



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195304

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 12 02 76
(21) {PV 932-76}

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

(40) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72)
Autor vynálezu

BITE PÁL dr., MORAVCSIK IMRE, SCHÄFER INGE dr.,
HORVÁTH GYULA, MÉHESFALVI ZSUZSANNA, BORVENDÉG JÁNOS dr. a
HERMANN ILONA, BUDAPEŠT (MLR)

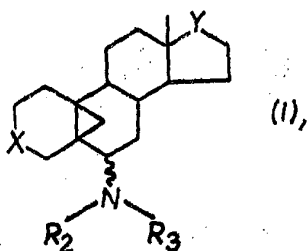
(73)
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů 8-amino-5 β ,19-cykloandrostanu

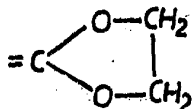
1

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů 8-amino-5 β ,19-cykloandrostanu
obecného vzorce I,



ve kterém

X značí skupinu obecného vzorce
=CH(OR), =CO nebo =C=N-OR₁, a
Y značí skupinu obecného vzorce =CO,
=CH(OR₁), =C=NOR₁, =C(OR₁)-C $\equiv$ CH nebo



2

ve kterých značí R atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1—4 atomy uhlíku nebo acylovou
skupinu s 2—5 atomy uhlíku, a R₁ atom vo-
díku nebo acylovou skupinu s 2—5 atomy
uhlíku,

R₂ značí atom vodíku nebo alifatickou
skupinu s 1—5 atomy uhlíku s přímým ne-
bo rozvětveným uhlíkatým řetězcem, která
je popřípadě substituovaná hydroxylovou
skupinou, alkoxy skupinou s 1—4 atomy
uhlíku nebo acyloxy skupinou s 1—4 atomy
uhlíku, alicyklickou skupinu se 3—8 atomy
uhlíku, allylovou skupinu nebo aralkylovou
skupinu se 7—10 atomy uhlíku, popřípadě
substituovanou na aromatickém kruhu al-
koxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₃ má stejný význam jako R₂, ale v přípa-
dě, že R₂ představuje sekundární nebo ter-
ciární alkylovou skupinu nebo alicyklickou
skupinu, může R₃ značit pouze atom vodí-
ku, a představuje-li R₂ aralkylovou skupinu,
může R₃ značit pouze atom vodíku nebo pri-
mární alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, a dále

R₂ a R₃ mohou společně s dusíkem, na
který jsou vázány, značit skupinu pyrroli-
dinovou, piperidinovou, morfolinovou, piper-
azinovou, N-alkylpiperazinovou nebo N-
oxyalkylpiperazinovou vždy s 1 až 4 atomy
uhlíku v alkyly nebo N-benzylpiperazinovou,
a jejich adičních solí s kyselinami.

Představuje-li R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, může být touto skupinou výhodně methylskupina. Představuje-li R acylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, může být touto skupinou výhodně acetylová nebo propionyllová skupina.

Představuje-li R₁ acylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, může být touto skupinou výhodně acetylová nebo propionyllová skupina.

Představuje-li R₂ alkylovou skupinu s pří-
mým uhlíkatým řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku, může být touto skupinou výhodně methylová, ethylová, n-propylová nebo n-butylová skupina. Značí-li R₂ rozvětvenou alkylovou skupinu, může být touto skupinou výhodně isopropylová, isobutylová nebo terciární butylová skupina. Představuje-li R₂ alifatickou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou, může být touto skupinou výhodně 2-hydroxyethyllová nebo 3-hydroxypropylová skupina. Představuje-li R₂ alifatickou skupinu nesoucí alkoxy skupinu, může být touto skupinou výhodně 2-methoxyethyllová, 2-ethoxyethyllová nebo 3-methoxypropylová skupina. Představuje-li R₂ alifatickou skupinu nesoucí acyloxysubstituent, může být touto skupinou výhodně 2-acetoxyethyllová, 3-acetoxypropylová, 2-trimethoxybenzoyllová nebo 3-trimethoxybenzoylpropylová skupina. Představuje-li R₂ alicyklickou skupinu, může být touto skupinou výhodně cyklopropylová nebo cyklohexylová skupina. Představuje-li R₂ nesubstituovanou aralkylovou skupinu, může být touto skupinou výhodně benzylová skupina. Představuje-li R₂ aralkylovou skupinu substituovanou alkoxy skupinou, může být touto skupinou výhodně p-methoxybenzylová skupina.

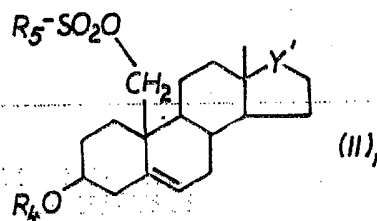
Představují-li R₂ a R₃ společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, N-alkylpiperazinovou skupinu, může být touto skupinou výhodně N-methylpiperazinová skupina. Představují-li R₂ a R₃ společně s dusíkovým atomem N-oxalkylpiperazinovou skupinu, může být touto skupinou výhodně N-(2-hydroxyethyl)piperazinová nebo N-(3-hydroxypropyl)piperazinová skupina. Představují-li R₂ a R₃ společně s dusíkovým atomem N-(alkoxyalkyl)piperazinovou skupinu, může být touto skupinou výhodně N-(2-methoxyethyl)piperazinová, N-(3-methoxypropyl)piperazinová nebo N-(3-ethoxypropyl)piperazinová skupina. Představují-li R₂ a R₃ společně s atomem dusíku N-(acyloxyalkyl)piperazinovou skupinu, může být touto skupinou výhodně N-(2-acetoxyethyl)piperazinová nebo N-(3-trimethoxybenzoylpropyl)piperazinová skupina. Představují-li R₂ a R₃ společně s atomem dusíku N-aralkylpiperazinovou skupinu, může být touto skupinou výhodně N-benzylpiperazinová skupina.

Je známo, že četné steroidy, vyskytující se v přírodě nebo připravené polosyntetickým nebo syntetickým způsobem, mají vyní-

kající význam v terapii. Tak na příklad ze skupiny polosyntetických steroidů obsahujících atom dusíku v molekule, nalezl v posledních letech široké uplatnění při provádění anestezie při chirurgických výkonech pankuroniumbromid, který svou účinností předčí d-tubokurarin a má výhodnější vlastnosti.

Cílem vynálezu je vyvinout nové deriváty steroidů obsahujících ve své molekule atom dusíku, které by měly význačné farmakologické vlastnosti.

Vynález se zakládá na poznatku, že uvede-li se steroid obecného vzorce II,

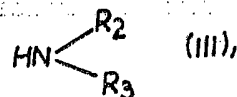


ve kterém značí

Y' karbonylovou nebo ethylenketalovou skupinu,

R₄ alkylovou skupinu s 1—4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s 2—5 atomy uhlíků, a

R₅ alkylovou skupinu s 1—4 atomy uhlíku, fenylovou nebo tolylovou skupinu, do reakce se sekundárním nebo primárním aminem obecného vzorce III,



ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, získají se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, X značí skupinu obecného vzorce =CH(OR), ve kterém R má shora uvedený význam, a Y' značí ethylenketalovou skupinu.

Tadanier a Cole (Tetrahedron Letters 1964, 1345) popsali reakci 3β-methoxy-19-mesyloxy-Δ⁵-androsten-17-onu, sloučeniny náležející do skupiny sloučenin obecného vzorce II, s pufrém obsahujícím octan draselný v prostředí vodného acetonu. Hydrolyzou reakčního produktu získali 3β-methoxy-6α-hydroxy-5β,19-cykloandrostan-17-dion. Přibližně ve stejné době publikovali Halpern se spolupracovníky (Steroids 4, 1 [1964]), že zahříváním 3β-acetoxy-19-tosyloxy-Δ⁵-androsten-17-onu v pyridinu k varu vzniká 3β-acetoxy-5β,19-cykloandrosten-17-on. Podle britského patentového spisu 1049 317 se dají sloučeniny obecného vzorce II převést ve vodném acetonu, v při-

tomnosti pufru obsahujícího octan draselný, na deriváty 6 α -hydroxy-5 β ,19-cykloandrostanu. Tadanier uvádí [J. Org. Chem. 31, 3204 [1966]], že se zahříváním k varu shora uvedeného 3 β -methoxy-19-mesyloxy- Δ^5 -androst-17-onu v ledové kyselině octové v přítomnosti acethydridu a hydrolyzou vzniklého produktu získá příslušný 3 β -methoxy-6 β -(hydroxymethyl)ester-5(10)-en-17-on.

Z údajů shora uvedených vyplývá, že, ačkoliv reakce sloučenin obecného vzorce I s pufrům obsahujícím octan draselný v prostředí acetonu, dále s pyridinem a posléze s ledovou kyselinou octovou jsou dobře prozkoumány, nelze až do nynější doby nalézt v literatuře údaje týkající se reakce sloučenin obecného vzorce II se sekundárními nebo primárními aminy.

Nové deriváty 6-amino-5 β ,19-cykloandrostanu obecného vzorce I, ve kterém X, Y, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, a jejich adiční soli s kyselinami, lze podle vynálezu vyrábět tím způsobem, že se steroid obecného vzorce II, ve kterém Y', R₄ a R₅ mají shora uvedený význam, uvede do reakce se sekundárním nebo primárním aminem obecného vzorce III, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, X značí skupinu obecného vzorce =CH(OR), ve kterém R má shora uvedený význam, a Y značí karbonylovou nebo ethylenketalovou skupinu, se popřípadě převede hydrolyzou a/nebo oxidací a/nebo vytvořením oximu a/nebo ethynylací a/nebo acylací a/nebo redukcí na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou na příslušnou adiční sůl.

Farmakologický průzkum nových steroidů obecného vzorce I byl prováděn s jejich terapeuticky vhodnými, ve vodě rozpustnými solemi, obvykle s jejich hydrochloridy. Skupina nových sloučenin obecného vzorce I vykazuje u krys antagonistický účinek vůči aldosteronu. Účinné dávky látek činí při subkutánním podávání 2 až 10 mg/kg. Diuretická účinnost sloučenin obecného vzorce I je téměř stejná jako analogická účinnost spirolaktonu, tj. γ -laktonu kyseliny β -(7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 α -yl)propionové, který je v současné době používán v terapii. Tento účinek se projevuje významným vzestupem poměru Na/K v moči. Sloučeniny obecného vzorce I mají příznivou akutní toxicitu. U kastrovaných myších samců (při aplikaci 1,5 mg po dobu 2 týdnů) a u infantilních krys samců (9 mg/2 týdny) nebyl pozorován androgenní, anabolický, antiandrogenní, antigonadotropní nebo thymolytický účinek látek. U infantilních myších samic nebyl po aplikaci zmíněných látek pozorován uterotropní a antiestrogenní účinek.

Způsob podle vynálezu se výhodně pro-

vádí tak, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce II rozpustí ve 2 až 20 molech aminu obecného vzorce III nebo se stejné množství sloučenin II a III rozpustí nebo suspenduje v dimethylformamidu nebo v dimethylacetamidu nebo v alifatickém alkoholu s 2 až 7 atomy uhlíku a reakční směs se zahřívá za atmosférického tlaku nebo v zatavené trubici na teplotu v rozmezí 70 až 180 °C po dobu 1 až 10 hodin. Přebytek reakční složky obecného vzorce III se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku a/nebo rozpuštěním reakční směsi v organickém rozpouštědle, které se nemísí s vodou, a následujícím promytím roztoku vodou. Organický podíl se vysuší, rozpouštědlo se oddestiluje, odpárek se rozpustí v bezvodém ethanolu nebo etheru a reakční produkt bazického charakteru se vysráží ve formě soli přidáním ethanolického nebo etherického roztoku vhodné kyseliny, na příklad kyseliny chlorovodíkové, maleinové, chloristé a podobných. Žádaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, X značí skupinu obecného vzorce =CH(OR), ve kterém R má shora uvedený význam, a Y značí karbonylovou nebo ethylenketalovou skupinu, se získá ze vzniklé směsi krystalizací a/nebo, po uvolnění báze, ze soli, sloupcovou chromatografií. Takto získaný produkt se dá popřípadě známými způsoby, hydrolyzou, oxidací, vytvořením oximu, ethynylací, acylací, redukcí nebo kombinací těchto metod převést na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Steroidy obecného vzorce II, kterých se používá při způsobu podle vynálezu jako výchozích látek, jsou sloučeniny v literatuře již popsány. Fyzikální konstanty 3 β -acetoxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androst-17-onu byly popsány v roce 1963 [Chem. and Ind. 1963, 116] a jeho příprava byla publikována v roce 1966 Halperněm a spolupracovníky [J. Org. Chem. 31, 693 [1966]]. Příprava 3 β -methoxy-19-hydroxy- Δ^5 -androst-17-onu byla popsána Tadanierem v roce 1963 [J. Org. Chem. 28, 1744 [1963]]. Sloučeniny obecného vzorce II — s výjimkou 17-ethylenketalových derivátů — jsou popsány jako výchozí látky v britském patentovém spisu 1 049 317. 17-ethylenedioxy-sloučeniny se dají připravit z posléze uvedených látek známými metodami.

Způsob výroby nových derivátů 6-amino-5 β ,19-cykloandrostanu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji.

Příklad 1

Hydrogenchloristan 3 β -acetoxy-6 β -dimethylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Směs 5,00 g (0,01 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstenu a 20 ml bezvodého N,N-dimethylacetamidu obsahují-

cího 22 % hmot. dimethylaminu se zahřívá 7 hodin v zatavené trubici na 110 °C. Po ochlazení se obsah zatavené trubice nalije do 400 ml ledové vody, směs se 15 minut míchá, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a rozpustí ve 150 ml benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralizuje ethanolickým roztokem kyseliny chloristé a směs se nechá stát dvě hodiny při teplotě 0 °C až -5 °C. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje bezvodým ethanolem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 1,70 g produktu o t. t. 200—203 °C; po překrystalizování z methanolu má látka t. t. 208 až 209 °C.

Příklad 2

Hydrogenchloristan 3 β -acetoxy-6 ξ -diethylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Směs 10 g (0,02 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu a 25 ml (0,24 molu) čerstvě předestilovaného diethylaminu se zahřívá 5 hodin v zatavené trubici na 130 °C. Po ochlazení se z reakční směsi oddestilují těkavé složky za sníženého tlaku, odparek se rozetře s 50 ml benzenem a vzniklá sraženina odfiltruje a promyje benzenem. Spojené filtráty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný viskózní olej se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralizuje ethanolickým roztokem kyseliny chloristé a směs se nechá stát několik hodin. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje bezvodým ethanolem a vysuší za vakuu při 60 °C. Získá se 3,20 g (32 %) látky o t. t. 181—185 °C; po překrystalizování z methanolu se teplota tání zvýší na 184—185 °C.

Příklad 3

Hydrogenchloristan 3 β -acetoxy-6 ξ -piperidino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Metoda a):

20 g (0,04 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se rozpustí za horka ve 20 ml (0,20 molu) čerstvě předestilovaného piperidinu a reakční směs se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem na olejové lázni teplé 150 °C. Po ochlazení se přebytkový piperidin oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se roztírá s 50 ml benzenem. Vyloučená piperidinová sůl se odfiltruje, promyje 2 $\times$ 10 ml benzenem, stopy piperidinu se z filtrátu odstraní vytřepáním do vody, benzenový podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný viskózní

ní olejovitý odparek se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu a roztok se zneutralizuje ethanolickým roztokem kyseliny chloristé. Rztok se nechá stát 2 hodiny, vyloučená krystalická sůl se odfiltruje a promyje trochou bezvodého ethanolu. Po vysušení ve vakuu při 60 °C má produkt hmotnost 10,5 g (51 %), t. t. 206—210 °C; po překrystalizování z methanolu má látka t. t. 214 až 216 °C. Teplota tání maleinanu 202—205 °C (z ethanolu).

Metoda b):

K roztoku 20 g (0,04 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 12 ml (0,12 molu) čerstvě předestilovaného piperidinu. Reakční směs se zahřívá 10 hodin na teplotu 100 °C, pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se dále zpracuje způsobem popsaným výše u metody a). Získá se produkt identický s látkou připravenou podle metody a); výtěžek 41 %.

Metoda c):

K roztoku 20 g (0,04 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu v 80 ml bezvodého isopropanolu se přidá 12 ml (0,12 molu) čerstvě předestilovaného piperidinu a směs se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se dále zpracuje způsobem popsaným u metody a). Získá se produkt identický s látkou připravenou podle metody a); výtěžek 40 %.

Příklad 4

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 ξ -(N-methylpiperazino)-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Postupuje se podle metody a) popsané v příkladu 3, ale za užití 20 g (0,04 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu a 20 ml N-methylpiperazinu jako výchozích látek, a produkt se izoluje ve formě hydrochloridu. Výtěžek: 9,00 g (48 %); t. t. 213—215 °C.

Příklad 5

Hydrogenperchlorát 3 β -acetoxy-6 ξ -morfolino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Postupuje se podle metody a) popsané v příkladu 3, ale jako výchozích látek se použije 20 g (0,047 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-mesyloxy- Δ^5 -androstanu a 20 ml (0,23 molu) čerstvě předestilovaného morfolinu. Získá se 11,80 g (49 %) produktu o t. t. 202—204 °C; po překrystalizování ze směsi

methanolu s vodou má látka t. t. 207 až 208 °C. Teplota tání hydrochloridu: 214 až 217 °C (z ethanolu).

Příklad 6

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -terc.butylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Směs 10 g (0,02 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu a 22 ml (0,21 molu) čerstvě předestilovaného terciárního butylaminu se zahřívá 5 hodin v zatavené trubici na 150 °C. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 2, ale s tím rozdílem, že se odparek, získaný odpařením benzenového roztoku k suchu, rozpustí v bezvodém etheru a přidáním nasyceného roztoku suchého chlorovodíku v bezvodém etheru se připraví hydrochlorid báze. Výtěžek: 3,9 g (45 %) produktu o t. t. 207 až 208 °C; po překrystalizování z bezvodého ethanolu má látka t. t. 208–210 °C.

Příklad 7

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -cyklohexylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

10 g (0,02 molu) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se rozpustí ve 20 ml (0,18 molu) čerstvě předestilovaného horkého cyklohexylaminu a reakční směs se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem na olejové lázni teplé 160 °C. Po ochlazení směsi se přebytek cyklohexylaminu oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá s 50 ml benzenem a vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje 2 $\times$ 10 ml benzenem. Ze spojených benzenových podílů se odstraní stopy cyklohexylaminu vytřepáním do vody, benzenový roztok se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Hustý, viskózní olejovitý odparek se rozpustí ve 30 ml etheru a roztok se zneutralizuje nasyceným etherickým roztokem bezvodého chlorovodíku. Směs se nechá stát dvě hodiny, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje etherem a vysuší ve vakuu při 60 °C; získá se 8,50 g surového produktu.

Surový produkt se rozpustí ve 200 ml vody, vodný roztok se vytřepe 3 $\times$ 30 ml benzenem, vodný podíl se zalkalizuje 10%ním roztokem hydroxidu sodného a báze se vytřepe 3 $\times$ 50 ml benzenem. Benzenové extrakty se spojí, roztok se promyje, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v bezvodém ethanolu a roztok se zneutralizuje nasyceným ethanolickým roztokem bezvodého chlorovodíku. Neutrální roztok se odpaří, odparek se rozetře s acetonem, vzniklé krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší za vakuu při 60 °C. Získá se 5,30 g produktu o t. t. 219–221 °C; po překrystalizování ze směsi

acetonu s hexanem má látka t. t. 223 až 225 °Celsia.

Příklad 8

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -benzylamino-17-ethylendioxy-5 β ,19-cykloandrostanu

1,0 g (1,84 mmol) 3 β -acetoxy-17-ethylendioxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se za zahřátí rozpustí ve směsi 3,00 ml N,N-dimethylacetamidu a 1,00 ml (9,10 mmol) čerstvě předestilovaného benzylaminu a reakční směs se zahřívá 3,5 hodiny na 110 °C. Po ochlazení se homogenní roztok nalije pomalu, za stálého míchání, do 150 ml ledové vody, směs se 15 minut míchá, vyloučená sraženina se odfiltruje, rozpustí v 60 ml benzenem a roztok se promyje vodou. Po vysušení se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v 15 ml bezvodého ethanolu, zneutralizuje nasyceným ethanolickým roztokem bezvodého chlorovodíku a roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku při teplotě nepřevyšující 50 °C. Získaný viskózní olejovitý odparek přejde na krystalickou formu po rozetření s malým množstvím acetonu. Krystalický produkt se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 0,45 g (44 %) látky o teplotě tání 234–236 °C; po překrystalizování z methanolu stoupne teplota tání na 239–241 °C.

Příklad 9

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -cyklohexylamino-17-ethylendioxy-5 β ,19-cykloandrostanu

1,00 g (1,84 mmol) 3 β -acetoxy-17-ethylendioxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se za horka rozpustí ve směsi 3,00 ml N,N-dimethylacetamidu a 1,00 ml (8,74 mmol) čerstvě předestilovaného cyklohexylaminu a reakční směs se zahřívá 2,5 hodiny na 110 °C. Dále se postupuje stejným způsobem, jak bylo popsáno v příkladu 8. Výtěžek: 0,50 g (50 %) produktu o t. t. 218–220 °C. Po překrystalizování ze směsi acetonu s hexanem má látka teplotu tání 224–227 °C.

Příklad 10

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-17-ethylendioxy-6 β -cyklopropylamino-5 β ,19-cykloandrostanu

10 g (18,4 mmol) 3 β -acetoxy-17-ethylendioxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se rozpustí za zahřátí ve směsi 6,4 ml (92,0 mmol) čerstvě předestilovaného cyklopropylaminu a 50 ml N,N-dimethylacetamidu a roztok se zahřívá 5 hodin na 95 °C. Po ochlazení se reakční směs pomalu, za stálého míchání, nalije do 1 litru ledové vody, vyloučená sra-

ženina se rychle odfiltruje, promyje vodou a rozpustí na filtru ve 150 ml benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 30 ml etheru, roztok se zneutralizuje nasyceným etherickým roztokem suchého chlorovodíku, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje etherem a pak petroletherem a vysuší infračerveným zářením. Takto získaný surový produkt o hmotnosti 4,80 g se suspenduje v benzenu, pevná látka se odfiltruje, promyje směsí benzenu s petroletherem 1:1 a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 3,80 g (44 %) produktu o t. t. 212 až 214 °C. Po překrystalizování z isopropanolu má látka t. t. 218—220 °C.

Příklad 11

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-17-oxo-6 β -allylamino-5 β ,19-cykloandrostanu

5,44 g (0,01 molu) 3 β -acetoxy-17-ethylenedioxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androstenu a 3 ml (0,04 molu) čerstvě předestilovaného allylaminu se za zahřátí rozpustí ve 20 ml bezvodého N,N-dimethylacetamidu a roztok se zahřívá 2,5 hodiny na 110 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, za intenzivního míchání se přikape do 200 ml ledové vody, vyloučená sraženina se rychle odfiltruje a na filtru se rozpustí v benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v bezvodém ethanolu, pH roztoku se upraví přidáním nasyceného ethanolického roztoku suchého chlorovodíku na hodnotu 4 a roztok se ponechá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku při 60 °C a viskózní olejovitý odparek se roztírá s etherem, přičemž ztuhne. Surový produkt se odfiltruje, promyje etherem a vysuší pod infračervenou žárovkou. Získá se 2,00 g (47,5 %) produktu o t. t. 208—211 °C. Po překrystalizování z isopropanolu má látka t. t. 215—216 °C.

Příklad 12

Hydrochlorid 3 β -methoxy-17-oxo-6 β -piperidino-5 β ,19-cykloandrostanu

5 g (0,013 molu) 3 β -methoxy-17-oxo-19-mesyloxy- Δ^5 -androstenu se rozpustí za zahřátí v 15 ml bezvodého N,N-dimethylacetamidu a 5,2 ml (0,052 ml) čerstvě předestilovaného piperidinu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny na 110 °C, pak se ochladí a roztok se pomalu, za stálého míchání, nalije do 500 ml ledové vody. Směs se míchá 10 minut, pak se vyloučená sraženina odfiltruje a na filtru rozpustí ve 100 ml benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Odparek se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralizuje nasyceným ethanolickým roztokem suchého chlorovodíku, neutrální roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a odparek se roztírá s benzenem. Ztuhlý produkt se odfiltruje, promyje malým množstvím benzenu, pak směsí acetonu s petroletherem 1:1 a vysuší se ve vakuovém exsikátoru při 60 °C. Získá se 2,70 g (51 %) produktu o t. t. 217—220 °C. Po překrystalizování z isopropanolu má látka t. t. 222—224 °C.

Příklad 13

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -piperidino-5 β ,19-cykloandrostan-17-oximu

2 g (0,004 molu) hydrogenchloristanu 3 β -acetoxy-6 β -piperidino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu se vnese za intenzivního míchání do směsi 5 ml 20%ního vodného roztoku hydroxidu sodného a 30 ml benzenu a směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Po přenesení směsi do dělicí nálevky se oddělí benzenová vrstva a vodný podíl se vytřepe 2 $\times$ 10 ml benzenu. Benzenové podíly se spojí, promyjí vodou, roztok se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 1,40 g viskózního olejovitého odparku, který se rozpustí ve 30 ml bezvodého ethanolu. K roztoku se přidá 0,48 g (0,007 molu) hydrochloridu hydroxylaminu a 0,92 g (0,01 molu) bezvodého octanu sodného a reakční směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Vyloučená sůl se odfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku k suchu a odparek se rozpustí v 60 ml vody. Rztok se zalkalizuje 10%ním vodným roztokem hydroxidu sodného a vytřepe 3 $\times$ 20 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Získaný sirupovitý odparek se rozpustí v 10 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralizuje nasyceným ethanolickým roztokem suchého chlorovodíku, neutrální roztok se zahustí na jednu třetinu původního objemu a nechá se krystalizovat přes noc v lednici. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje ethanolom a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 1,45 g (78 procent) produktu o teplotě tání 224—226 °C. Po překrystalizování z bezvodého ethanolu má látka t. t. 228—230 °C.

Příklad 14

3 β -hydroxy-6 β -dimethylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostan

K roztoku 10 g (0,021 molu) hydrogenchloristanu 3 β -acetoxy-6 β -dimethylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu ve 340 ml horkého methanolu se přidá roztok 10 g (0,073 molu) bezvodého uhlíčitanu draselného ve 30 ml vody a směs se zahřívá 1,5 hodiny k

varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vyloučené soli se odfiltrují a filtrát se zahustí za sníženého tlaku na objem 30 ml. Zahuštěný roztok se vytřepe ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestilovává, dokud nezačne krystalizace. Zahuštěná směs se nechá stát několik hodin, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje ethylacetátem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 5,70 g (82 %) produktu o t. t. 118–122 °C. Po překrystalizování ze směsi acetonu s vodou má báze t. t. 123–125 °C.

Příklad 15

3β-hydroxy-6ξ-diethylamino-17-oxo-5β,19-cykloandrostan

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 14, ale za použití 10 g (0,020 molu) 3β-acetoxy-6ξ-diethylamino-17-oxo-5β,19-cykloandrostan-hydrogenchloristanu jako výchozí látky. Získá se 5,90 g (82 %) produktu o t. t. 124–125 °C. Po překrystalizování z ethylacetátu má látka t. t. 128–130 °Celsia.

Příklad 16

3β-hydroxy-6ξ-piperidino-17-oxo-5β,19-cykloandrostan

K roztoku 20 g (0,038 molu) hydrogenchloristanu 3β-acetoxy-6ξ-piperidino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu ve 2000 ml horkého methanolu se přidá roztok 16 g bezvodého uhličitany draselného ve 30 ml vody a směs se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, podíl na filtru se promyje methanolem a spojené filtráty se zahustí za sníženého tlaku, až se začne vylučovat krystalická látka. Roztok se nechá několik hodin stát, pak se krystalická látka odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 13,0 g (91 %) produktu o t. t. 175–178 °Celsia. Po překrystalizování z acetonu má látka t. t. 178–181 °C.

Příklad 17

3β-hydroxy-6ξ-(N-methylpiperazino)-17-oxo-5β,19-cykloandrostan

K roztoku 10 g (0,021 molu) hydrochloridu 3β-acetoxy-6ξ-(N-methylpiperazino)-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu v 1000 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá roztok 10 g bezvodého uhličitany draselného ve 20 ml vody a směs se zahřívá jednu hodinu k varu pod zpětným chladičem. K roztoku se přidá 80 ml vody, směs se zahustí za sníženého tlaku na objem 100 ml a zahuštěný roztok se vytřepe 3 × 30 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí,

promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se hustý olejovitý odparek, který při poškrábání prokrystalizuje. Krystaly se odfiltrují a promyje malým množstvím chladného acetonu; získá se 7,5 g (89 %) produktu o t. t. 182 až 185 °C. Teplota tání hydrochloridu 208 až 210 °C.

Příklad 18

Hydrochlorid 3β-hydroxy-6ξ-morfolino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 8, ale s tím rozdílem, že se jako výchozí látky použije 20 g (0,038 molu) hydrogenchloristanu 3β-acetoxy-6ξ-morfolino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu a že se roztok surové látky v ethanolu převede působením ethanolického roztoku chlorovodíku na hydrochlorid. Po překrystalování z ethanolu se získá 12,6 g (87 %) produktu o t. t. 198 až 200 °C.

Příklad 19

3β-hydroxy-6ξ-terc.butylamino-17-oxo-5β,19-cykloandrostan

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 16, ale jako výchozí látky se použije 20 g (0,046 molu) hydrochloridu 3β-acetoxy-6ξ-terc.butylamino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu. Výtěžek činí 14,0 g (85 %) produktu o t. t. 197–200 °C. Po překrystalizování ze směsi methanolu s vodou má látka t. t. 204–207 °C.

Příklad 20

3β-hydroxy-6ξ-cyklohexylamino-17-ethylendioxy-5β,19-cykloandrostan

1,00 g (1,84 mmol) 3β-acetoxy-17-ethylendioxy-19-tosyloxy-Δ⁵-androsteny se za horka rozpustí ve 3,00 ml (26,2 mmol) čerstvě předestilovaného cyklohexylaminu a reakční směs se zahřívá 5 hodin na 150 °C. Po ochlazení se přebytek cyklohexylaminu oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve směsi benzenu s vodou 1:1 a stopy cyklohexylaminu se odstraní vytřepáním do vody. Benzenový roztok se vysuší, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, viskózní olejovitý odparek se rozpustí v etheru a roztok se zneutralizuje nasyceným etherickým roztokem suchého chlorovodíku. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší. Získá se 0,58 g surového produktu.

K roztoku tohoto surového produktu v 50 ml methanolu se přidá roztok 0,4 g bezvodého uhličitany draselného ve 2 ml vody a směs se zahřívá jednu hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 10 ml vody a roztok se

zahustí za sníženého tlaku na jednu čtvrtinu původního objemu. Zahuštěný roztok se vytřepe 3 × 10 ml ethylacetátu, organické výtřepky se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 0,38 g produktu o t. t. 168 až 172 °C.

Příklad 21

3β,17β-dihydroxy-6ξ-piperidino-5β,19-cykloandrostan

Do roztoku 3 g (0,008 molu) 3β-hydroxy-6ξ-piperidino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu ve 150 ml methanolu se za chlazení a intenzivního míchání, při teplotě 10–15 °C, během 20 minut vnese po malých dávkách 1,5 g (0,04 molu) pevného borohydridu sodného. Reakční směs se míchá další hodinu a pak se přidává voda, dokud se tvoří sraženina. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu při 60 °C nad kyslíčnickem fosforečným. Získaná amorfnní látka se rozpustí za horka v acetonu a k roztoku se přidá voda až do začínajícího zákalu. Směs se nechá stát několik hodin, vyloučená krystalická látka se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 2,0 g (66 %) produktu o t. t. 172–174 °C. Po překrystalizování ze směsi acetonu s vodou se získá látka o t. t. 176–178 °C. Teplota tání hydrochloridu překrystalizovaného z ethanolu 209–211 °C.

Příklad 22

3β-hydroxy-6ξ-piperidino-5β,19-cykloandrostan-17-oxim

Směs 20 g (0,054 molu) 3β-hydroxy-6ξ-piperidino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu, 8 gramů (0,11 molu) hydrochloridu hydroxylaminu a 9 g (0,11 molu) bezvodého octanu sodného se zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem ve 460 ml bezvodého ethanolu. Reakční směs se ochladí, vyloučené soli se odfiltrují a filtrát se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí ve 200 ml vody, roztok se zalkalizuje 20%ním roztokem hydroxidu sodného a bezprostředně vytřepe 3 × 50 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se hustý sirupovitý odparek, který po roztření s acetonem zkrystalizuje. Získá se 19,2 gramu (92 %) produktu o t. t. 202–204 °C. Po překrystalizování ze směsi ethanolu s vodou má látka t. t. 206–208 °C.

Příklad 23

3β-hydroxy-6ξ-piperidino-17α-ethinyl-17β-hydroxy-5β,19-cykloandrostan

Do čtyřhrdlé, kulaté baňky obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a trubicí pro přívod a odvod plynu, se odváží 11 g (0,10 mol) terciárního butylátu draselného za uvádění proudu suchého dusíku do aparatury. Odvážená látka se za míchání suspenduje ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu, proplachování dusíkem se skončí a do reakční směsi se 40 minut uvádí, za stálého míchání, mírný proud suchého rafinovaného acetylenu. Do reakční směsi se pak během 40 minut, za stálého uvádění plynného acetylenu a za chlazení na teplotu 18 až 22 °C přikape roztok 10 g (0,027 molu) 3β-hydroxy-6ξ-piperidino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po přikapání roztoku se pokračuje v uvádění acetylenu ještě 2 hodiny při teplotě 18–22 °C, pak se aparatura propláchne dusíkem a oranžově zbarvená rosolovitá reakční směs se za míchání nalije do směsi 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a ledu. Reakční směs se nechá stát půl hodiny, organická fáze se oddělí v dělicí nálevce a vodná vrstva se vytřepe 3 × 20 ml benzenu. Spojené organické podíly se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Odparek se přenes na filtr, promyje malým množstvím chladného benzenu a vysuší při 60 °C za sníženého tlaku. Získá se 8,70 g (81 %) produktu o t. t. 205–207 °C. Po překrystalizování z acetonu má látka t. t. 208–211 °C.

Příklad 24

3,17-dioxo-6ξ-dimethylamino-5β,19-cykloandrostan

Do kulaté baňky obsahu 500 ml, opatřené destilačním nástavcem, se vnese 5 g (0,015 molu) 3β-hydroxy-6ξ-dimethylamino-17-oxo-5β,19-cykloandrostanu, 150 ml bezvodého toluenu a 29 ml (0,28 molu) destilovaného cyklohexanonu. Za atmosférického tlaku se oddestiluje 30 ml destilátu a pak se k reakční směsi přikape během jedné hodiny, za stálého oddestilování rozpouštědla, roztok 1,5 g (0,007 molu) isopropylátu hlinitého v 15 ml bezvodého toluenu. Během přikapávání roztoku se oddestiluje asi 60 ml destilátu a poté se oddestiluje ještě dalších 30 ml. Reakční směs se pak vytřepe 2 × 10 ml nasyceného vodného roztoku vinnanu sodnodraselného a podrobí se destilaci s vodní párou. Zbývající roztok se vytřepe 3 × 20 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku na malý objem. Po ochlazení se vyloučí krystalická látka, která se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 3,90 g (78 %) produktu o t. t. 146–150 °C. Po překrystalizování z ethanolu má látka t. t. 149–152 °C.

Příklad 25

Hydrochlorid 3,17-dioxo-6 β -diethylamino-5 β ,19-cykloandrostanu

Do kulaté baňky obsahu 750 ml, opatřené destilačním nástavcem, se vnese 10 g (0,028 molu) 3 β -hydroxy-6 β -diethylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu, 270 ml bezvodého toluenu a 58 ml (0,56 molu) předestilovaného cyklohexanonu. Za účelem odstranění stop vody z reakční směsi se za atmosférického tlaku oddestiluje 30 ml destilátu, a pak se za stálého pomalého oddestilování přikape během 1,5 hodiny roztok 5,8 g (0,028 molu) isopropylátu hlinitého ve 40 ml bezvodého toluenu a současně se oddestiluje 100 ml destilátu. Po oddestilování ještě dalších 50 ml destilátu se zbytek v baňce ochladí na teplotu místnosti, vytřepe 2 $\times$ 20 ml nasyceného vodného roztoku vlnanu sodnodraselného a podrobí destilaci s vodní párou. Zbylý roztok se vytřepe 2 $\times$ 30 ml chloroformu, organické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný viskózní olejovitý odparek se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralizuje nasyceným ethanolickým roztokem suchého chlorovodíku, roztok se zahustí na jednu třetinu svého původního objemu a nechá se stát přes noc v lednici. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje ethanolem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 8,0 g (80 %) produktu o t. t. 205 až 207 °C. Po překrystalizování ze směsi acetonu s hexanem má látka t. t. 212–214 °C.

Příklad 26

3,17-dioxo-6 β -piperidino-5 β ,19-cykloandrostan

Metoda a): Oppenauerova oxidace

Do kulaté baňky o obsahu 1000 ml, opatřené destilačním nástavcem, se vnese 20,00 gramu (0,05 molu) 3 β -hydroxy-6 β -piperidino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu, 580 ml bezvodého toluenu a 106 ml destilovaného cyklohexanonu a ze směsi se za atmosférického tlaku oddestiluje 60 ml destilátu. Pak se za stálého oddestilování přikape k reakční směsi během jedné hodiny roztok 11,00 g (0,054 molu) isopropylátu hlinitého v 80 ml bezvodého toluenu a současně se oddestiluje asi 150 ml destilátu. Po oddestilování ještě dalších 150 ml destilátu se zbytek v baňce ochladí na teplotu místnosti, vytřepe 2 $\times$ 20 ml nasyceného vodného roztoku vlnanu sodnodraselného a podrobí destilaci s vodní párou. Zbytek v baňce po přehánění vodní párou se rozpustí ve 100 ml chloroformu, roztok se opakovaně vytřepe vodou, chloroformový podíl se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný hustý, viskózní odparek se rozpustí za tepla v etheru a

etherický roztok se nechá stát přes noc. Vyloučí se 14,40 g (72 %) krystalického produktu o t. t. 127–129 °C. Po překrystalizování z etheru má látka t. t. 130–132 °C.

Hydrochlorid báze, překrystalizovaný ze směsi acetonu s hexanem, má t. t. 253 až 255 °C.

Metoda b): oxidace Jonesovým činidlem

K roztoku 2,0 g (0,005 molu) 3 β -hydroxy-6 β -piperidino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu ve 40 ml bezvodého acetonu se během 30 minut, za intenzivního míchání, při teplotě 10–15 °C, přikape 3,8 ml 8 N roztoku kyseliny chromové. Reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 10–15 °C, pak se přebytek kyseliny chromové rozloží 3 ml isopropanolu a k roztoku se přidá 40 ml vody. Reakční směs se míchá 10 minut, pak se přidají 4 g kyseliny vinné a roztok se zalikalizuje 10%ním hydroxidem sodným a vytřepe 3 $\times$ 50 ml benzenu. Benzenové extrakty se spojí, promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí za horka v etheru a roztok se odstaví ke krystalizaci. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje chladným etherem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se produkt identický s látkou připravenou Oppenauerovou oxidací metodou a).

Příklad 27

3,17-Dioxo-6 β -(N-methylpiperazino)-5 β ,19-cykloandrostan

Oppenauerovou oxidací, způsobem popsaným v příkladu 26a, se z výchozích 20,0 g (0,052 mol) 3 β -hydroxy-6 β -(N-methylpiperazino)-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu získá 14,40 g (72 %) volné báze o b. t. 202 až 205 °C. Hydrochlorid báze, překrystalizovaný z ethanolu, má b. t. 236 – 238 °C.

Příklad 28

3,17-Dioxo-6 β -morfolino-5 β ,19-cykloandrostan

Oppenauerovou oxidací, způsobem popsaným v příkladu 26a, se z výchozích 20,0 g (0,054 mol) 3 β -hydroxy-6 β -morfolino-5 β ,19-cykloandrostanu získá 13,60 g (68 %) 3,17-dioxo-6 β -morfolino-5 β ,19-cykloandrostanu o b. t. 138 – 140 °C (z ethanolu). Hydrochlorid báze, překrystalizovaný ze směsi acetonu s hexanem, má b. t. 225 – 228 °C.

Příklad 29

3,17-Dioxo-6 β -terc.butylamino-5 β ,19-cykloandrostan

Způsobem popsaným v příkladu 24, ale za použití 5 g (0,014 mol) 3 β -hydroxy-6 β -

-terc.butylamino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu jako výchozí látky se získá 4,2 g (84 proc.) volné báze o b. t. 201 — 203 °C. Po překrystalisování ze směsi methanolu s vodou má látka b. t. 203 — 204 °C. Hydrochlorid báze, překrystalisovaný z ethanolu, má b. t. 226 — 228 °C.

Příklad 30

3-Oxo-6 ξ -piperidino-5 β ,19-cykloandrostan-17-oxim

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 250 mililitrů se vnese 2,0 g (0,005 mol) 3 β -hydroxy-6 ξ -piperidino-5 β ,19-cykloandrostan-17-oximu, 60 ml bezvodého toluenu a 11 ml předestilovaného cyklohexanonu. Za účelem odstranění stop vody z reakční směsi se oddestiluje 10 ml destilátu a pak se za stálého oddestilování ke směsi přikape během 30 minut roztok 1,06 g (0,005 mol) isopropylátu hlinitého v 10 ml bezvodého toluenu, přičemž se oddestiluje 15 ml destilátu. V destilaci se pokračuje a z reakčního systému se oddestiluje dalších 10 ml rozpouštědla. Zbývající reakční směs rosolovitě konsistence se přenese do dělicí nálevky, protřepe se 2 $\times$ s 10 ml nasyceného vodného roztoku vlnanu sodnodraselného a pak se podrobí destilaci s vodní párou. Zbytek v baňce se vytřepe chloroformem, chloroformový podíl se promyje vodou, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytne po rozmíchání s acetonem a poškrábání 1,50 g (75 %) krystalického produktu o b. t. 197 — 200 °C. Po překrystalisování z bezvodého ethanolu má látka b. t. 200 — 203 °Celsia. Hydrochlorid báze, překrystalisovaný ze směsi acetonu s vodou, má bod tání 263 — 264 °C.

Příklad 31

3-Oxo-6 ξ -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-5 β ,19-cykloandrostan

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 500 mililitrů, opatřené destilačním nástavcem, se vnese 10 g (0,025 mol) 3 β -hydroxy-6 ξ -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-5 β ,19-cykloandrostanu, 54 ml (0,52 mol) předestilovaného cyklohexanonu a 300 ml bezvodého toluenu. Ze směsi se za atmosférického tlaku oddestiluje 40 ml destilátu a pak se za stálého oddestilování rozpouštědla k reakční směsi přikape během jedné hodiny roztok 5,1 g (0,025 mol) isopropylátu hlinitého ve 40 ml bezvodého toluenu, přičemž se oddestiluje asi 100 ml destilátu. Po oddestilování dalších 50 ml destilátu se zbytek v destilační baňce ochladí na teplotu místnosti, vytřepe 2 $\times$ 20 ml nasyceného vodného roztoku vlnanu sodnodraselného a podrobí destilaci s vodní párou. Zbytek v baňce se vytřepe 2 $\times$ 30 ml chloroformu,

spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný hustý, viskózní olejovitý odparek se rozetře s malým množstvím acetonu, přičemž přejde na krystalickou látku, která se odfiltruje, promyje acetonem a petroletherem (b. v. 30 — 40 °C) a vysuší za vakua při 60 °C. Získá se 6,40 g (63 %) produktu o b. t. 173 — 175 °C. Po překrystalisování ze směsi acetonu s vodou má látka b. t. 178 — 179 °C.

Příklad 32

3-Oxo-6 ξ -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -acetoxy-5 β ,19-cykloandrostan

5 g (0,013 mol) 3-oxo-6 ξ -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-5 β ,19-cykloandrostanu a 5 g (0,027 mol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se rozpustí v 50 ml acetanhydridu a roztok se zahřívá 1,5 hodiny na 60 °C. Reakční směs se nalije do 300 ml ledové vody, roztok se nechá stát půl hodiny, pak se zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a vytřepe benzenem. Benzenové extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný amorfni odparek přejde po rozetření s petroletherem (b. v. 30 — 40 °C) na krystalickou látku, která se odfiltruje, promyje petroletherem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 3,80 g (86 %) produktu o bodu tání 142 — 145 °C.

Příklad 33

6 ξ -Piperidino-5 β ,19-cykloandrostan-3,17-dioxim

Směs 5 g (0,014 mol) 3,17-dioxo-6 ξ -piperidino-5 β ,19-cykloandrostanu, 3,8 g (0,054 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 7,8 g (0,095 mol) bezvodého octanu sodného a 130 ml bezvodého ethanolu se zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem na vodní lázni. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vyloučené soli se odfiltrují a filtrát se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody, zalkalísuje 10% roztokem uhličitanu sodného a vytřepe benzenem. Benzenové extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozetře s acetonem, krystalický produkt se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 4,40 g (81 %) látky o b. t. 222 — 223 °C.

Příklad 34

3-Oximino-6 ξ -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -acetoxy-5 β ,19-cykloandrostan

3 g (0,007 mol) 3-oxo-6 β -piperidino-17 α -ethinyl-17 β -acetoxy-5 β ,19-cykloandrostanu a 1,1 g (0,016 mol) hydrochloridu hydroxylaminu se rozpustí ve 30 ml bezvodého pyridinu a směs se zahřívá jednu hodinu na vroucí vodní lázni. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, nalije do 200 ml ledové vody a směs se zalkalísuje 10% roztokem uhličitanu sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu nad kysličníkem fosforečným. Získá se 2,40 g (77 %) produktu o b. t. 210 až 213 °C. Po překrystalisování ze směsi ethanolu s vodou má látka b. t. 217 — 219 °Celsia.

Příklad 35

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -amino-17-ethylendioxy-5 β ,19-cykloandrostanu

1,00 g (1,94 mmol) hydrochloridu 3 β -acetoxy-6 β -(benzylamino)-17-ethylendioxy-5 β ,19-cykloandrostanu se rozpustí ve 20 ml vody, roztok se zalkalísuje 10% roztokem hydroxidu sodného a vytřepe 3 $\times$ 15 mililitry benzenu. Benzenové podíly se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 25 ml ethanolu a roztok se hydrogenuje při teplotě místnosti, za atmosférického tlaku a v přítomnosti 5% paládia na aktivním uhlí jako katalysátoru až do skončení spotřeby vodíku. Katalysátor se odfiltruje, filtrát se zneutralisuje nasyceným ethanolickým roztokem suchého chlorovodíku a neutrální roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Získaný amorfni odparek poskytne po překrystalisování z isopropanolu 0,55 g (65 %) produktu o b. t. 189 — 192 °C.

Příklad 36

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -[(2'-hydroxyethyl)amino]-17-ethylendioxy-5 β ,19-cykloandrostanu

1,00 g (1,84 mmol) 3 β -acetoxy-17-ethylendioxy-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se rozpustí za zahřátí ve směsi 5 ml N,N-dimethylacetamidu a 0,5 ml (8,40 mmol) čerstvě predestilovaného α -hydroxyethylaminu a reakční směs se zahřívá 5 hodin na teplotu 110 °C. Roztok se ochladí, za stálého míchání se pomalu nalije do 50 ml 25% vodného roztoku chloridu sodného a směs se míchá

15 minut. Vyloučená sraženina se odfiltruje, rozpustí ve 30 ml benzenu, benzenový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 10 ml bezvodého ethanolu, roztok se zneutralisuje nasyceným ethanolickým roztokem suchého chlorovodíku a neutrální roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Odparek se rozetře s acetonem, vzniklá krystalická látka se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší při 60 °C za sníženého tlaku. Získá se 0,35 g (40 %) produktu o b. t. 199 — 202 °C. Po překrystalisování z acetonu má látka b. t. 203 — 206 °C.

Příklad 37

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -(2-hydroxyethyl)piperazino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

5 g (0,01 mol) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu se rozpustí v 15 ml bezvodého N,N-dimethylacetamidu a 5 ml (0,04 mol) čerstvě destilovaného N-(2-hydroxyethyl)piperazinu za zahřívání. Reakční směs se zahřeje na teplotu 110 °C a udržuje se při této teplotě po 4 hodiny. Po ochlazení se roztok pomalu vlije za stálého míchání do 250 ml ledové vody a vzniklá sraženina se odfiltruje a rozpustí ve 100 ml benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší a potom odpaří pod vakuem. Zbytek se rozpustí v 10 ml bezvodého ethanolu, neutralizuje se ethanolem nasyceným suchým chlorovodíkem a odpaří pod vakuem. Vzniklé krystaly se filtrují, promyjí bezvodým ethanolem a vysuší pod vakuem při 60 °C, čímž se získá 2,1 g (42,5 %) produktu, b. t. 196 až 198 °C, po rekrystalizaci z isopropanolu je pak b. t. 203 až 205 °C.

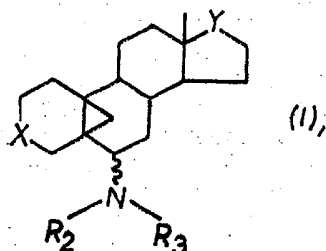
Příklad 38

Hydrochlorid 3 β -acetoxy-6 β -N-benzylpiperazino-17-oxo-5 β ,19-cykloandrostanu

Postupuje se podle příkladu 37, avšak s tím rozdílem, že se reakce provádí s 5 g (0,01 mol) 3 β -acetoxy-17-oxo-19-tosyloxy- Δ^5 -androstanu a 5,2 ml (0,03 mol) N-benzylpiperazinu. Výtěžek 2,4 g (44,5 %), b. t. 222 — 224 °C, po rekrystalizaci z isopropanolu je b. t. 226 — 229 °C.

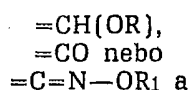
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů 6-amino-5 β ,19-cykloandrostanu obecného vzorce I,

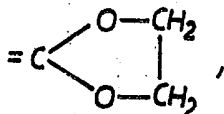
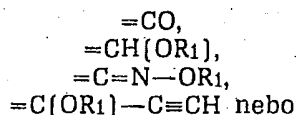


ve kterém

X značí skupinu obecného vzorce



Y značí skupinu obecného vzorce



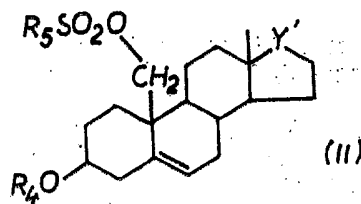
ve kterých značí R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, a R₁ atom vodíku nebo acylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku,

R₂ značí atom vodíku nebo alifatickou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným uhlíkatým řetězcem, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acyloxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alicyklickou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu se 7 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou na aromatickém kruhu alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₃ má stejný význam jako R₂, ale v případě, že R₂ představuje sekundární nebo terciární alkylovou skupinu nebo alicyklickou skupinu, R₃ značí pouze atom vodíku, a představuje-li R₂ aralkylovou skupinu, R₃ značí pouze atom vodíku nebo primární al-

kylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a dále

R₂ a R₃ mohou společně s dusíkem, na který jsou vázány, značit skupinu pyrrolidinovou, piperidinovou, morfolinovou, piperazinovou, N-alkylpiperazinovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, N-alkylpiperazinovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly nebo skupinu N-benzylpiperazinovou, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se steroid obecného vzorce II,

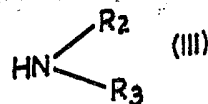


ve kterém značí

Y' karbonylovou nebo ethylenketalovou skupinu,

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, a

R₅ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu, uvede do reakce se sekundárním nebo primárním aminem obecného vzorce III,



ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, X značí skupinu obecného vzorce =CH(OR), ve kterém R má shora uvedený význam, a Y' značí karbonylovou nebo ethylenketalovou skupinu, se popřípadě převede hydrolysou a/nebo oxidací a/nebo vytvořením oximu a/nebo ethinylací a/nebo acylací a/nebo redukcí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou na příslušnou adiční sůl této kyseliny.