



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216823  
(B2)

(22) Přihlášeno 19. 02. 80  
(21) [PV 1132-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10. 01. 80  
(172/80) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 26. 02. 82

(45) Vydáno 15. 01. 85

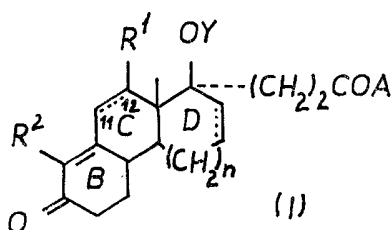
(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 J 61/00  
(C 07 J 61/00,  
63/00)  
A 61 K 31/585

(72) Autor vynálezu FÜRST ANDOR, BASILEJ, KELLER PETER, REINACH, MÜLLER MARCEL, FRENKENDORF (Švýcarsko)  
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (Švýcarsko)

## (54) Způsob výroby deA-steroidů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových deA-steroidů obecného vzorce I



v němž

R<sup>1</sup> znamená vodík nebo acylthioskupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

Y znamená vodík,

A znamená hydroxyskupinu, nebo

Y a A znamenají společně vazbu O—C,

n znamená číslo 0 nebo 1 a

tečkované vyznačené vazby v krhu jsou fakultativní, přičemž R<sup>1</sup> znamená vodík, když A znamená hydroxyskupinu, nebo když je přítomna také dvojná vazba v poloze 11(12), jakož i solí takových sloučenin, ve kterých A znamená hydroxyskupinu.

Výraz „acyl“ se vztahuje na zbytek nasycené nebo nenasyčené alifatické karboxylo-

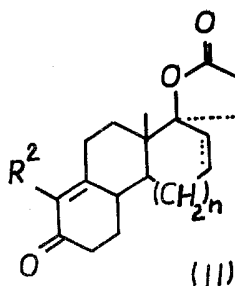
2

vé kyseliny, cykloalifatické, aralifatické nebo aromatické karboxylové kyseliny výhodně až s 15 atomy uhlíku. Příklady takových kyselin jsou mravenčí kyselina, octová kyselina, pivalová kyselina, propionová kyselina, máselná kyselina, kapronová kyselina, enanthová kyselina, undecylenová kyselina, olejová kyselina, cyklohexylpropionová kyselina, cyklopentylpropionová kyselina, fenylacetic kyselina a benzoová kyselina. Zvláště výhodnými acylovými skupinami jsou alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména acetylová skupina.

Výraz „alkyl“ zahrnuje přímé nebo rozvětvené alifatické nebo cykloalifatické uhlovodíkové zbytky, výhodně až s 8 atomy uhlíku. Jako příklady takovýchto zbytků lze uvést methyl, ethyl, propyl, butyl, cyklopentyl, cyklohexyl. Nižší alkylové skupiny obsahují výhodně až 5 atomů uhlíku.

Jako soli přicházejí v úvahu zejména soli s alkalickými kovy, například soli sodné a draselné, jakož i soli amonné, dále soli s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté. Výhodné jsou soli draselné.

DeA-steroidy obecného vzorce I se mohou podle vynálezu získat tím, že se dehydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



v němž

$R^2$ ,  $n$  a tečkováná vazba mají shora uvedené významy, načež se popřípadě otevře v reakčním produktu laktonový kruh nebo se na reakční produkt působí sloučeninou obecného vzorce  $R^1SH$ , v němž  $R^1$  má shora uvedený význam, a získaná sloučenina se popřípadě převede na sůl.

Zavedení substituentů  $R^1$  se může provádět o sobě známým způsobem působením thiokarboxylové kyseliny, například thiooctové kyseliny. Tato reakce se může provádět v inertním rozpouštědle, jako v etheru, například v dioxanu nebo tetrahydrofuranu, nebo v alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, nebo v chlorovaném uhlovodíku, jako chloroformu. Reakční činidlo, tj. thiokarboxylová kyselina, se používá účelně v nadbytku a může sloužit jako rozpouštědlo.

Rozštěpení laktonového kruhu se provádí o sobě známým způsobem, například působením báze, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, v rozpouštědle, například v případně vodném alkoholu, jako (vodném) methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu, při teplotě v rozmezí asi  $0^\circ\text{C}$  až teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem, účelně asi při  $50^\circ\text{C}$ . Takto získané soli, které odpovídají použité bázi, se mohou převést na volné kyseliny okyselením, například pomocí chlorovodíkové kyseliny. Získané kyseliny se mohou reakcí s vhodnými bázemi převádět na soli.

Dvojná vazba v poloze 11(12) se může zavést o sobě známým způsobem do odpovídajících výchozích látek nasycených v poloze 11(12) vzorce II s nasyceným kruhem C, působením dehydrogenačních činidel, jako chloranilu.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli se mohou používat jako léčiva. Tyto sloučeniny jsou kromě jiného účinné diuretický a jsou vhodné k tomu, aby blokovaly účinek aldosteronu nebo desoxykortikosteron-acetátu a mohou se používat například jako diuretika šetřící draslík nebo k odstraňování edémů.

Účinek antagonistický účinku aldosteronu se zjišťuje pomocí dále popsaného testu:

Samičím exemplářům Holtzmanových krys (hmotnost 150 až 180 g) se 70 až 74 hodin před pokusem oboustranně vyoperují nad-

ledvinky. Po této operaci dostávají zvířata 0,9% roztok chloridu sodného jako pitnou vodu a na trhu obvyklé suché krmivo; 16 až 17 hodin před pokusem se příjem krmi-va zastaví, zatímco roztok kuchyňské soli zůstává nadále k dispozici podle libosti. Sodík a draslík v moči se určují plamenovým fotometrem. Testované látky se rozpustí v 0,3% roztoku chloridu sodného a pomocí žaludeční sondy se aplikují v množství 30 ml/kg. Každý pokus se provádí současně s kontrolní skupinou, která byla ošetřena stejným způsobem, avšak místo testovaných látek dostává stejný objem čistého roztoku chloridu sodného; po 30 min se subkutánní injekcí podává aldosteron; 120 minut po aplikaci testovaných látek se močové měchýře zvířat vyprázdní lehkým suprapubic-kým stlačením. Potom se zvířata umístí do klecí pro sledování metabolismu, aniž by jim byla podávána voda či krmivo. Moč se sbírá třikrát za hodinu a močové měchýře zvířat se nakonec vyprázdní stlačením. Moč získaná spontánně spolu se zbytkem moči se shromáždí. Výsledky testu jsou uvedeny dále v tabulce (objem moči V,  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  v % kontrolní skupiny):

| látka | dávka<br>(mg/kg) | V   | $\text{Na}^+$ | $\text{K}^+$ |
|-------|------------------|-----|---------------|--------------|
| H     | 0,1              | 135 | 213           | 76           |

H = 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolakton

Sloučeniny vzorce I a jejich soli se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny nebo jejich soli ve směsi s organickou nebo anorganickou inertní nosnou látkou vhodnou pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská guma, laktóza, škroby, hořečnatá sůl stearové kyseliny, mas-tek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelina atd. Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat v pevné formě, například jako tablety, dražé, čípky, kapsle, nebo v kapalně formě, například jako roztoky, suspenze nebo emulze. Tyto přípravky se popřípadě sterilují, nebo popřípadě obsahují pomocné látky, jako látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pu-fry. Tyto přípravky mohou obsahovat ještě další terapeuticky cenné látky.

Výroba léčiv se provádí o sobě známým způsobem tím, že se sloučenina vzorce I popřípadě její sůl smísí s netoxickou, inertní, v takovýchto přípravcích obvyklou pevnou a/nebo kapalnou nosnou látkou, vhodnou pro terapeutickou aplikaci, jako jsou například látky uvedené shora, a popřípadě se převede na žádanou formu. Jako dávkovací jednotka k aplikaci dospělým pacien-

tům přichází v úvahu asi 0,1 až 10 mg/kg na 1 den.

Vynález blíže ilustrují, avšak nikterak neomezují příklady provedení.

#### Příklad 1

2,6 g 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregn-9-en-21,-17-karbolaktonu se rozpustí v 39 ml terc.-butanolu a roztok se vaří spolu s 2,6 g chloranilu po dobu 5 hodin v atmosféře argonu pod zpětným chladičem. Ochlazený reakční produkt se vylíje na ledovou vodu a extrahuje se etherem. Organické fáze se dvakrát promyjí 0,1 N roztokem hydroxidu sodného a potom roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Takto získaný surový produkt se chromatografuje na 100násobném množství silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) jako elučního činidla. Surový produkt krystaluje ze směsi acetonu a isopropyletheru. Takto se získá 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolakton, teplota tání 122 až 123° Celsia,

$[\alpha]_D^{25} = -211^\circ$  (dioxan,  $c = 0,2$ ),  
UV spektrum  $\lambda = 289$  nm,  
 $\epsilon = 26\,200$ .

Analogickým způsobem se z 5-oxo-1,2,3,4,-19-pentanor-17 $\alpha$ -pregn-9-en-21,17-karbolaktonu získá 5-oxo-1,2,3,4,19-pentanor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolakton. Teplota tání 153 až 154 °C (ze směsi methylenchloridu a etheru),

UV spektrum  $\lambda_{\max} = 180$  nm,  
 $\epsilon = 2700$ ,  
 $[\alpha]_D = -234^\circ$  (dioxan, 0,5 %).

#### Příklad 2

2 g 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolaktonu se rozpustí ve 40 ml isopropylalkoholu a přidá se 3,42 ml roztoku hydroxidu draselného (2 N) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny pod atmosférou argonu. Potom se roztok za několikanásobného přídavku isopropylalkoholu zahustí (za účelem azeotropního odstranění vody) a za silného míchání se přidá 6násobné množství acetonu, načež se vyloučí draselná sůl. Po ochlazení přes noc na +5 °C se produkt odfiltruje a ihned se vysuší ve vysokém vakuu při 80 °C. Tak se získá 1,83 g kalium-17-hydroxy-5-oxo-17-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21-karboxylátu, který jhne při 169 °C (poté se tvoří pěna),

$[\alpha]_D = -113,4$  (ethylalkohol, 0,5),  
UV spektrum  $\lambda = 292$  nm,  
 $\epsilon = 24\,950$ .

Analogickým způsobem se vyrobí natrium-17-hydroxy-5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21-karboxylát,

$[\alpha]_D = -118^\circ$  (ethylalkohol 0,5 %),  
UV spektrum  $\lambda = 293$  nm,  
 $\epsilon = 22\,600$ .

#### Příklad 3

433 mg 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolaktonu se rozpustí v 8,7 mililitrech isopropylalkoholu a 8,7 ml vody. K roztoku se přidá 56,4 mg hydroxidu vápenatého. Směs se míchá v atmosféře argonu po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C a potom se reakční roztok zahustí za několikanásobného přídavku isopropylalkoholu. Po přidání ethylacetátu se surový produkt odfiltruje a vysuší se. Získá se 386 mg kalium-17-hydroxy-5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21-karboxylátu, teplota tání 201 až 204 °C (ze směsi isopropylalkoholu a ethylacetátu).

#### Příklad 4

610 mg 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolaktonu se vaří v 5 ml thiooctové kyseliny po dobu 5 hodin pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu. Za účelem zpracování se reakční roztok vylíje na směs ledu a vody a provede se extrakce etherem. Organické fáze se promyjí nejdříve 1 N roztokem hydroxidu draselného, potom vodou až do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým a po odpaření se surový produkt chromatografuje na 150 g silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla. Nejdříve eluovaná frakce sestává z nezreagovaného eduktu. Ze druhé frakce se dvojnásobnou krystalizací ze směsi acetonu a isopropylalkoholu získá 36 mg čistého 12 $\beta$ -(acetylthio)-5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregn-9-en-21,17-karbolaktonu o teplotě tání 195 až 198 °C,  $[\alpha]_D = -45^\circ$  (dioxan).

#### Příklad A

Tableta určená k orální aplikaci může mít toto složení:

|                                                                  |        |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| účinná látka, například                                          |        |
| 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolakton | 25 mg  |
| kukuřičný škrob                                                  | 100 mg |
| laktóza                                                          | 50 mg  |
| polyvinylpyrrolidon                                              | 15 mg  |
| hořečnatá sůl stearové kyseliny                                  | 2 mg   |

#### Příklad B

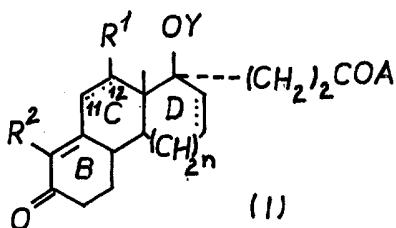
Kapsle určená k orální aplikaci může mít toto složení:

|                                                                  |        |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| účinná látka, například                                          |        |
| 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolakton | 25 mg  |
| kukuřičný škrob                                                  | 125 mg |
| laktóza                                                          | 125 mg |

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby deA-steroidů obecného vzorce I

tím, že se dehydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



v němž

R<sup>1</sup> znamená vodík nebo acylthioskupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

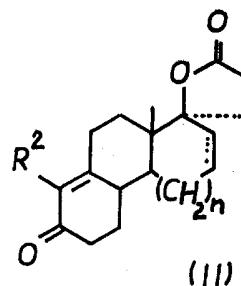
Y znamená vodík,

A znamená hydroxyskupinu, nebo

Y a A znamenají společně vazbu O—C,

n znamená číslo 0 nebo 1 a

tečkovaně vyznačené vazby v kruhu jsou fakultativní, přičemž R<sup>1</sup> znamená vodík, když A znamená hydroxyskupinu, nebo když je přítomna dvojná vazba v poloze 11(12), jakož i soli takových sloučenin, ve kterých A znamená hydroxyskupinu, vyznačující se



v němž

R<sup>2</sup>, n a tečkovaná vazba mají shora uvedené významy, načež se popřípadě otevře v reakčním produktu laktonový kruh nebo se na reakční produkt působí sloučeninou obecného vzorce R<sup>1</sup>SH, v němž R<sup>1</sup> má shora uvedený význam, a získaná sloučenina se popřípadě převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregna-9,11-dien-21,17-karbolaktonu, vyznačující se tím, že se 5-oxo-A-tetranor-17 $\alpha$ -pregn-9-en-21,17-karbolakton dehydrogenuje.