



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.02.76 (P. 187297)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.12.77

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979



Int. Cl.² C07J 41/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyár R.T.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-amino-5 β , 19-cykloandrostanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-amino-5 β , 19-cykloandrostanu o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze $=CH(OR)_1$, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę acylową o 2-5 atomach węgla, Y oznacza grupę o wzorze $=CO$ lub grupę o wzorze 4, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1-5 atomów węgla, ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, albo grupę alicykliczną o 3-8 atomach węgla, grupę allilową lub grupę aryloalkilową zawierającą 7-10 atomów węgla, ewentualnie podstawioną w pierścieniu aromatycznym grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, R_3 ma znaczenie podane wyżej dla R_2 , przy czym jeżeli R_2 oznacza drugo- lub trzeciorzędową grupę alkilową lub grupę alicykliczną, to R_3 oznacza tylko atom wodoru, a jeżeli R_2 oznacza grupę aryloalkilową, to R_3 oznacza tylko atom wodoru lub pierwszorzędową grupę alkilową, a ponadto R_2 i R_3 mogą wraz z atomem azotu tworzyć grupę piroldynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową, N-alkilopiperazynową, N-oksyalkilopiperazynową lub N-aryloalkilopiperazynową i ich addycyjnych soli z kwasami.

Jeżeli R_1 oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, to może być korzystnie grupa metylowa. Jeżeli R_1 oznacza grupę acylową o 2-5 atomach węgla, to grupą taką może być korzystnie grupa acetylowa lub propionylowa.

Jeżeli R_2 oznacza grupę alkilową o prostym łańcuchu, zawierającą 1-5 atomów węgla, to grupą taką może być korzystnie grupa metylowa, etylowa, n-propylowa lub n-butylo-
tylowa. Jeżeli R_2 , oznacza grupę alkilową o łańcuchu roz-

2

gałęzionym, to może to być korzystnie grupa izopropylowa, izobutylova lub trzeciorzędowa grupa izobutylova.

Jeżeli R_2 oznacza grupę alifatyczną podstawioną grupą hydroksylową, to może to być korzystnie grupa 2-hydroksyetylowa lub 3-hydroksypropylowa. Jeżeli R_2 oznacza grupę alifatyczną podstawioną grupą alkoksylową, to grupą taką może być korzystnie grupa 2-metoksylowa, 2-etoksylova lub 3-metoksypropylowa.

Jeżeli R_2 oznacza grupę alicykliczną, to może to być korzystnie grupa cyklopropylowa lub cykloheksylowa. Jeżeli R_2 oznacza niepodstawioną grupę aryloalkilową, to taką korzystną grupą będzie grupa benzylowa. Jeżeli R_2 oznacza grupę aryloalkilową podstawioną grupą alkoksylową, to grupą taką może być korzystnie grupa p-metoksybenzylowa.

Jeżeli R_2 i R_3 oznaczają wraz z atomem azotu grupę N-alkilopiperazynową, to korzystnie może to być grupa N-metylopiperazynowa. Jeżeli R_2 i R_3 oznaczają wraz z atomem azotu grupę N-oksyalkilopiperazynową, to korzystnie może to być grupa N-(2-hydroksyetylo)-piperazynowa lub N-(3-hydroksypropylo)-piperazynowa. Jeżeli R_2 i R_3 oznaczają wraz z atomem azotu grupę N-aryloalkilopiperazynową, to może to być korzystnie grupa N-benzylopiperazynowa.

Wiadomo, że wiele spośród steroidów występujących w przyrodzie, wytwarzanych półsyntetycznie lub syntetycznie ma ogromne znaczenie w lecznictwie. Ostatnio na przykład stwierdzono, że półsyntetyczny steroid zawierający atom azotu, bromek pancuronium ma szerokie zastosowanie

przy znieczuleniach chirurgicznych ze względu na skuteczność większą niż d-tubokuraryna i łatwość stosowania.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania nowych związków steroidowych zawierających azot, które posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Sposób ten opiera się na spostrzeżeniu, że poddając reakcji związek o wzorze 2, w którym Y' oznacza grupę karboksylową lub etylenoketalową, R₄ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę acylową o 2-5 atomach węgla, a R₅ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, fenyłową lub toliłową z pierwszo- lub drugorzędową aminą o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę o wzorze =CH(OR₁), w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę karbonylową lub etylenoketalową.

Tadanier i Cole (Tetrahedron Letters 1964, 1345) donosili o konwersji 3 β-metoksy-10-metyloksy-Δ⁵-androstenonu-17, związku należącego do grupy objętej ogólnym wzorem 2, która następuje w środowisku wodno-acetonowym pod działaniem buforu, octanu potasu. Otrzymanym w wyniku hydrolizy produktem jest 3 β-metoksy-6α-hydroksy-5β, 19-cykloandrostanon-17. Niemal w tym samym czasie Halpern i in. opublikowali informację (Steroids 4, 1/1965), że gotując w pirydynie 3β-acetoksy-10-tosyloksy-Δ⁵-androstenon-17, otrzymuje się 3β-acetoksy-5β, 19-cykloandrosten-6-on-17. Według sposobu opisanego w brytyjskim opisie patentowym nr 1049317 związki o ogólnym wzorze 2 przekształca się w środowisku wodno-acetonowym, w obecności buforu zawierającego octan potasu w pochodne 6α-hydroksy-5β, 19-cykloandrostanu. Tadanier opisał w J. org. chem. 31, 3204 (1964) sposób polegający na gotowaniu wspomnianego poprzednio 3β-metoksy-19-metyloksy-Δ⁵-androstenonu-17 w lodowatym kwasie octowym, w obecności bezwodnika octowego i na hydrolizie produktu, przy czym otrzymuje się 3β-metoksy-6β-(hydroksymetylo)-ester-5(10)-enonu-17.

Z przytoczonych danych wynika, że jakkolwiek badano reakcje związków objętych ogólnym wzorem 2 z buforem octanu potasu w środowisku wodno-acetonowym, z pirydyną i z lodowatym kwasem octowym, to dotychczas nie odkryto możliwości przeprowadzenia reakcji związku o wzorze 2 z pierwszo- lub drugorzędowymi aminami.

Nowe pochodne 6-amino-5 β, 19-cykloandrostanu o zdefiniowanym wyżej wzorze 1 i ich addycyjne sole z kwasami, otrzymuje się sposobem według wynalazku przez poddanie reakcji steroidu o wzorze 2, w którym Y' oznacza grupę karbonylową lub etylenoketalową, R₄ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę acylową o 2-5 atomach węgla, a R₅ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, fenyłową lub toliłową z pierwszo- lub drugorzędową aminą o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a następnie w razie potrzeby przeprowadza się otrzymany związek o wzorze 1 w addycyjną sól z kwasem, poddając go reakcji z kwasem dopuszczalnym farmaceutycznie.

Badania farmakologiczne nowego związku o wzorze 1 przeprowadzono używając jego rozpuszczalne w wodzie i dopuszczalne w lecznictwie sole, zazwyczaj chlorowodorki. W badaniach przeprowadzonych na szczurach związki te wykazały efekt antagonistyczny wobec aldosteronu. Skuteczne poziomy dawki wynoszą 2-10 mg/kg przy podawaniu podskórnym. Skuteczność otrzymanych związków jest prawie identyczna z działaniem mocznym stosowanego obecnie w lecznictwie spironolaktonu γ-laktonu kwasu β-(7α-acetylotio-17β-hydroksy-3-oksoandro-

sten-4-yl-17α)-propionowego. Skutek ten manifestuje się znacznym wzrostem ilorazu Na/K w moczu. Dane dotyczące ostrej toksyczności nowych związków były korzystne. U kastrowanych myszy płci męskiej (1,5 mg/2 tygodnie) i młodych samców szczurów (9 mg/2 tygodnie) nie zaobserwowano żadnego działania androgennego, anabolitycznego, antyandrogennego, antygonadotropowego ani powodującego rozpad grasicy. U młodych samic myszy nie zaobserwowano działania w odniesieniu do macicy ani działania antyestrogennego.

Korzystna realizacja sposobu według wynalazku polega na rozpuszczeniu 1 mola związku o wzorze 2 w 2-20 molach aminy o wzorze 3, albo na rozpuszczeniu lub zawieszeniu tych samych ilości związków o wzorze 2 i 3 w dwumetyloformamidzie, dwumetyloacetamidzie lub w alkoholu alifatycznym o 2-7 atomach węgla i ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej pod ciśnieniem atmosferycznym, lub rurze zamkniętej do temperatury 70-180°C i utrzymywaniu w tej temperaturze w okresie 1-10 godzin.

Nadmiar reagenta o wzorze 3 usuwa się na drodze destylacji pod obniżonym ciśnieniem i/lub rozpuszczania mieszaniny reakcyjnej w rozpuszczalniku organicznym nie mieszanym się z wodą, a następnie przemycia wodą. Pozostałość podestylacyjną bezwodnej fazy organicznej rozpuszcza się w bezwodnym etanolu lub eterze i produkt o odczynie zasadowym wytrąca się w postaci soli przy użyciu etanolowego lub eterowego roztworu odpowiedniego kwasu, np. kwasu chlorowodorowego, maleinowego, nadchlorowego itp.

Związki o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę o wzorze =CH(OR), w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę karbonylową lub etylenoketalową otrzymuje się z mieszaniny reakcyjnej na drodze krystalizacji i/lub po uwolnieniu zasady przez rozdział chromatograficzny na kolumnie.

Związek wyjściowy o wzorze 2 jest znany z literatury. Cechy fizyczne 3β-acetoksy-19-tosyloksy-Δ⁵-androstenonu-17 opisano w 1963 roku (Chem. and Ind. 1963, 116), a sposób wytwarzania tego związku opisany został przez Halperna i in. w 1966 roku (J. Org. Chem. 31, 693 (1966)).

Otrzymanie 3β-metoksy-19-hydroksy-Δ⁵-androstenonu-17 zostało opisane w 1963 r. przez Tadaniera (J. Org. Chem. 28, 1744 (1963)).

Związki o wzorze 2, z wyjątkiem związków 17-etylenoketalowych opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 1049317 jako związki wyjściowe. Pochodne 17-etylenodwuoksy można otrzymać z tego związku w znany sposób.

Przykład I. Chlorowodorek 3β-acetoksy-6ξ-amino-17-etylenodwuoksy-5 β-19-cykloandrostanu.

5,00 g (9,2 milimoli) 3β-acetoksy-17-etylenodwuoksy-19-tosyloksy-Δ⁵-androstenonu i 20 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu zawierającego 25% wagowych amoniaku ogrzewa się w zamkniętej rurze do temperatury 110°C i utrzymuje w niej w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu rurę otwiera się i oddestylowuje większość nieprzereagowanego amoniaku. Pozostały roztwór wylewa się do 400 ml wody z lodem. Wytrącony osad odsącza się, przemycia wodą i rozpuszcza w 150 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemycia się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego etanolu, zobojętnia etanolem wysyconym suchym gazowym chlorowodorem i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się substancję amorficzną, którą rekrystalizuje się z izopropanolu. Otrzymuje się 1,70 g produktu o temperaturze topnienia 189-192°C (wydajność 43%).

Przykład II. Wodoronadchloran 3 β -acetoksy-6 ξ -dwumetyloamino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

5,00 g (0,01 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 20 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu zawierającego 22% wagowych dwumetyloaminy ogrzewa się w zamkniętej rurce do temperatury 110°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu zawartość rurki wylewa się do 400 ml lodowatej wody i miesza się w ciągu 15 minut. Otrzymany osad odsącza się, przemycwa wodą i rozpuszcza w 150 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemycwa się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po rozpuszczeniu pozostałości w 20 ml bezwodnego etanolu roztwór zobojętnia się etanolem zawierającym kwas nadchlorowy. Roztwór pozostawia się na dwie godziny w temperaturze 0-(-5°C), a następnie krystaliczną substancję przemycwa się bezwodnym etanolem i suszy pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Produkt waży 1,70 g, jego temperatura topnienia wynosi początkowo 200-203°C, a po rekrytalizacji z metanolu 208-209°C.

Przykład III. Wodoronadchloran 3 β -acetoksy-6 ξ -dwuetyloamino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

10 g (0,02 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 25 ml (0,24 mola) świeżo przedestylowanej dwuetyloaminy ogrzewa się w zamkniętej rurce do temperatury 130°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozciera się z 50 ml benzenu. Otrzymany osad odsącza się i przemycwa benzenem. Połączone przesącze przemycwa się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany lepki olej rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego etanolu i zobojętnia się kwasem nadchlorowym z etanolem. Roztwór pozostawia się na kilka godzin, otrzymane kryształy odsącza się, przemycwa bezwodnym etanolem i suszy pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Produkt waży 3,20 g (32%), jego temperatura topnienia wynosi początkowo 181-183°C, a po rekrytalizacji z metanolu 184-185°C.

Przykład IV. Wodoronadchloran 3 β -acetoksy-6 ξ -piperydino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Metoda a). 20 g (0,04 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się na gorąco w 20 ml (0,20 mola) świeżo przedestylowanej piperydiny, a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 150°C. Po ochłodzeniu nadmiar piperydiny odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera się z 50 ml benzenu. Zsedymentowaną sól piperydiny odsącza się, przemycwa porcjami 2 $\times$ 10 ml benzenu, a ślady piperydiny usuwa się z przesącza wytrąsając go z wodą. Warstwę benzenową suszy się siarczanem sodu, a następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany lepki olej rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego etanolu i roztwór zobojętnia się kwasem nadchlorowym z etanolem. Roztwór pozostawia się na dwie godziny, otrzymane kryształy odsącza się i przemycwa małą ilością bezwodnego etanolu. Produkt wysuszony pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C waży 10,5 g (51%), a jego temperatura topnienia wynosi początkowo 206-210°C, a po rekrytalizacji z metanolu 214-216°C. Temperatura topnienia maleinianu po krystalizacji z etanolu wynosi 202-205°C.

Metoda b). 20 g (0,04 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i dodaje się 12 ml (0,12 ml) świeżo przedestylowanej piperydiny. Po ogrzaniu miesza-

niny reakcyjnej do temperatury 100°C, utrzymuje się ją w tej temperaturze w ciągu 10 godzin, a następnie odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Dalej postępuje się tak samo jak w metodzie a). Otrzymuje się identyczny produkt z wydajnością 41%.

Metoda c). 20 g (0,04 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się w 80 ml bezwodnego izopropanolu, a następnie dodaje się 12 ml (0,12 mola) świeżo przedestylowanej piperydiny. Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, chłodzi się ją i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Dalej postępuje się tak jak w metodzie a). Otrzymuje się identyczny produkt z wydajnością 40%.

Przykład V. Wodoronadchloran 3 β -acetoksy-6 ξ -morfolino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Do reakcji prowadzonej w sposób opisany w metodzie a) przykładu IV bierze się 20 g (0,047 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-mezyloksy- Δ^5 -androstenu i 20 ml (0,23 mola) świeżo przedestylowanej morfoliny. Otrzymuje się 11,80 g (49%) produktu o początkowej temperaturze topnienia 202-204°C, która po reakrytalizacji z mieszaniną metanolu i wody wynosi 207-208°C. Temperatura topnienia chlorowodoru krystalizowanego z etanolu wynosi 214-217°C.

Przykład VI. Wodoronadchloran 3 β -acetoksy-6 ξ -pirolidyno-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

5,00 g (0,01 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się na ciepło w 15 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu i 3 ml (0,04 mola) świeżo przedestylowanej pirolidiny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i utrzymuje w niej w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu roztwór powoli wylewa się do 250 ml wody z lodem przy ciągłym mieszanii, wytworzony osad odsącza się i rozpuszcza w 100 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemycwa się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego etanolu i otrzymany roztwór zobojętnia się etanolem zawierającym kwas nadchlorowy. Wytrącone kryształy odsącza się i przemycwa niewielką ilością bezwodnego etanolu. Po wysuszeniu w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 5,35 g produktu o temperaturze topnienia 226-228°C. Wydajność 44,5%. Po rekrytalizacji z metanolu temperatura topnienia wzrasta do 229-231°C. Po reakrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 244-247°C.

Przykład VII. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -N-metylopiperazyno-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Do reakcji prowadzonej dokładnie w sposób opisany w metodzie a) przykład IV bierze się 20 g (0,04 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 20 ml N-metylopiperazyny, a produkt wyodrębnia się w postaci chlorowodoru i otrzymuje się 9,00 g (48%) związku o temperaturze topnienia 213-215°C.

Przykład VIII. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -N-(2-hydroksyetylo)-piperazyno-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie VI, z tym, że jako związki wyjściowe stosuje się 5,00 g (0,01 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 5 ml (0,04 mola) N-(2-hydroksyetylo)-piperazyny. Produkt izoluje się w postaci chlorowodoru. Wydajność 2,1 g (42,5%) produktu o temperaturze topnienia 196-198°C. Po rekrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia wynosi 203-205°C.

Przykład IX. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -N-benzylpiperazyno-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie VI z tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 5,00 g (0,01 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 5,2 ml (0,03 mola) N-benzylpiperazyny. Produkt izoluje się w postaci chlorowodoru. Uzyskuje się 2,4 g produktu o temperaturze topnienia 222-224°C. Wydajność 44,5%. Po rekrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia wzrasta do 226-229°C.

Przykład X. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -III rz. butyloamino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

10 g (0,02 mola) 3 β -acetoksy-17-keto-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 22 ml (0,21 mola) świeżo przedestylowanej III rz. butyloaminy ogrzewa się w zamkniętej rurce do temperatury 150°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób opisany w przykładzie III z tą różnicą, że pozostałość otrzymaną po odparowaniu do sucha benzenu rozpuszcza się w bezwodnym eterze i otrzymuje się chlorowodorek dodając bezwodny eter nasycony suchym gazowym chlorowodorem. Otrzymuje się 3,9 g (45%) produktu o temperaturze topnienia 207-208°C, a po rekrytalizacji z bezwodnego etanolu 208-210°C.

Przykład XI. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -izopropylamino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie X, z tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 5,00 g (9,2 milimoli) 3 β -acetoksy-17-etylenodwuoksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 16 ml (184 milimole) izopropylaminy. Chlorowodorek produktu wytwarza się w bezwodnym etanolu, przy wartości pH 4 za pomocą etanolu nasyconego suchym gazowym chlorowodorem. Otrzymuje się 1,7 g produktu o temperaturze topnienia 200-202°C. Wydajności 43,5%. Po rekrytalizacji produktu z mieszaniny acetonu i heksanu temperatura topnienia wzrasta do 203-205°C.

Przykład XII. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -benzyloamino-17-etylenodioksy-5 β , 19-cykloandrostanu.

1,00 g (1,84 milimola) 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się w 3,00 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 1,00 ml (9,10 milimola) świeżo przedestylowanej benzyloaminy, a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 3,5 godzin. Po ochłodzeniu jednorodny roztwór wylewa się powoli, ciągle mieszając do 150 ml lodu z wodą. Osad utworzony po 15 minutach mieszania odsącza się, rozpuszcza w 60 ml benzenu i przemycza się wodą. Po wysuszeniu roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego etanolu, zobojętnia się etanolem nasyconym suchym, gazowym chlorowodorem i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze poniżej 50°C. Otrzymany lepki olej krystalizuje po roztarciu z małą ilością acetonu. Kryształy odsącza się, przemycza acetonem i suszy się pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 0,45 g (44%) produktu o temperaturze topnienia 234-236°C, a po rekrytalizacji z metanolu 239-241°C.

Przykład XIII. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-6 ξ -cyklopropylamino-5 β , 19-cykloandrostanu.

10 g (18,4 m mola) 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 6,4 ml (92,0 m mola) świeżo przedestylowanej cyklopropylaminy rozpuszcza się na ciepło w 50 ml N,N-dwumetyloacetamidu. Otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury 95°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu roztwór wylewa się powoli, stale mieszając do 1 litra lodu z wodą. Wytrącony

osad przesącza się szybko, przemycza wodą i rozpuszcza na sączku 150 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemycza się wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość podestylacyjną rozpuszcza się w 30 ml eteru i zobojętnia się eterem nasyconym suchym, gazowym chlorowodorem. Wytrącony osad odsącza się, przemycza eterem, a następnie eterem naftowym i suszy pod promiennikiem podczerwieni. Otrzymany w ten sposób surowy produkt o wadze 4,80 g zawieszają się w benzynie, odsącza, przemycza mieszaniną benzenu i eteru naftowego w stosunku 1:1 i suszy pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Produkt o wadze 3,80 g (44%) ma temperaturę topnienia 212-214°C, a po rekrytalizacji z izopropanolu 218-220°C.

Przykład XIV. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -cykloheksylamino-17-etylenodioksy-5 β , 19-cykloandrostanu.

1,00 g (1,84 milimola) 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-19-tosylo- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się na ciepło w 3,00 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 1,00 ml (8,74 milimola) świeżo przedestylowanej cykloheksylaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 2,5 godziny.

Następnie postępuje się w sposób podany w przykładzie XII. Otrzymuje się 0,50 g (50%) produktu o temperaturze topnienia 218-220°C, a po rekrytalizacji z mieszaniny acetonu i heksanu 224-227°C.

Przykład XV. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-17-keto-6 ξ -alliloamino-5 β , 19-cykloandrostanu.

5,44 g (0,01 mola) 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 3 ml (0,04 mola) świeżo przedestylowanej alliloaminy rozpuszcza się na ciepło w 20 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu. Temperaturę roztworu doprowadza się do 110°C i utrzymuje się na tym poziomie w ciągu 2,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje kroplami, energicznie mieszając, do 200 ml lodu z wodą. Wydzielony osad odsącza się szybko i rozpuszcza na sączku w benzynie. Roztwór benzenowy przemycza się wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w bezwodnym etanolu. Wartość pH roztworu doprowadza się do 4 roztworem etanolu nasyconym suchym, gazowym chlorowodorem i roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Pozostałość, lepki olej krystalizuje po roztarciu z eterem. Surowy produkt przesącza się, przemycza eterem i suszy się pod promiennikiem. Otrzymuje się 2,00 g (47,5%) produktu o temperaturze topnienia 208-211°C, a po rekrytalizacji z izopropanolu 215-216°C.

Przykład XVI. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -(2-metoksyetylo)-amino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XV, stosując jako związki wyjściowe 1,00 g (1,84 milimoli) 3 β -acetoksy-17-etylenodwuoksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu i 0,7 ml (6,60 milimoli) 2-metoksyetyloaminy. Otrzymuje się 0,43 g produktu o temperaturze topnienia 218-222°C. Po rekrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia produktu wzrasta do 226-227°C.

Przykład XVII. Chlorowodorek 3 β -acetoksy-6 ξ -[2'-hydroksyetylo]-amino-17-etylenodioksy-5 β , 19-cykloandrostanu.

1,00 g (1,84 m mola) 3 β -acetoksy-17-etylenodioksy-19-tosyloksy- Δ^5 -androstenu rozpuszcza się przez ogrzewanie w 5 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 0,5 ml (8,40 m mola) świeżo przedestylowanej 2-hydroksyetyloaminy. Mieszaninę

nę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu roztwór wylewa się powoli, ciągle mieszając do 50 ml 25% wodnego roztworu chlorku sodu i miesza się 15 minut. Otrzymany osad odsącza się i rozpuszcza w 30 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego etanolu i zobojętnia się etanolem nasyconym suchym, gazowym chlorowodorem. Objętny roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera się z acetonem. Otrzymane kryształy odsącza się, przemywa acetonem i suszy pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 0,35 g (40%) produktu o temperaturze topnienia 199-200°C a po rekrytalizacji z acetonu 203-206°C.

Przykład XVIII. Chlorowodorek 3 β -metoksy-6 ξ -amino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I, stosując 5,00 g (0,01 mola) 3 β -metoksy-17-etylenodwuoksy-19-mesyloksy- Δ^5 -androsteny i 20 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu zawierającego 25% wagowych amoniaku. Chlorowodorek tworzy się przy wartości pH = 4. Otrzymuje się 1,7 g produktu o temperaturze topnienia 162-165°C. Wydajność 48%. Po rekrytalizacji z izopropanolu temperatura topnienia wzrasta do 164-166°C.

Przykład XIX. Chlorowodorek 3 β -metoksy-17-keto-6 ξ -piperydino-5 β , 19-cykloandrostanu.

5 g (0,013 mola) 3 β -metoksy-17-keto-19-mesyloksy- Δ^5 -androsteny rozpuszcza się na ciepło w 15 ml bezwodnego N,N-dwumetyloacetamidu i 5,2 ml (0,052 mola) świeżo przedestylowanej piperydyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu roztwór wylewa się powoli ciągle mieszając do 500 ml lodu z wodą. Po 10-cio minutowym mieszanii wydzielony osad odsącza się i rozpuszcza w 100 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego etanolu i zobojętnia etanolem nasyconym suchym, gazowym chlorowodorem. Obojętny roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozciera się z benzenem. Zestawiony produkt przemywa się niewielką ilością benzenu, a następnie mieszaniną acetonu i eteru naftowego w stosunku 1:1, a następnie suszy się w eksykatorze próżniowym w temperaturze 60°C. Produkt waży 2,70 g (51%), jego temperatura topnienia wynosi 217-220°C, a po rekrytalizacji z izopropanolu 222-224°C.

Przykład XX. Chlorowodorek 3 β -metoksy-6 ξ -dwumetyloamino-17-keto-5 β , 19-cykloandrostanu.

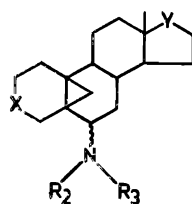
Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XIX, stosując jako związki wyjściowe 5,00 g (0,01 mola) 3 β -metoksy-17-keto-19-mesyloksy- Δ^5 -androsteny i 5,3 ml (0,05 mola) dwumetyloaminy. Otrzymuje się 2,8 g produktu o temperaturze topnienia 184-186°C. Wydajność 52,5%. Po rekrytalizacji z mieszaniną acetonu i heksanu temperatura topnienia produktu wzrasta do 186-188°C.

Przykład XXI. Chlorowodorek 3 β -metoksy-6 ξ -benzyloamino-17-etylenodwuoksy-5 β -19-cykloandrostanu.

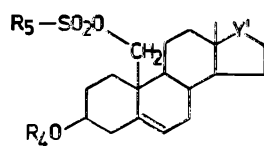
Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XIX, z tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 5,00 g (0,01 mola) 3 β -metoksy-17-etylenodwuoksy-19-mesyloksy- Δ^5 -androsteny i 5 ml (0,04 mola) benzyloaminy. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się 2,95 g (wydajność 54,6%) produktu o temperaturze topnienia 216-218°C. Po rekrytalizacji z etanolu temperatura topnienia wzrasta do 222-224°C.

Zastrzeżenie patentowe

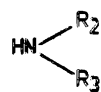
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6-amino-5 β , 19-cykloandrostanu o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze =CH(OR₁) w którym R₁ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę acylową o 2-5 atomach węgla, Y oznacza grupę o wzorze = CO lub grupę o wzorze 4, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1-5 atomów węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, albo grupę alicykliczną o 3-8 atomach węgla, grupę alilową lub grupę aryloalkilową zawierającą 7-10 atomów węgla, ewentualnie podstawioną w pierścieniu aromatycznym grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, a R₃ ma znaczenie podane wyżej dla R₂, przy czym jeżeli R₂ oznacza drugo- lub trzeciorzędową grupę alkilową lub grupę alicykliczną to R₃ oznacza tylko atom wodoru, a jeżeli R₂ oznacza grupę aryloalkilową, to R₃ oznacza tylko atom wodoru lub pierwszorzędową grupę alkilową, a ponadto R₂ i R₃ mogą wraz z atomem azotu tworzyć grupę piperidynową, piperydynową, morfolinową, piperazynową, N-alkilopiperazynową, N-oksyalkilopiperazynową lub N-aryloalkilopiperazynową i ich addycyjnych soli z kwasami, **znamienny tym**, że steroid o wzorze 2, w którym Y' oznacza grupę karbonylową lub etylenoketalową, R₄ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę acylową o 2-5 atomach węgla, a R₅ oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, fenyłową lub toliłową poddaje się reakcji z pierwszo- lub drugorzędową aminą o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a następnie ewentualnie przeprowadza się otrzymany związek o wzorze 1 w addycyjną sól z kwasem, poddając go reakcji z dopuszczalnym farmaceutycznie kwasem.



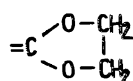
Wzrost 1



Wzrost 2



Wzrost 3



Wzrost 4