydroxyskupinu lze esterifikovat též anhydridem kyseliny v přítomnosti silné kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo příslušnou kyselinou a anhydridem kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti.

Má-li se volná hydroxylová skupina, jako primární hydroxylová skupina na 17 α -propylovém zbytku, esterifikovat částečně, pak lze i zde použít známých metod. Zvlášť vhodná je esterifikace solí těžkého kovu příslušné kyseliny, například octanem olovnatým nebo ethoxyoctanem olovnatým, v přítomnosti příslušného anhydridu kyseliny, například anhydridu kyseliny octové, popřípadě anhydridu kyseliny ethoxyoctové, při teplotách kolem teploty místnosti.

Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, v nichž R_1 a/nebo R_2 znamenají zbytek organické kyseliny, se uvedou v reakci 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroidy již substituované na kruhu B nebo $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroidy s anhydridem alkankyseliny, přičemž se esterifikuje nejdříve primární hydroxylová skupina a teprve poté terciární 17 β -hydroxylová skupina po prodloužené reakční době, popřípadě při zvýšené teplotě. Za tím účelem se účelně vychozí steroid rozpustí v bazickém rozpouštědle, jako pyridinu, piperidinu, kolodinu, triethylaminu nebo lutidinu, a přidá se příslušný anhydrid kyseliny. Příznivý je pro esterifikaci též přídavek esterifikačního katalyzátoru, jako dimethylaminopyridinu.

Primární hydroxylová skupina se esterifikuje již po krátké době, to znamená po 2 až 5 hodinách, zatímco esterifikace terciární hydroxyskupiny vyžaduje delších esterifikačních dob. Reakci lze přirozeně urychlit zahřátím, například zahřátím až k teplotě varu, přičemž se reakční doba zkrátí na několik hodin.

V případě, že byla primární 23-hydroxylová skupina esterifikována dvojsytnou kyselinou, může se hemiacylát převést na příslušnou sůl alkalického kovu reakcí například s methylátem sodným nebo draselným v methanolovém roztoku. K přípravě a-

monné soli se účelně používá roztok amoniaku v methanolu.

Reakční produkty obecného vzorce I se známými metodami, jako srážením, filtrací nebo extrakcí, oddělí a například chromatografickým a/nebo překrystalováním vyčistí.

Výchozí $\Delta^{4,6}$ —nenasycený 3-ketoandrostadien lze například získat takovým způsobem, že se nejdříve podle způsobu popsaného v DOS č. 2 327 448 připraví z 3-keto-4-androsten-17-onu 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-androsten a poté zavede dvojná vazba Δ^6 —, například způsobem, který popsal Agnello a kol. v J. Amer. Soc. 82 (1960) 4293.

Výchozí 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-on lze vyrobit takto:

K suspenzi 6,85 g terc.butylátu draselného ve 32 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 50 g 3-methoxy-18-methyl-1,3,5-(10)-estratrien-17-onu [C. Rufer a kol., Liebig's Ann. Chem. 752, 1 (1971)] a přikape roztok 1,7 ml propargylalkoholu v 3,5 ml tetrahydrofuranu, tak, že vnitřní teplota nepřestoupí 35 °C. Míchá se 3 hodiny při 35 stupních Celsia a reakční směs se okyslí 13 ml 20% kyseliny sírové až k dosažení hodnoty pH 3 a míchá se dále 10 minut pod zpětným chladičem. Reakční směs se vlije do ledové vody a sraženina se odfiltruje. Vyjme se ethylacetátem, promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 5,5 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1,3,5-(10)-estratrienu.

Roztok 5 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1,3,5-(10)-estratrienu v 50 ml tetrahydrofuranu se třepe s 500 mg paládia na uhlíčitanu vápenatém (5%) pod vodíkem za teploty místnosti a atmosférického tlaku až k ukončení absorpce vodíku. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát odpaří. Získá se 4,8 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1,3,5-(10)-estratrienu.

Roztok 5 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1,3,5-(10)-estratrienu ve 200 ml absolutního tetrahydrofuranu se smísí při -60 °C s kapalným amoniakem a potom 5 g lithia v malých kouskách. Modrý roztok se míchá 2,5 hodiny při -60 °C a pak rozloží přikapáváním ethanolu až do odbarvení. Poté se nechá amoniak odpařit, zbytek se vyjme etherem, promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí ve 150 ml methanolu a 65 ml methylenchloridu a zahřívá s 15 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové 1 hodinu k varu. Po štěpení enoletheru se roztok zahustí, zbytek vyjme methylenchloridem a roztok promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Získá se 2 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu.

Roztok 2 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-18-me-

thyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-onu, 1,35 g chloranilu a 0,03 g kyseliny p-toluensulfonové ve 200 ml xylenu se zahřívá 1 hodinu k varu. Potom se ve vakuu odpaří a zbytek se vyčistí gradientovou elucí na silikagelu. Získá se 140 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-onu ve formě amorfnní látky, UV: $\epsilon_{285} = 22\,000$ (methanol).

Výchozí 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-estradien-3-on lze připravit tímto způsobem:

Do 900 ml kapalného amoniaku se přidá při -60 °C roztok 10 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-1,3,5-(10)-estratrien-17 β -olu [G. E. Arth a kol., J. Med. Chem. 6, 618 (1963)] ve 400 ml absolutního tetrahydrofuranu. Potom se přidá po kouskách 10 g lithia, pak se míchá 2,5 hodiny při -60 °C, načež se pozvolným přidáváním ethanolu roztok odbarví a za míchání se nechá odpařit amoniak. Zbytek se vyjme etherem, promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v 300 ml methanolu a 130 ml methylenchloridu a zahřívá 1 hodinu s 30 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové k varu. Po zahustění roztoku se vyjme methylenchloridem, promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Získá se 7,1 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4-estren-3-onu o teplotě tání 166 až 167 °C (isopropylether/methylenchlorid), UV: $\epsilon_{241} = 17\,000$ (methanol).

Roztok 4,0 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4-estren-3-onu, 3,3 g chloranilu a 0,05 g kyseliny p-toluensulfonové ve 400 ml xylenu se zahřívá 1 hodinu k varu. Poté se odpaří ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií s gradientovou elucí na silikagelu. Získá se 350 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-estradien-3-onu o teplotě tání 193 až 194 °C (aceton/hexan), UV: $\epsilon_{284} = 26\,900$ (methanol).

Farmakologicky účinné látky obecného vzorce I lze známými způsoby použít pro léčiva, zejména pro orální aplikaci.

Dávky sloučenin obecného vzorce I činí u člověka 20 až 500 mg/den.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále v příkladech provedení.

Příklad 1

3,4 g surového 4,7 α -(aminomethylidin)-5-kyano-17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-5 β -androstan-3-onu se zahřívá ve 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové 6 hodin za míchání na parní lázni. Reakční směs se ochladí, vzniklý 4 α ,7 α -karbonyl-5-kyano-17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-5 β -androstan-3-onu se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu.

2,1 g sodíku se rozpustí ve 200 ml ethanolu, přidají 3 g 4 α ,7 α -karbonyl-5-kyano-17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-5 β -

-androstan-3-onu a zahřívá 23 hodin pod zpětným chladičem. Roztok se zahustí ve vakuu, vlije na led a okyslí kyselinou sírovou. Vypadlý produkt se odsaje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z methanolu.

Získá se 1,7 g ethylesteru kyseliny 17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-3-oxo-4-4-androsten-7 α -karboxylové o teplotě tání 178 až 180 °C.

Za účelem redukce takto získaného esteru se 1,6 g esteru v 10 ml tetrahydrofuranu a 10 ml ledové kyseliny octové míchá se 2,5 g zinkového prachu 10 minut při 0 až 5 °C. Zinkový prach se odfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a vlije do ledové vody. Vypadlý ethylester kyseliny 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-oxo-4-androsten-7 α -karboxylové se odsaje a překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu. Teplota tání činí 152 až 153,5 °C.

Příklad 2

4 α ,7 α -Karbonyl-5-kyano-17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-5 β -androstan-3-on se obdobně jak je popsáno v předchozím příkladu, převede methylátem sodným na methylester kyseliny 17 β -nitryloxy-17 α -(3-nitryloxypropyl)-3-oxo-4-androsten-7 α -karboxylové a ochranné skupiny se odstraní redukcí.

Získá se methylester kyseliny 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-oxo-4-androsten-7 α -karboxylové o teplotě tání 181 až 183 °C.

Příklad 3

K 1 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-onu ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 1,2 g ethoxyoctanu olovnatého a 10 ml anhydridu kyseliny ethoxyoctové a ponechá stát 68 hodin při teplotě místnosti, vysráží v ledové vodě, odsaje, promyje vodou a vysuší. Dvojnásobným překrystalováním ze směsi acetonu a hexanu se získá 790 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-ethoxyacetoxypyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-onu o teplotě tání 130 až 131 stupňů Celsia.

Příklad 4

1,8 g trimethylsulfoxoniumjodidu a 2,8 g hydroxidu sodného se míchá 15 minut ve 32 ml dimethylsulfoxidu pod argonovou atmosférou. Potom se přidá 1 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu a míchá dále 24 hodin při 35 °C, stále pod argonovou atmosférou. Poté se směs vylíje do ledové vody okyselené kyselinou octovou, vysrážený produkt se odsaje a rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na vrstvě při po-

užití systému chloroform-methanol v poměru 9 : 1. Po překrystalování z acetonu se získá 530 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu o teplotě tání 170 až 172 °C, UV: $\epsilon_{263} = 18\,300$.

Příklad 5

K roztoku 3 g (13,8 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu v 60 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 330 mg (13,8 mmol) hydridu sodného ve formě 50% suspenze v minerálním oleji. Roztok se míchá při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou až do ukončení vyvíjení vodíku. Potom se přidají 3 g (0,87 mmol) 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-onu a míchá se při teplotě místnosti tak dlouho, až výchozí látku nelze dokázat chromatografií na tenké vrstvě. Směs se vlije do ledové vody okyselené kyselinou octovou a extrahuje octanem ethylnatým. Po odpaření rozpouštědla se zbytek přečistí gradientovou chromatografií na silikagele. Jako první se eluuje 790 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-6 α ,7 α -methylen-4-estren-3-on o teplotě tání 185 až 193 °C (hexan/aceton), UV (methanol): $\epsilon_{259} = 17\,300$, a poté 180 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu o teplotě tání 168 až 175 °C (hexan/methylenchlorid), UV (methanol) $\epsilon_{264} = 18\,600$.

Příklad 6

K roztoku 400 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu ve 3 ml pyridinu se přidá 200 mg propionyloxyacetylchloridu a ponechá stát 24 hodin při teplotě místnosti. Poté se reakční směs vlije do ledové vody a sraženina se odfiltruje. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje, vysuší a odpaří. Získá se 320 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -(3-propionyloxyacetoxypyl)-4-estren-3-onu ve formě olejovité látky, UV (methanol): $\epsilon_{238} = 18\,700$.

Příklad 7

K roztoku 800 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu v 5 ml pyridinu se přidá 400 g chloridu kyseliny acetoxyoctové a ponechá 20 hodin stát při teplotě místnosti. Poté se reakční směs vlije do ledové vody a zpracuje, jak je popsáno v příkladu 6. Získá se 730 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxyacetoxypyl)-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu ve formě olejovité látky, UV (methanol): $\epsilon_{265} = 18\,300$.

Příklad 8

250 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu

se rozpustí ve 2 ml pyridinu, přidá se 1 ml anhydridu kyseliny octové a ponechá stát při teplotě místnosti 20 hodin. Poté se provede sražením ledovou vodou, látka se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 180 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu o teplotě tání 85 až 90 °C (hexan/methylenchlorid), UV (methanol): $\epsilon_{239} = 18\,400$.

Příklad 9

Podle postupu z příkladu 8 se uvede v reakci 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-on s anhydridem kyseliny octové a připraví se 17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-on o teplotě tání 60 až 68 °C (pentan), UV (methanol): $\epsilon_{263} = 18\,300$.

Příklad 10

K roztoku 5 g 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu v 50 ml absolutního dimethylformidu se přidá 15 ml methyljodidu a 18 g práškového kysličníku barnatého. Za intenzivního míchání se nechá reakce proběhnout zhruba při 40 °C. Po 6 hodinách se reakční směs vyjme methylenchloridem a odfiltruje od zbytku. Organická fáze se promyje, vysuší a odpaří. Zbytek se přečistí gradientovou elucí. Získá se 2,3 g 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-methoxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu ve formě olejovité látky, UV (methanol): $\epsilon_{237} = 18\,500$.

Příklad 11

K roztoku 1,4 g trifenylchlormethanu v 5 ml absolutního pyridinu se přidá 1,62 g 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-estren-3-onu a ponechá stát 3 dny při teplotě místnosti. Poté se směs vlije do ledové vody, sraženina odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Zbytek se přečistí gradientovou elucí. Získá se 1,25 g 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -(3-trifenylmethoxypropyl)-4-estren-3-onu ve formě olejovité látky, UV (methanol):

λ	ϵ
204	45 800 EA
(223)	14 300)
(230)	11 200)
238	18 100.

Příklad 12

K roztoku 2 g (9,2 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu ve 40 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 220 mg (9,2 mmol) hydridu sodného ve formě 50% suspenze v

minerálním oleji. Roztok se míchá při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou až do skončení vyvíjení vodíku. Poté se přidají 2 g (7 mmol) 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-estradien-3-onu a míchá při teplotě místnosti pod dusíkem, až se výchozí materiál již nedá dokázat chromatografií na tenké vrstvě. Násada se vylije do ledové vody okyselené kyselinou octovou a extrahuje octanem ethylnatým. Po odpaření rozpouštědla se zbytek přečistí chromatografií s gradientovou elucí na silikagelu. Izoluje se nejdříve 850 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 α ,7 α -methylen-4-estren-3-onu, potom 190 mg žádaného 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu o teplotě tání 158 až 164 °C (hexan/aceton), UV (methanol): $\epsilon_{263} = 18\,200$.

Příklad 13

K roztoku 800 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-estren-3-onu v 5 ml pyridinu se přidá 400 mg propionyloxyacetylchloridu a ponechá stát 24 hodin při teplotě místnosti. Poté se reakční směs vlije do ledové vody a sraženina se odfiltruje. Sraženina se rozpustí v methylenchloridu, promyje, vysuší a odpaří. Získá se 650 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-propionyloxyacetyloxypropyl)-4-estren-3-onu ve formě olejovité látky, UV (methanol): $\epsilon_{238} = 18\,700$.

Příklad 14

K roztoku 850 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu v 5 ml pyridinu se přidá 450 mg chloridu kyseliny acetoxyoctové a nechá 20 hodin stát při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do ledové vody a zpracuje, jak popsáno v příkladu 13. Získá se 530 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxyacetyloxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-onu ve formě oleje, UV (methanol): $\epsilon_{263} = 18\,100$.

Příklad 15

500 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-estren-3-onu se rozpustí ve 2 ml pyridinu, přidá se 1 ml anhydridu kyseliny octové a nechá 20 hodin stát při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vsráží v ledové vodě, látka se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 375 mg 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4-estren-3-onu o teplotě tání 77 až 80 °C (pentan/isopropylether), UV: $\epsilon_{237} = 19\,000$ (methanol).

Příklad 16

Jak popsáno v příkladu 15, reakcí 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -me-

thylen-4-estren-3-onu s anhydridem kyseliny octové se získá 17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-estren-3-on o teplotě tání 95 až 99 °C (hexan/aceton), UV (methanol): $\epsilon_{265} = 18\,400$.

Příklad 17

350 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6-methyl-4,6-androstadien-3-onu se zahřívá ve 3,5 ml pyridinu a 350 mg anhydridu kyseliny jantarové 1 hodinu pod zpětným chladičem. Roztok se vylíje za míchání do ledové vody, vyloučený olej odfiltruje, vyjme methylenchloridem, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 420 mg 17 β -hydroxy-6-methyl-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu ve formě amorfnní látky, UV: $\epsilon_{291} = 20\,500$.

Příklad 18

420 mg 17 β -hydroxy-6-methyl-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu se rozpustí ve 20 ml absolutního methanolu a uvádí v reakci s 6,4 ml methanolového 0,1 N roztoku methylátu draselného až do bodu ekvivalence. Reakční roztok se vysráží v absolutním etheru, sraženina odsaje, promyje etherem a vysuší. Získá se 340 mg 17 β -hydroxy-6-methyl-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu ve formě draselné soli, tvořící amorfnní látku. Teplota tání: 130 °C (za rozkladu), UV: $\epsilon_{291} = 21\,300$.

Příklad 19

350 mg 17 β -hydroxy-6-methyl-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu se uvede v reakci s methanolovým roztokem methylátu sodného a zpracuje. Získá se 310 mg 17 β -hydroxy-6-methyl-17 α -(3-hemisukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu ve formě sodné soli, UV: $\epsilon_{291} = 21\,000$.

Příklad 20

Jak popsáno v příkladu 17, reakcí 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-onu s anhydridem kyseliny jantarové v pyridinu se získá 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-on ve formě amorfnní látky, UV: $\epsilon_{284} = 24\,100$ (methanol).

Příklad 21

Jak je popsáno v příkladu 18, ze 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-18-methyl-4,6-estradien-3-onu se získá jeho draselná sůl ve formě amorfnní látky, UV: $\epsilon_{285} = 22\,900$ (methanol).

Příklad 22

0,64 g 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -propionylthio-4-androsten-3-onu [připraveného ze 2 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu v 5,4 ml kyseliny thiopropionové za míchání a ohřevu na 90 °C pod argonovou atmosférou během 4 hodin, odpařením ve vakuu a chromatografováním zbytku na silikagelu, elucí směsí hexanu a octanu ethylnatého v poměru 1:1, při získání 1,89 g olejovitého 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -propionylthio-4-androsten-3-onu, UV: $\epsilon_{239} = 17\,200$] se rozpustí ve 2,5 ml pyridinu, přidá se 1,25 ml acetanhydridu a 60 mg 4-dimethylaminopyridinu a míchá se při teplotě místnosti 67 hodin. Přidá se ledová voda, extrahuje se methylenchloridem, roztok se promyje 1 N kyselinou sírovou a vodou a odpaří ve vakuu. Po přečištění zbytku chromatografií na vrstvě se získá amorfnní 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -acetoxo-7 α -propionylthio-4-androsten-3-onu, UV: $\epsilon_{238} = 17\,800$ (methanol).

Příklad 23

150 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu se zahřívá ve 2 ml pyridinu a 1 ml acetanhydridu pod argonovou atmosférou 8 hodin pod zpětným chladičem. Po zpracování jako v příkladu 32 se získá 17 β -acetoxo-17 α -(3-acetoxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-androsten-3-on, UV: $\epsilon_{246} = 18\,100$ (methanol).

Příklad 24

100 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-onu se míchá ve 2 ml pyridinu se 2 ml anhydridu kyseliny undecylové za přídavku 30 mg dimethylaminopyridinu 7 hodin při 50 °C. Poté se reakční směs vlije do ledové vody, rozmíchá s pentanem a odsaje, zbytek se extrahuje methylenchloridem, promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a zbytek se zahustí, přičemž se získá 17 β -hydroxy-17 α -(3-undecyloxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on ve formě oleje, UV (methanol): $\epsilon_{237} = 17\,500$.

Příklad 25

1,5 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu se rozpustí v 5 ml pyridinu, přidá se 1,5 g anhydridu kyseliny jantarové a zahřívá 1 hodinu pod argonovou atmosférou k varu. Po ochlazení se vmíchá do ledové vody, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje octanem ethylnatým. Octanový extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sod-

ným a odpaří ve vakuu. Získají se takto 2 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu ve formě amorfní látky, UV: $\epsilon_{285} = 23\,700$.

Příklad 26

300 mg hemisukcinátu připraveného v příkladu 25 se rozpustí v 15 ml absolutního methanolu a pH se upraví 5,5 ml 0,1 N methylátu sodného na hodnotu 8. Roztok se zahustí ve vakuu a vysráží ve 200 ml etheru. Vypadlá sůl se odsaje, rozpustí v methanolu a znovu vysráží v etheru. Získá se 210 mg sodné soli 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu o teplotě tání 120 °C (za rozkladu), UV: $\epsilon_{285} = 24\,100$.

Příklad 27

400 mg hemisukcinátu vyrobeného v příkladu 25 se rozpustí ve 20 ml absolutního methanolu a pH se upraví 5,4 ml 0,1 N roztokem methylátu draselného na hodnotu 8. Po přesrážení v etheru se získá 285 mg draselné soli 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu o teplotě tání 145 °C (za rozkladu).

Příklad 28

Obdobně jako v příkladu 25 se připraví esterifikací anhydridem kyseliny glutarové v pyridinu a následující reakcí s methylátem draselným jako v příkladu 27 draselná sůl 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyglutaryloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu o teplotě tání 98 °C (za rozkladu).

Příklad 29

Roztok 1 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-estradien-3-onu ve 4 ml pyridinu se zahřívá s 1 g anhydridu kyseliny jantarové 1 hodinu pod argonovou atmosférou k varu. Nechá se vychladnout a vmíchá se do ledové vody, okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje octanem ethylnatým. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 1 g surového 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-estradien-3-onu ve formě amorfní látky, UV: $\epsilon_{284} = 26\,800$ (methanol).

Příklad 30

Roztok 500 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-estradien-3-onu v 15 ml absolutního methanolu se upraví pomocí pH—metru 0,1 N roztokem methylátu sodného na hodnotu pH 8, zahustí ve vakuu a vysráží 200 ml etheru. Sodná sůl se odsaje, rozpustí v methanolu a opět vysráží etherem. Získá se 350 mg sodné soli 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypro-

pyl)-4,6-estradien-3-onu, UV: $\epsilon_{285} = 25\,900$ (methanol).

Příklad 31

Roztok 600 mg 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-estradien-3-onu ve 30 ml absolutního methanolu se upraví 0,1 N roztokem methylátu draselného na hodnotu pH 8. Po přesrážení v etheru se získá 320 mg draselné soli 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysukcinyloxypropyl)-4,6-estradien-3-onu, UV: $\epsilon_{284} = 26\,300$ (methanol).

Příklad 32

Jak popsáno shora esterifikací 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-estradien-3-onu anhydridem kyseliny glutarové v pyridinu a následující reakcí s methylátem draselným se připraví draselná sůl 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyglutaryloxypropyl)-4,6-estradien-3-onu ve formě amorfního prášku, UV (methanol): $\epsilon_{285} = 24\,100$.

Příklad 33

55 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu se zahřívá v 350 ml pyridinu se 70 g trifenylmethylchloridu 40 minut na parní lázni. Reakční směs se ochladí, nalije pozvolna do 8 l ledové vody, vysrážená látka se odsaje, promyje vodou a vysuší. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu a překrystaluje ze směsi etheru a pentanu. Získá se 61,4 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-trifenylmethylxyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu o teplotě tání 168 až 169 °C.

Příklad 34

27 g trimethylsulfoxoniumjodidu a 4,6 g 55% disperze hydridu sodného v oleji se míchá v 500 ml dimethylsulfoxidu 1,5 hodiny pod argonovou atmosférou. Poté se přidá 55 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-trifenylmethylxyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu a míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá voda, extrahuje octanem ethylnatým a oddělený octanový roztok se promyje vodou a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Elucí směsí hexanu a octanu ethylnatého se získá 26,5 g 6,7-methylenového aduktu, sestávajícího ze 70 % z β -methylen- a z 30 % z α -methylen-sloučeniny.

K rozštěpení etherové vazby se rozpustí 26,5 g 6,7-methylen-sloučeniny ve 170 ml 80% kyseliny octové a zahřívá se 15 minut na parní lázni. Roztok se poté vlije do ledové vody, vysrážený produkt se odsaje, vysuší a překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu. Získá se 10 g 17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu o teplotě tání 182 až 184 °C, UV: $\epsilon_{286} = 18\,800$.

Chromatografováním matečných louhů a

několikerým překrystalováním ze směsi acetonu a hexanu se získá 1,2 g 17β -hydroxy- 17α -(3-hydroxypropyl)-6 α ,7 α -methylen-4-androsten-3-onu o teplotě tání 191 až 192 stupňů Celsia, UV: $\epsilon_{260} = 17\ 000$.

Příklad 35

K 1,5 g 17β -hydroxy- 17α -(3-hydroxypropyl)-6 α ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu v 5 ml pyridinu se přidá 1,5 ml acetanhydridu a míchá 105 minut při 22 °C. Po zpracování a rozetření s hexanem se získá 1,7 g amorfního 17β -hydroxy- 17α -(3-acetyloxypropyl)-6 α ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu, UV: $\epsilon_{260} = 18\ 300$ (methanol).

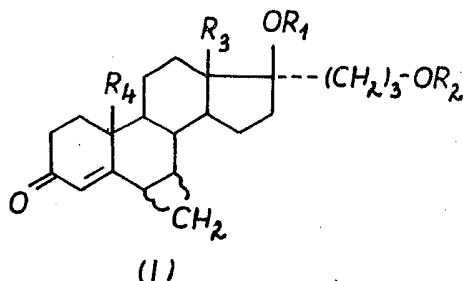
pyl]-6 β ,7 β -methylen-4-androsten-3-onu, UV: $\epsilon_{266} = 18\ 300$ (methanol).

Příklad 36

500 mg 17β -hydroxy- 17α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu v 15 ml diethylkarbonátu se přidá 10 mg methylátu sodného a zahřívá pod argonem 10 minut na 140 °C. Poté se ochladí, neutralizuje kyselinou octovou a odpaří ve vakuu. Po přečištění chromatografií na vrstvě se získá 400 mg 17β -hydroxy- 17α -(3-ethoxykarbonyloxypropyl)-4,6-androstadien-3-onu ve formě bezbarvého oleje, UV: $\epsilon_{285} = 26\ 100$.

PREDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 17α -(3- R_2 -oxypropyl)- 17β - R_1 -oxy-4-gonen-3-onů obecného vzorce I,



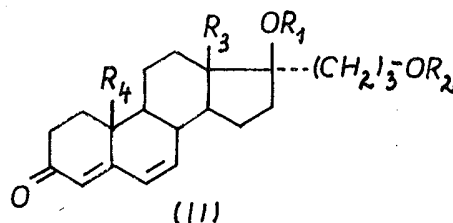
kde

R_1 znamená vodík nebo zbytek organické kyseliny až se 3 atomy uhlíku,

R_2 znamená vodík, alkyl až se 2 atomy uhlíku, aralkyl až s 19 atomy uhlíku nebo zbytek organické kyseliny až s 12 atomy uhlíku,

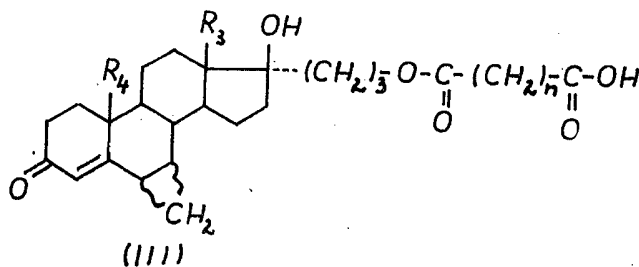
R_3 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a

R_4 představuje vodík nebo methylovou skupinu, vyznačující se tím, že se methylenují $\Delta^{4,6}$ -nenasycené 3-ketogonadieny obecného vzorce II,



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, působením dimethylsulfoxoniummethyldu v dimethylsulfoxidu jako rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla usnadňujícího rozpouštění, a popřípadě se potom etherifikují, esterifikují, a popřípadě se hemiacyláty obecného vzorce III,



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam a n značí 1 až 3, převedou na jejich soli.