

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11)

184 516

A bejelentés napja: (22) 82. 03. 22.

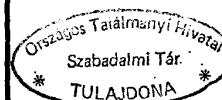
(21) 851/82

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
DE(32)
81. 03. 23.(31)
(P 31 11 951.4)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 02. 28.

Megjelent: (45) 87. 11. 10.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃C 07 J 53/00;
C 07 J 21/00

Feltaláló(k): (72)

dr. NICKISCH Klaus, dr. LAURENT Henry,
dr. WIECHERT Rudolf, dr. CASALS-STENZEL Jorge,
vegészek, Nyugat-Berlin, WB

Szabadalmaz: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB Bergkamen, DE

(54)

ELJÁRÁS 7 α -ALKOXIKARBONIL-15 β , 16 β -METILÉN-4-ANDROSZTÉN-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (X) általános képletű 7 α -alkoxikarbonil-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-származékok előállítására, a képletben

R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport,R² 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X (a) képletű csoport vagy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---}$ -COOK képletű csoport, és

Y karbonilcsoport,

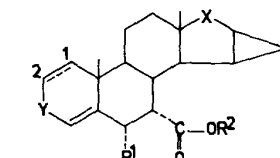
és a kötés az 1-es és 2-es szénatomok között egyszeres vagy kettőskötés, vagy

X egy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{OH}$ csoport, és

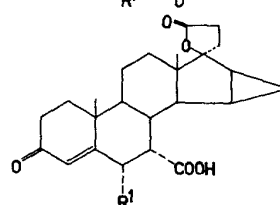
Y egy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} \text{H}$ csoport,

ha a kötés az 1-es és 2-es szénatom között egyszeres.

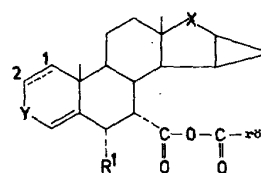
A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ jelentése a fenti, rövidszénláncú alkilészterré reagáltatunk, és kívánt esetben egy kinonnal Δ^1 -kettőskötést viszünk be és/vagy híg kálium-hidroxid-oldattal a lakton-gyűrűt a megfelelő propionsav-káliumsóvá nyitjuk vagy diizobutil-alumínium-hidriddel a 3-oxo-csoportot 3-hidroxi-csoporttá, majd a 21,17-spirolakton-gyűrűt nátrium-bór-hidriddel vagy lítium-alumínium-tri-(terc-butoxi)-hidriddel alifás alkoholban (I) általános képletű 17-(3-hidroxi-propil)-származékká redukáljuk.



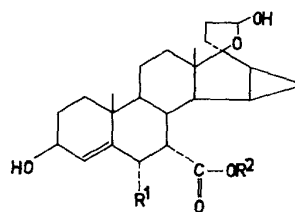
(I)



(II)



(III)



(IV)



(a)

A találmány 7a-alkoxikarbonil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az új 7a-alkoxikarbonil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

- R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport,
R² 1-4 szénatomos alkilcsoport,
X (a) képletű csoport vagy valamely

Y $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---COOK}$ képletű csoport, és karbonilcsoport, és az 1-es és 2-es szénatom között a kötés egyszeres vagy kettőskötés, vagy

X egy $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---CH}_2 \text{OH}$ csoport, és

Y egy $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{H}$ csoport, ha az 1-es és 2-es szénatom között a kötés egyszeres.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a vegyületek aldosteronantagonista típusú diuretikumok hatóanyagai lehetnek többek között, azaz megfordítják a deoxikortikoszteron nátrium- és káliumkiválasztó hatását. Ezek a hatóanyagok a Hollmann-féle kísérleti modellen végzett vizsgálatok során hatásukban meglepő módon felülmúlták az ismert szpironolakton hatását [G. Hollmann és mtsai., Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spirolactonen, Naunyn-Schmiedebergers Arch. Exp. Path. Pharmac. 247/1964/419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolactons, Diss. Med. Fak. FU Berlin 1966].

Az (I) általános képletű 7a-alkoxikarbonil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-származékokat, e képletben R¹, R², X és Y jelentése a fenti, a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ jelentése a fenti, rövidszénláncú alkil-észterre reagáltatunk, és kívánt esetben egy kinonnal Δ^1 -kettőskötést viszunk be és/vagy híg kálium-hidroxid-oldattal a lakton-gyűrűt a megfelelő propionsav-káliumsóvá nyitjuk vagy diizobutil-alumínium-hidriddel a 3-oxo-csoportot 3-hidroxi-csoporttá, majd a 21,17-spirolakton-gyűrűt nátrium-bór-hidriddel vagy litium-alumínium-tri-(terc-butoxi)-hidriddel alifás alkoholban (I) általános képletű 17-(3-hidroxi-propil)-származékká redukáljuk.

A (II) általános képletű 7a-karboxi-vegyületeket önmagában ismert módszerek szerint észterezzük, ennek során a karbonsavat diazoalkánokkal, például diazometánnal vagy diazoetánnal, alkalmas oldószerben, így dietiléterben, tetrahydrofuranban vagy dioxánban vagy ezeknek az oldószereknek az elegyében 0 °C és 25 °C, előnyösen 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, ezt követően a felesleges diazoalkánt valamely szerves sav, így ecetsav vagy borkősav hozzáadásával elbontjuk és az oldatból vákuumban eltávolítjuk az oldószert.

Az észterezést úgy is végezhetjük, hogy a szakterületen ismert módszerek szerint a (II) általános képletű karbonsavakat először klórhangyasav-alkilészterrel, például klórhangyasav-butil- vagy -izobutilészterrel, megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuranban vagy dioxánban, valamely alkalmas tercier amin jelenlétében, így például trietilamin alkalmazása mellett, amely HCl-megkötő anyagként szolgál, 0 °C és 20 °C, előnyösen 0 °C és 5 °C

közötti hőmérsékleten (III) általános képletű vegyes anhidriddel alakítjuk, amelyben R¹, X és Y jelentése a fenti.

Feldolgozás céljából a képződött tercier-amin-hidroklorid-csapadékot szűrőssel elkülönítjük, és a szűrletet az oldószertől mentesítjük, így a (III) általános képletnek megfelelő vegyes anhidridet kapjuk nyers közti terméként.

A (II) általános képletű vegyület kívánt észterének előállítására a (III) általános képletű vegyületet valamely R²-OH általános képletnek megfelelő alkoholban oldjuk (R² jelentése az előzőekben megadott), az oldatot 24-72 óra, előnyösen 48 óra hosszat forraljuk, utána az oldószert ledesztilláljuk és az (I) általános képletnek megfelelő 15 lő észter vegyületet elkülönítjük.

A Δ^1 -kettőskötés bevitelét önmagában ismert módszerekkel végezzük, a kettőskötést kémiai úton visszük be. Alkalmas kémiai dehidrogénező szerek lehetnek például a szeléndioxid, 2,3-diklór-5,6-diciano-benzokinon, 20 kloranil, talliumtriacetát vagy az olomtetracetát.

Az említett kettőskötés bevitelére az 1,2-dihidroszteroidot alkalmas oldószerben hosszabb ideig melegítjük a dehidrogénező szerrel. Alkalmas oldószerek például a dioxán, terc-butanol, tetrahydrofuran, toluol, benzol, 25 illetve ezeknek az oldószereknek az elegye.

A reakció több óra alatt játszódik le, ezért ajánlatos annak előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás úton követni. A reakcióelegyet feldolgozzuk, ha a kiindulási anyag átalakult.

A laktongyűrű felnyitását ugyancsak önmagában ismert módszerekkel végezzük. Ehhez a laktont hígított káliumhidroxid-oldattal melegítjük, amelynek során a 30 3-szubsztituált propionsav káliumsója képződik.

A reakció befejeződése után a reakcióelegyet szokásos módon feldolgozzuk. Erre alkalmas például a kicsapás, extrahálás, átkristályosítás és/vagy az oszlopkromatográfia.

Amennyiben a találmány szerinti eljárás folyamán a 3-oxo-csoport, valamint a lakton-gyűrű redukciója olyan (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására irányul, amelyekben R¹ és R² a fent megadott 40 jelentésű, míg

OH
45 X $\begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---CH}_2 \text{OH}$ képletű csoport, és

OH
Y $\begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{---} \text{H}$ képletű csoportot képvisel, és az 1-es és 2-es szénatom között a kötés egyszeres, akkor a redukciót előnyösen lépésenként hajtjuk végre, amelynek során az (I) általános képletnek megfelelő 3-oxo-spirolakton, amelyben R¹ és R² jelentése a fenti, X jelentése (a) csoport, Y pedig egy karbonilcsoport, a kötés az 1-es és 2-es szénatomok között egyszeres, valamely alkalmas oldószerben, így például vízmentes dietiléterben vagy tetrahydrofuranban, oldjuk és -50 °C-tól -70 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen -70 °C-on, valamely redukálószerrel, így például diizobutilalumínium-hidriddel, toluolban oldva, reagáltatjuk. A redukció befejeződése után, amelynek a végét vékonyrétegekromatográfián ellenőrizzük, az oldatot valamely szerves savval, 60 így telített citromsavoldattal elbontjuk. A redukciótérmet vízzel nem elegyedő oldószerekkel, így metilénkloriddal vagy kloroformmal, kirázzuk, az oldatot vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így a (IV) általá- 65

nos képletű vegyületet kapjuk nyers közti termékként, amelyben R^1 és R^2 jelentése az előzőekben megadott.

Ezt a terméket alkalmas oldószerben, így például izopropanolban oldjuk, az oldatot redukálószerrel, így például nátrium-bór-hidriddel vagy lítium-alumínium-tri-(terc-butoxi)-hidriddel abszolút tetrahidrofuranban több órán át forraljuk, a reakció befejeződése után az elegyet híg ásványi savval, így híg kénsavval vagy foszfor-savval kezeljük és a redukció termékét vízzel nem elegyedő oldószerrel extraháljuk.

A kiindulási vegyületek előállítás

A) 3-(7a-karboxi-17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlakton

1. 5,3 g 3-(17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4,6-androszta-dién-17a-il)propionsavlakton (amelyet a 2,652.761 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban leírt módon állítunk elő) feloldunk 100 ml abszolút tetrahidrofuranban és az oldathoz argongáz-légkörben 30 ml 2 mólos toluolos dietil-alumínium-cianid-oldatot adunk, az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, utána lehűtjük és 100 ml 1 n nátriumhidroxid-oldathoz adjuk. Az elegyet diklórmétánnal extraháljuk, 20 %-os kénsavoldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket kovasavgélen kromatografáljuk hexán-aceton-eleggyel és így 5 g 3-(7a-ciano-17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlaktont kapunk.

Op: 238 – 241 °C.

$n_D^{20} = 1,4680$. UV: $\epsilon_{235} = 14\,400$.

IR: 2250, 1770, 1680, 1640 cm^{-1} .

2. 5,0 g 3-(7a-ciano-17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlaktont feloldunk 300 ml abszolút tetrahidrofuranban és az oldatot -70°C -ra lehűtjük. Ehhez az oldathoz hozzácsépegtetünk 35 ml 1,2 mólos toluolos diizobutilalumíniumhidrid-oldatot és az egészet 3 óra hosszat keverjük -70°C -on, utána 200 ml telített citromsav-oldattal elbontjuk, diklórmétánnal extraháljuk, a kivonatot vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket kromatográfiásan kovasavgélen tisztítjuk diklórmétán-aceton-eleggyel. Ily módon 3,9 g 3β,5'-dihidroxi-15β, 16β-metilén-4-androsztén-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt kapunk.

Op: 226 – 228 °C.

IR: 3650, 3500, 2250, 1710 cm^{-1} .

3. 3,65 g 3β, 5'-dihidroxi-15β, 16β-metilén-4-androsztén-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt feloldunk 75 ml dimetilformamidban, majd 2,25 g imidazollal és 4,05 g terc-butil-dimetilszililkloriddal együtt keverünk szobahőmérsékleten, utána 1 liter jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, diklórmétánban felvesszük, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket kovasavgélen tisztítjuk hexán-etilacetát-eleggyel. Ily módon 4,4 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-15β, 16β-metilén-4-androsztén-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt kapunk.

IR: 2250 cm^{-1} .

4. 4,3 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-15β, 16β-metilén-4-(androsztén)-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt feloldunk 100 ml abszolút toluolban és -70°C -on 13 ml 1,3 mólos toluolos diizobutilalumíniumhidrid-oldatot adunk hozzá, majd az egészet ezen a hőmérsékleten keverjük három óra hosszat. Ezt követően az oldatot elbontjuk 50 ml telített citromsav-oldattal, a vizes fázist éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 3,5 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-15β, 16β-metilén-4-androsztén-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbaldehidet kapunk.

IR: 1725 cm^{-1} .

5. 1,1 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-15β, 16β-metilén-4-androsztén-[(17β-1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbaldehidet feloldunk 50 ml acetonban és 0°C -on hozzáadunk 2,7 ml Jones-oldatot, majd az elegyet egy óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyet 300 ml vízzel hígítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk, a vizes fázist diklórmétánnal mossuk, tömény, hideg kénsavval megsavanyítjuk, diklórmétánnal extraháljuk és vízzel semlegesre mossuk, majd nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 528 g 3β-(7a-karboxi-17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlaktont kapunk.

Op: 260 – 262 °C.

UV: $\epsilon_{238} = 16\,900$.

B) 3β-(7a-karboxi-17β-hidroxi-6a-metil-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlakton

1. 10 g 3-(17β-hidroxi-15β, 16β-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlakton (amelyet a 2,652.761 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban leírt módon állítunk elő) hozzáadunk 19 ml foszforoxiklorid, 300 ml kloroform, 10 g nátriumacetát és 300 ml metilál szuszpenziójához, majd az elegyet forrásig melegítjük. Ezután 2 óra alatt még 19 ml foszforoxikloridot csépegtetünk hozzá és az elegyet további 2 óra hosszat forraljuk. Az elegyet lehűtjük, telített nátriumkarbonát-oldatot csépegtetünk hozzá, a szerves fázist elkülönítjük és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen diklórmétán-aceton-eleggyel. Ily módon 7,2 g 3-(17β-hidroxi-6,6,15β, 16β-bisz-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlaktont kapunk.

Op: 170,5 – 172,5 °C.

UV: $\epsilon_{261} = 11\,300$.

2. 7 g 3-(17β-hidroxi-6,6, 15β, 16β-bisz-metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavlaktonhoz 250 ml etanolban hozzáadunk 3,5 g vízmentes nátriumacetátot és 500 mg 5 %-os – szénre felvitt – palládiumot. Az elegyet forraljuk 8 órán keresztül és adagonként hozzáadunk 1,4 ml ciklohexánt 40 ml etanolban oldva. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket ezt követően kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen diklórmétán-aceton-eleggyel. Ily módon 5,9 g 3-(17β-hidroxi-6-metil-15β, 16β-metilén-3-oxo-

4,6-androsztadién-17a-il)-propionsavilaktont kapunk.
Op: 228,5 – 231 °C.
UV: $\epsilon_{290} = 23\ 800$.

3. 6,8 g 3-(17 β -hidroxi-6-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4,6-androsztadién-17a-il)-propionsavilaktont 150 ml abszolút tetrahidrofuranban hozzáadunk 35 ml 2 mólos toluolos dietilaluminiumcianid-oldatot és az elegyet 1 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, utána pedig 100 ml 1 n nátriumhidroxid-oldatba vesszük. Diklórmétánnal való extrahálás után az extraktumot 20 %-os kénsavval és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 6,7 g 3-(7a-ciano-17 β -hidroxi-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont kapunk nyers közti terméként.
UV: $\epsilon_{236} = 200$.

4. 6,3 g 3-(7a-ciano-17 β -hidroxi-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont (nyerstermék) feloldunk 400 ml abszolút tetrahidrofuranban és az oldatot -70 °C-ra hűtjük. Az oldathoz hozzácsépegtetünk 42 ml 1,2 mólos diizobutilaluminiumhidridet toluolban és az elegyet 3 óra hosszat keverjük -70 °C-on, utána 200 ml citromsavval megbontjuk és diklórmétánnal extraháljuk, a kivonatot vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen diklórmétán-aceton-eleggyel. Ily módon 5,1 g 3 β ,5'-dihidroxi-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt kapunk.
IR: 3650, 3520, 2260, 1710 cm^{-1} .

5. 5 g 3 β ,5'-dihidroxi-6a-metil-16 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt feloldunk 100 ml abszolút dimetilformamidban, majd 3 g imidazollal és 5,5 g terc-butil-dimetil-szililkloriddal 3 óra hosszat szobahőmérsékleten együtt keverjük. Ezután az elegyet 1000 ml jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, diklórmétánban felvesszük, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 6,2 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt kapunk olaj alakjában.
IR: 2260 cm^{-1} .

6. 6,0 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbonitrilt feloldunk 150 ml abszolút toluolban és az oldathoz -70 °C-on hozzáadunk 25 ml 1,2 mólos toluolos diizobutilaluminiumhidrid-oldatot és az elegyet -20 °C-on 2 óra hosszat keverjük. Ezt követően 100 ml telített citromsavoldattal elbontjuk, a vizes fázist étérrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen hexán-etilacetát-eleggyel. Ily módon 4,9 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7a-karbaldehidet kapunk olaj alakjában.
IR: 1730 cm^{-1} .

7. 4,5 g 3,5'-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-per-

hidrofuran-7a-karbaldehidet 125 ml acetonban oldunk és 0 °C-on 10 ml Jones-oldatot adunk az oldathoz, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat. Ezt követően az oldatot 500 ml vízzel hígítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk, a vizes fázist diklórmétánnal mossuk és hideg tömény kénsavval megsavanyítjuk, diklórmétánnal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 2,45 g 3 β -(7a-karboxi-17 β -hidroxi-6a-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont kapunk.
UV: $\epsilon_{239} = 14\ 400$.

15 A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket a galénuszi gyógyszerkészítésnél ismert módszerekkel gyógyszerkészítményekké alakítjuk orális és parenterális alkalmazásra.

20 A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagok adagolása gyógyszerkészítmények alakjában embernél 10-200 mg hatóanyag/nap.

1. példa

25 308 mg 3 β -(7a-karboxi-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont feloldunk 10 ml tetrahidrofuranban és éteres diazometánoldatot adunk az oldathoz az oldat maradandó sárga színének eléréséig. A felesleges reagenst jégecettel elbontjuk és az elegyet vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket kovasavgélen diklórmétán-aceton-eleggyel kromatografáljuk. Ily módon 275 mg 3-(7a-metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont kapunk.
OP: 257,5–259 °C.
UV: $\epsilon_{243} = 16\ 400$.

2. példa

40 250 mg 3-(7a-metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont 100 ml dioxánban oldunk és 250 mg diklórdicianoninnal 4 óra hosszat együtt forraljuk az oldatot visszafolyatás közben, utána szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot kloroformban felvesszük, vízzel, 1 n nátriumhidroxidoldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket diklórmétán-aceton-eleggyel kromatografáljuk. Ily módon 172 mg 3-(7a-metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17a-il)-propionsavilaktont kapunk.
UV: $\epsilon_{241} = 15\ 900$.

55 3. példa

150 mg 3 β -(7a-karboxi-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17a-il)-propionsavilaktont feloldunk 3 ml abszolút tetrahidrofuranban, az oldathoz 0,1 ml trietilamint adunk és 0 °C-ra lehűtjük. Ezt követően 0,05 ml klórhangyasavbutilésztert csepegtetünk az oldathoz és 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük, majd a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot 65 etanolban oldjuk és az oldatot 48 órán át visszafolyatás

közben forraljuk, majd betöményítjük vákuumban és a maradékot preparatív rétegekromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 109 mg 3-(7 α -etoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont kapunk.
IR: 1770, 1725, 1675, 1620 cm⁻¹.

4. példa

150 mg 3 β -(7 α -karboxi-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont feloldunk 3 ml abszolút tetrahidrofuranban, az oldathoz 0,1 ml trietilamint adunk és 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz hozzá-csepegtetünk 0,05 ml klórhangyasavbutilésztert és az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat, utána a kivált csapadékot szűrőssel elkülönítjük és a szűr-letet vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot propanolban oldjuk és az oldatot 72 óra hosszat vissza-folyatás közben melegítjük, utána vákuumban betömé-nyítjük és a maradékot preparatív rétegekromatográfiás úton tisztítjuk. Ily módon 87 mg 3-(7 α -propiloxikarbo-nil-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont kapunk.

5. példa

205 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionlak-tont 2 ml metanolban szuszpendálunk és a szuszpenziót 28 mg káliumhidroxiddal 0,5 ml vízben 16 óra hosszat szo-bahőmérsékleten, 1 óra hosszat pedig 60 °C-on együtt keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A kapott ola-jat kevés etanolban éterrel kicsapjuk. Ily módon 123 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionsavkáliumsót ka-punk amorf anyagként.
IR(KBr): 3420, 1730, 1660, 1400 cm⁻¹.
UV(metanol): $\epsilon_{245} = 14\ 800$.

6. példa

a) 825 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont feloldunk 20 ml abszolút tetrahidrofuranban és az oldat-hoz -70 °C-on hozzáadunk 1,8 ml 1,2 mólos toluolos diizobutilalumíniumhidrid-oldatot és az elegyet ezen a hőmérsékleten hagyjuk 2 óra hosszat, utána 25 ml telí-tett citromsavoldattal elbontjuk, diklórmétánnal extra-háljuk, vízzel semlegesre mossuk a kivonatot és vákuum-ban betöményítjük. Ily módon 738 mg 3 β ,5'-dihidroxi-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhid-rofurán-7 α -karbonsavmetilésztert kapunk, amely nyersen tovább feldolgozható.
IR: 3580, 1730 cm⁻¹.

b) 730 mg 3 β ,5'-dihidroxi-15 β , 16 β -metilén-4-androsz-tén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7 α -karbonsavmetil-észtert feloldunk 10 ml izopropanol és 1 ml víz elegyében és az oldatot 150 mg nátriumbórhidriddel együtt forraljuk visszafolyatás közben együtt forraljuk. Ez-után 20 ml 0,1 n kénsavoldatot adunk a reakcióelegyhez, diklórmétánnal extraháljuk, a kivonatot semlegesre mos-suk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betö-ményítjük. A kapott nyers terméket oszlopkromatográ-fiásan kovasavigélén diklórmétán-aceton-eleggyel tisztí-
55 60 65

títjuk. Ily módon 662 mg 3 β ,17 β -dihidroxi-15 β , 16 β -metilén-17 α -(3-hidroxi-propil)-4-androsztén-7 α -karbon-savmetilésztert kapunk.
IR: 3600, 1730 cm⁻¹.

7. példa

1,2 g 3 β -(7 α -karboxi-17 β -hidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont 25 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz éteres di-azometánoldatot adunk maradandó sárga szín eléréséig. A felesleges reagenst jégcettel elbontjuk és az oldatot vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket ko-vasavigélén diklórmétán-aceton-eleggyel kromatografál-juk. Ily módon 952 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hid-roxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlak-tont kapunk.
UV: $\epsilon_{41} = 17\ 500$.

8. példa

750 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-lak-tont feloldunk 20 ml abszolút dioxánban és az olda-tot 750 mg diklórdicianokinonnal 4 óra hosszat visszafo-lyatás közben együtt forraljuk, utána szűrjük és vákuum-ban betöményítjük. A kapott nyers terméket diklórmé-tán-aceton-eleggyel kromatografáljuk. Ily módon 552 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionsavlak-tont kapunk.
UV: $\epsilon_{241} = 16\ 600$.

9. példa

a) 855 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidroxi-6 α -me-til-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propion-savlak-tont feloldunk 20 ml abszolút tetrahidrofuranban és -70 °C-on 1,8 ml 1,2 mólos toluolos diizobutilalu-míniumhidrid-oldatot adunk hozzá, az elegyet 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, utána a felesleges reagenst 25 ml telített citromsavoldattal megbontjuk, diklórmétánnal extraháljuk, vízzel utánamossuk semle-gesre, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban be-töményítjük. Ily módon 725 mg 3 β ,5'-dihidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7 α -karbonsavmetilésztert kapunk, amely nyersen tovább feldolgozható.
IR: 3550, 1730 cm⁻¹.

b) 725 mg 3 β ,5'-dihidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-[(17 β -1')-spiro-2']-perhidrofuran-7 α -kar-bonsavmetilésztert feloldunk 10 ml izopropanol és 1 ml víz elegyében és az oldatot 150 mg nátriumbórhidriddel 4 óra hosszat visszafolyatás közben együtt forraljuk. Ez-után 20 ml 0,1 n kénsavoldatot adunk a reakcióelegyhez, diklórmétánnal extraháljuk, a kivonatot vízzel semleges-re mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket oszlopkroma-tográfiásan kovasavigélén tisztítjuk. Ily módon 642 mg 3 β ,17 β -dihidroxi-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-17 α -(3-hidr-oxi-propil)-4-androsztén-7 α -karbonsavmetilésztert ka-punk klajszerű termékként.
IR(kloroform): 3450, 1730, 1660, 1610 cm⁻¹.

10. példa

425 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsavlakton 5 ml izopropanollal készített oldatához hozzáadunk 1 ml 1 n metanolos káliumhidroxidoldatot és az elegyet 30 percig visszafolyatás közben melegítjük. Lehűlés után 50 ml jéghideg éterbe öntjük a reakcióelegyet, a csapadékot leszívással elkülönítjük, éterrel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Ily módon 378 mg 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-káliumsót kapunk amorf anyagként. IR(KBr): 1730, 1660, 1580, 1400 cm⁻¹.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 7 α -alkoxikarbonil-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-származékok előállítására, a képletben

R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport,

R² 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X (a) képletű csoport vagy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---}$ -COOK képletű csoport, és

Y karbonilcsoport,

és a kötés az 1-es és 2-es szénatom között egyszeres vagy kettőskötés, vagy

X egy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{OH}$ csoport, és
Y egy $\text{---} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{---} \text{H}$ csoport,

ha a kötés az 1-es és 2-es szénatom között egyszeres, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ jelentése a fenti, rövidszénláncú alkilészterre reagáltatunk, és kívánt esetben egy kinonnal Δ^1 kettőskötést viszünk be és/vagy híg kálium-hidroxid-oldattal a lakton-gyűrűt a megfelelő propionsav-káliumsóvá nyitjuk vagy diizobutil-alumínium-hidriddel a 3-oxo-csoportot 3-hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

lános képletű 17-(3-hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3 β -(7 α -karboxi-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionsav-laktont előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

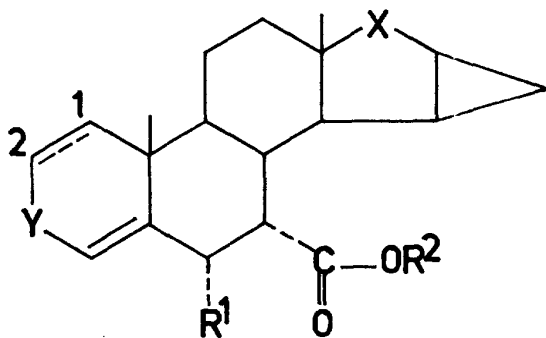
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionsav-káliumsó előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 β -il)-propionsav-laktont híg kálium-hidroxid-oldattal kezeljük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3 β -(7 α -karboxi-17 β -hidrox-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

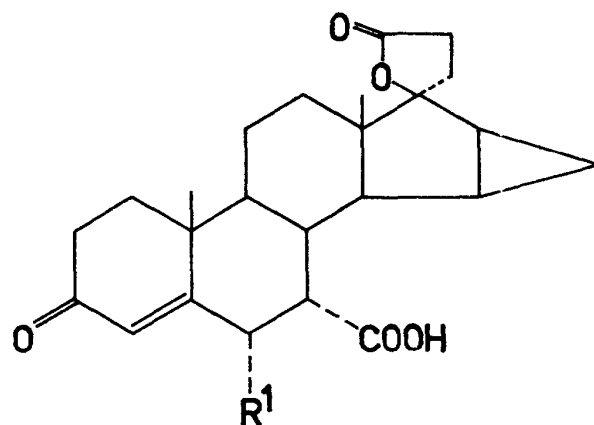
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-1,4-androsztadién-17 α -il)-propionsav-laktont előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3-(7 α -metoxikarbonil-17 β -hidrox-6 α -metil-15 β , 16 β -metilén-3-oxo-4-androsztén-17 α -il)-propionsav-laktont használunk.

7. Eljárás diuretikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 7 α -alkoxikarbonil-15 β , 16 β -metilén-4-androsztén-származék-hatóanyagból – a képletben R¹, R², X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszerek készítésénél szokásosan alkalmazott vivőanyagokkal és segédanyagokkal gyógyszerkészítményeket készítünk.

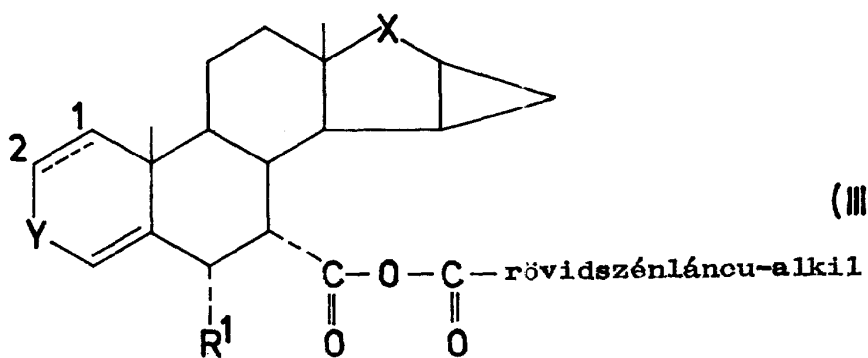
1 db ábra



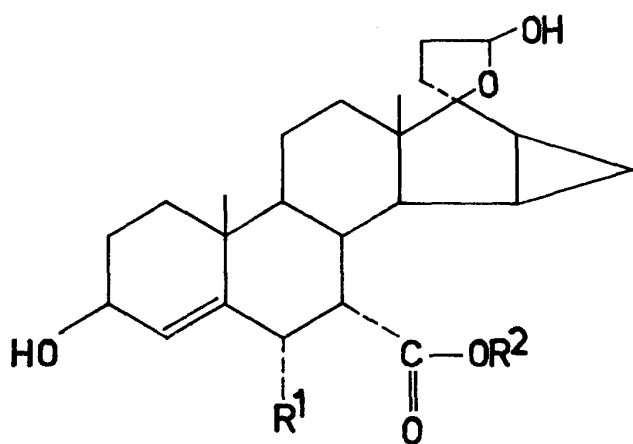
(I)



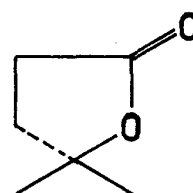
(II)



(III)



(IV)



(a)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

87-040 EVISZ Sokszorosító üzem, Budapest VIII., Szörény u. 5-7.
Felelős vezető: Szeli Árpád