



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 23. 10. 80 (P. 227468)

Pierwszeństwo: 26. 10. 79 Republika  
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 10. 07. 81

Opis patentowy opublikowano: 15. 07. 1985

Int. Cl.<sup>8</sup>  
C07J 1/00

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen  
(Republika Federalna Niemiec) i Berlin  
Zachodni

## Sposób wytwarzania nowych 17- $\alpha$ -alkilosteroidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 17 $\alpha$ -alkilosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, rodnik acylowy, ewentualnie atomem tlenu przedzieloną grupę alkilową, grupę cyklopentylową lub grupę tetrahydropiranylową, R<sub>2</sub> oznacza grupę alkilową o 2–6 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub ugrupowanie H(OR<sub>3</sub>), przy czym R<sub>3</sub> stanowi atom wodoru, rodnik acylowy, ewentualnie atomem tlenu przedzieloną grupę alkilową, grupę cyklopentylową lub grupę tetrahydropiranylową.

Związek o ogólnym wzorze 1, w którym jednak oba rodniki R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, a X oznacza atom tlenu, nosi nazwę handlową Mesterolol i jest silnym, doustnie działającym androgenem. Mesterolol (czyli 1 $\alpha$ -metyloandrostanol-17 $\beta$ -on-3) jest opisany np. w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec DE-PS nr 1152100 i w Arzneimittel-Forsch. 16,4: 455–466 (1966) w japońskim opisie patentowym nr 8347(66) omówionym w C.A. 65, 1966, 10641, w Collect. of Czechoslow. Chem. Comm. 29, 1964, strona 3089 i następne oraz 30, 1965, strona 3468 i następne, a nadto we francuskim opisie patentowym nr 1382468, stwierdzono nieoczekiwanie, że wywodzące się z androgenowo działającego Mesterolonu'u nowe 17 $\alpha$ -alkilosteroidy o ogólnym wzorze 1 wykazują w przypadku miejscowego zastosowania właściwości antyandrogenowe. 17 $\alpha$ -alkilosteroidy o ogólnym wzorze 1 działają przeciw androgenowi obecnemu lub doprowadzonemu. I tak za

2

5 pomocą związków o ogólnym wzorze 1 powstrzymuje się stymulowany propionianem testosteronu wzrost narządów bocznych i łojowych gruczołów uszu u wykastrowanych męskich osobników chomika, podczas gdy inne androgenowo zależne narządy, takie jak gruczoł krokowy i pęcherzyki nasienne, nie ulegają jakimś znaczącym wpływom związków o wzorze 1.

10 Miejscowe działanie androgenowe określano w sposób omówiony niżej.

15 Płodne, męskie osobniki chomika o ciężarze około 80 g każdy kastruje się, i codziennie zadaje się podskórnie 0,1 mg propionianu testosteronu. Prawe ucho i prawe narządy boczne codziennie traktuje się dwukrotnie porcją 0,01 ml 3% roztworu testowanego androgeny w rozpuszczalniku organicznym, ko-  
20 rzystnie acetonie, w okresie 3 tygodni. W 22 dniu zwierzęta uśmierca się eterem, gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne i narządy boczne wypréparowuje się i waży, uszy poddaje się dalszej obróbce histologicznej, a powierzchnię gruczołów łojowych mierzy się w przypadku uszu dalszych leczonych zwierząt mierzy się wbudowanie znaczonej węglem <sup>14</sup>C gli-  
25 kozy w tłuszcz gruczołów łojowych.

30 Okazuje się, że skupienie gruczołów łojowych jako narządów bocznych i dające się łatwo odgraniczyć i łatwo planimetrycznie ujmować gruczoły łojowe na brzusznej stronie małżowiny usznej chomika są w swej wielkości zależne od androgeny. Jako parametr dla zależności gruczołów łojowych mie-

rzy się wbudowanie znaczonych węglem  $^{14}\text{C}$  etapów wstępnych reakcji syntezy lipidów.

Porównując powierzchnię gruczołów łojowych, ciężar narządów bocznych i powstawanie tłuszczów estrony każdorazowo traktowanej antyandrogenem ze sprawdzianem traktowanym rozpuszczalnikiem otrzymuje się miarę miejscowego efektu antyandrogeny.

W celu zastosowania miejscowego można  $17\alpha$ -alkilosteroidy o ogólnym wzorze 1 ze zwykłymi substancjami nośnikami przetwarzać do postaci rozтворów, zawiesin, żeli, maści, kremów, pudrów lub innych preparatów. Odpowiednimi substancjami nośnikowymi są np. woda, etanol, propanol, gliceryna, metyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, karboksypolimetylen, itd. Anty androgen stosuje się korzystnie w stężeniu 0,05—5,0% wagowych, licząc na całkowity ciężar preparatu. Preparaty te można

W dalszej próbie mierzono wytwarzanie łoju gruczołów łojowych jak wyżej traktowanych uszu chomika przez wbudowanie ( $^{14}\text{C}$ ) octanu sodowego w tłuszcz tkanki gruczołów łojowych in vitro i następne określenie radioaktywności w ekstrakcie tłuszczowym. Z radioaktywności poszczególnych próbek obliczono wartość średnią i odchyłki standardowe. Procentowe zahamowanie powstawania tłuszczu w leczonych prawych uszach obliczono w porównaniu z grupą sprawdzianową, to znaczy z grupą, w której prawe uszy traktowano rozpuszczalnikiem. Wyniki tej próby, zestawiono w podanej niżej tabelicy 2, wskazują na wyraźną i od dawki zależną redukcję powstawania tłuszczów na leczonych uszach.

Steroidy o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane przy omawia-

Tabela 1

	Pęcherzyki nasienne mg	Gruczoł krokowy mg	Narządy boczne mg		Powierzchnia mm <sup>2</sup>	
			prawe	lewe	prawa	lewa
A	1101±34,58	355±21,91	35±1,92	67±3,64	0,0634± 0,0054	0,1516± 0,021
Sprawdzian	1106±46,52	404±23,82	70±3,53	72±3,67	0,2309± 0,026	0,2428± 0,023

stosować do miejscowego leczenia takich schorzeń, jak trądzik, łojotok, wyłysienie i nieprawidłowe owłosienie.

Ujawniła się wyraźna redukcja ciężaru leczonego prawego narządu boczego i redukcja powierzchni (arealu) gruczołów łojowych leczonego prawego ucha. W przypadku miejscowego stosowania związku A ciężar pęcherzyków nasiennych prawie wcale nie ulega żadnym wpływom, zaś ciężar gruczołu krokowego ulega tylko bardzo nieznacznej zmianie.

W próbie w ciągu 21 dni dwukrotnie dziennie nanoszono porcję 0,01 ml 3% etanolowego roztworu  $17\beta$ -hydroksy- $1\alpha$ -metylo- $17\alpha$ -n-propylo- $5\alpha$ -androstano-3 (związek oznaczony w tablicach literą A) na prawy narząd i prawe ucho wykastrowanych syryjskich chomików złotych. Te chomiki poza tym codziennie traktowano podskórnie dawką 0,1 mg propionianu testosteronu w mieszaninie benzoesan benzyłowy/olej rącznikowy o stosunku 1:100. W 22-im dniu zwierzęta uśmiercono, wypreparowano pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i narządy boczne i zważono, a powierzchnię łojowych gruczołów uszu, poddanych dalszej obróbce histologicznej, zmierzono. W każdej próbie badano grupę 10 zwierząt. Wyniki zestawiono w podanej niżej tabelicy 1.

Tabela 2

A	Redukcja powstawania tłuszczów
3%	43,8 ± 7,0%
1%	51,9 ± 7,6%
0,3%	26,25±21,0%
0,1%	33,6 ±14,0%

niem tych nowych związków, zawierają w położeniu- $17\alpha$  grupę alkilową  $R_2$ . Pod określeniem grupa alkilowa  $R_2$  należy rozumieć zawierającą 2—6 atomów węgla, korzystnie prostolącuchową, grupę alkilową. Odpowiednimi grupami alkilowymi są np. grupa etylowa, propylowa, butylowa, pentylowa i heksylowa, a także grupy rozgałęzione, takie jak grupa izobutylowa i izobutenylowa.

W położeniu- $17\beta$  i ewentualnie też w położeniu- $3\beta$  lub- $3\alpha$  zawierają steroidy o ogólnym wzorze 1 wolną lub zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową ( $OR_1$  lub  $OR_3$ ).

Estry  $OR_1$  i  $OR_3$  wywodzą się z kwasów znanych w chemii steroidów. Przykładowo należy tu wspomnieć organiczne kwasy karboksylowe i sulfonowe o 1—17 atomach węgla, korzystnie stosuje się organiczne kwasy karboksylowe o 1—7 atomach węgla. Przykładami rodnika acylowego  $R_1$  i  $R_3$  są rodnik formyłowy, acetyłowy, propionylowy, butyryłowy, izobutyryłowy, kaproilowy, enantoilowy, chloroacetyłowy, trójfluoroacetyłowy, glikolilowy, sukcyńlowy, glutaryłowy, adypilowy, dwumetyloaminopropionylowy, benzoilowy, nikotynoilowy, izonikotynoilowy, itd.

Etery  $OR_1$  i  $OR_3$  zawierają grupę alkilową, cyklopentylową lub tetrahydropiranyłową. Grupy alkilowe  $R_1$  i  $R_3$  powinny korzystnie zawierać 1—5 atomów węgla i ewentualnie być przedzielone atomem tlenu. Przykładami ewentualnie przedzielonych atomem tlenu grup alkilowych  $R_1$  i  $R_3$  są grupa metylowa, etylowa, metoksymetylowa, metoksyetylowa, etoksyetylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, itd.

Sposób wytwarzania nowych  $17\alpha$ -alkilosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole

mają znaczenie podane przy omawianiu tych nowych związków, polega według wynalazku na tym, że 17-ketosteroid o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza dającą się kwasowo hydrolizować, zabezpieczoną grupę 3-keto, poddaje się reakcji ze związkiem metaloorganicznym, oddającym rodnik  $R_2$  i odszczepia się grupę zabezpieczającą w położeniu-3, a w zależności od ostatecznie żądanych znaczeń  $R_1$  i X w produkcie końcowym, po odszczepieniu zabezpieczających grup grupę 17-hydroksylową ewentualnie estryfikuje lub eteryfikuje się.

W reakcji grupy 17-keto ze związkiem metaloorganicznym, oddającym rodnik  $R_2$ , musi być zabezpieczona grupa keto w położeniu-3. Grupa zabezpieczająca Y w związkach o ogólnym wzorze 2 powinna dawać się odszczepiać na drodze hydrolizy kwasowej. Według korzystnej postaci wykonania grupę keto w położeniu-3 zabezpiecza się przez utworzenie ketalu. Grupa ketalowa Y wywodzi się zazwyczaj z alkoholi i tioalkoholi stosowanych do zabezpieczania wolnych grup keto, a przykładowo należy tu wspomnieć; glikol etylenowy, 2,2-dwumetylopropanodiol-1,3 i etanoditiol-1,2. Grupa 3-keto może jednak być też zabezpieczona przez utworzenie eteru enolu, estru enolu lub enaminy.

Reakcja 17-ketozwiązku o ogólnym wzorze 2 następuje według znanych metod za pomocą związku metaloorganicznego ( $R_2$ -metal), zwłaszcza za pomocą  $R_2$ -litu, takiego jak n-butylohit. Związek metaloorganiczny można też wytwarzać w roztworze reakcyjnym z chlorowcoalkanu i metalu alkalicznego, takiego jak 1-bromopentan lub 1-bromoheksan i lit. Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter, tetrahydrofuran, heksan, itd., w temperaturze 0—50°C, korzystnie w temperaturze pokojowej.

Odszczepienie grupy Y zabezpieczającej grupę 3-keto, które przed ewentualnie możliwą estryfikacją lub eteryfikacją grupy 17-hydroksylowej może następować, prowadzi się znanymi dla fachowca metodami hydrolizy kwasowej. Do odszczepienia grup zabezpieczających wchodzi w rachubę kwasy nieorganiczne, takie jak kwas nadchlorowy, siarkowy, solny lub kwasy organiczne, takie jak kwas szczawiowy. Rozszczepianie prowadzi się korzystnie w roztworze alkoholowym lub w innych polarnych rozpuszczalnikach, takich jak aceton, w temperaturze około 20—100°C.

Dla ewentualnie następującej estryfikacji trzeciorzędowych grup 17-hydroksylowych wchodzi w rachubę sposoby zazwyczaj w chemii steroidów stosowane do estryfikacji trzeciorzędowych alkoholi steroidowych. Przykładowo należy tu wspomnieć reakcję z kwasami lub bezwodnikami kwasowymi w obecności mocnych kwasów, takich jak kwas trójfluoroocetowy lub p-toluenosulfonowy, w temperaturze około 10—50°C, albo reakcję z bezwodnikiem kwasowym w obecności trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna lub kolidyna, w temperaturze około 20—200°C. Jeśli pirydynę i 4-(dwumetyloamino)-pirydynę jako trzeciorzędowe aminy stosuje się wspólnie, to estryfikację trzeciorzędowej grupy 17-hydroksylowej można też prowadzić w temperaturze pokojowej.

Do eteryfikacji grupy 17-hydroksylowej służą

związki alkilujące, takie jak halogenki alkilu. Eteryfikacja ta następuje na znanej drodze w obecności mocnej zasady, takiej jak ług sodowy, w środowisku polarnego rozpuszczalnika, takiego jak sześciometylotrójamid kwasu fosforowego, w temperaturze 0—50°C, albo w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorok sodowy, w środowisku eteru, takiego jak czterowodorofuran, w temperaturze 30—100°C.

W celu wytworzenia eterów alkilowych, których łańcuch węglowy jest przedzielony atomem węgla i ewentualnie zcyklizowany, przeprowadza się związki hydroksylowe za pomocą dihydropiranu lub eterów alkilowowinyloowych w obecności mocnego kwasu, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy lub tlenochlorek fosforu, w odpowiednie etery tetrahydropiranylowe lub alkoksyetylowe. Reakcję tę przeprowadza się korzystnie w obecności obojętnych rozpuszczalników, takich jak chloroform, dwuchlorometan, czterowodorofuran, dioksan i im podobne, w temperaturze od -20°C do 100°C. W celu wytworzenia eterów metoksymetylowych związków hydroksylowy poddaje się reakcji np. z dwumetylowym acetalem formaldehydu w środowisku bezwodnego dwuchlorometanu w obecności pięciotlenku dwufosforu w temperaturze pokojowej.

Jako substrat stosowano 17-ketosteroidy o ogólnym wzorze 2 wytwarza się znanymi metodami z 1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanol-17 $\beta$ -onu-3 drogą wprowadzenia grupy zabezpieczającej w położeniu-3 i utlenienia w położeniu-17. Wytwarzanie związków o wzorze 2 można bliżej objaśnić na przykładzie omówionego niżej wytwarzania 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17.

20 g 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ , androstanonu-3 miesza się w 500 ml benzenu w 60 ml glikolu etylenowego i 600 mg kwasu p-toluenosulfonowego w ciągu 5,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną wobec oddzielnika wody. Po ochłodzeniu roztwór reakcyjny rozcieńcza się eterem, przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego oraz wodą i suszy. Po odparowaniu otrzymuje się 23 g surowego 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ .

23 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-1 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  miesza się w 230 ml dwuchlorometanu z 20 g chlorochromianu pirydyniowego w obecności 20 g octanu sodowego w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór reakcyjny rozcieńcza się eterem, cząstki nierozpuszczalne odsącza się, a przesącz przemywa się wodą. Po suszeniu i odparowaniu otrzymuje się jako surowy produkt 21,5 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17.

Przykład I. 800 mg wiórków magnezu w 20 ml absolutnego eteru poddaje się reakcji z 2 ml bromku allilu w 5 ml absolutnego eteru, otrzymując bromek allilomagnezowy. Do tego roztworu w temperaturze pokojowej dodaje się 2 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 w 5 ml dwuchlorometanu i miesza w ciągu 3 godzin. Ochłodzony w lodzie roztwór reakcyjny powoli zadaje się następnie nasyconym roztworem chlorku amonowego, rozcieńcza eterem, przemywa nasyconym roztworem chlorku amonowego i wodą. Po suszeniu

i odparowaniu otrzymuje się 2,1 g surowego 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$

2,1 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w 105 ml metanolu uwodornia się za pomocą 210 mg palladu na nośniku węglowym (10%-wy) aż do wchłonięcia równoważnika wodoru. Katalizator odsąca się, a przesącz odparowuje się pod próżnią. Jako surowy produkt otrzymuje się 2,1 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ . Próbka przekrystalizowana z eteru dwuizopropylowego wykazuje temperaturę topnienia 150—150,5°C.

1,5 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w 30 ml metanolu i 3 ml wody miesza się z 1,5 g kwasu szczawiowego w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńcza się eterem, przemywa wodą i suszy. Po odparowaniu pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 1,1 g 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w postaci oleju o skręcalności  $[\alpha]_D^{23} = +7,5^\circ$  (chloroform).

Przykład II. Chłodząc w lodzie i przepuszczając argon, 1,25 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 w 12,5 ml absolutnego czterowodorofuranu zadaje się 3,5 ml roztworu butylolitu (15%-wego w heksanie) i miesza w ciągu 22 godzin w temperaturze pokojowej. Nadmiar odczynnika rozkłada się następnie wodą, roztwór reakcyjny rozcieńcza się eterem i przemywa wodą. Po suszeniu i odparowaniu pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując jako produkt surowy 950 mg 17 $\alpha$ -n-butylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ .

950 mg 17 $\alpha$ -n-butylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w 10 ml metanolu miesza się 1 ml 8% objętościowo kwasu siarkowego w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Całość rozcieńcza się eterem, przemywa wodą i suszy. Po odparowaniu otrzymaną pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 620 mg 17 $\alpha$ -n-butylo-17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w postaci oleju o skręcalności  $[\alpha]_D^{23} = +5,6^\circ$  (chloroform).

Przykład III. Do 20 ml w lodzie ochłodzonego absolutnego czterowodorofuranu wtlacza się 400 mg litu, po czym wkrapla się 7,8 ml 1-bromopentanu. Po zakończonej reakcji dodaje się roztwór 1,6 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 w 8 ml absolutnego czterowodorofuranu, i nadal miesza się całość w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu, po czym poddaje obróbce analogicznie jak w przykładzie II. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 1,1 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-pentylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w postaci oleju.

1,0 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-pentylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  stosuje się analogicznie, jak w przykładzie II w celu rozszczepienia ketalu i poddaje obróbce. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 720 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-pentylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w postaci oleju.

Przykład IV. Do 30 ml ochłodzonego w lodzie,

absolutnego czterowodorofuranu wtlacza się 500 mg litu, po czym wkrapla się 11,3 ml 1-bromoheksanu. Po zakończonej reakcji wkrapla się roztwór 2,0 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 w 10 ml absolutnego czterowodorofuranu i miesza w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu w ciągu 48 godzin. Całość poddaje się analogicznej obróbce jak w przykładzie II i chromatografuje na żelu krzemionkowym, otrzymując 950 ml 3,3-etylenodwuoksy-17 $\alpha$ -n-heksylo-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w postaci oleju.

850 mg 3,3-etylenodwuoksy-17 $\alpha$ -n-heksylo-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ , analogicznie jak w przykładzie II, poddaje się reakcji w warunkach rozszczepienia ketalu i poddaje obróbce. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 630 mg 17 $\alpha$ -n-heksylo-17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w postaci oleju.

Przykład V. 1,5 g wiórków magnezu w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu poddaje się reakcji z 4,9 ml bromku etylu, otrzymując bromek etylomagnezu. Roztwór ten chłodząc w lodzie wkrapla się do 40 ml absolutnego czterowodorofuranu, przez który przepuszcza się acetylen. Do roztworu bromku acetylenomagnezowego dodaje się 3 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 i całość nadal miesza się w ciągu 23 godzin w temperaturze pokojowej. Chłodząc w lodzie rozkłada się nadmiar odczynnika za pomocą nasyconego roztworu chloru amonowego, po czym rozcieńcza się eterem i przemywa wodą. Po suszeniu i odparowaniu pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując jako surowy produkt 2,65 g 17 $\alpha$ -etylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ .

1,4 g 17 $\alpha$ -etylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w 70 ml metanolu uwodornia się za pomocą 200 mg palladu na nośniku węglowym (5%-wy) aż do wchłonięcia 2 równoważników wodoru. Katalizator odsąca się pod próżnią, a przesącz odparowuje się pod próżnią. Otrzymuje się 1,4 g 17 $\alpha$ -etylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w postaci oleju.

1,4 g 17 $\alpha$ -etylo-3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  analogicznie jak w przykładzie II stosuje się w celu rozszczepienia ketalu i poddaje obróbce. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym i przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego otrzymuje się 1,1 g 17 $\alpha$ -etylo-17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 o temperaturze topnienia 151,5—152,5°C.

Przykład VI. 5,0 g 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w 5 ml absolutnego czterowodorofuranu miesza się z 5,0 g trój-(III-rz.-butoksy)-glinowodoru litowego w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Całość rozcieńcza się eterem, przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym i wodą, suszy i odparowuje. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym i po danym przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego otrzymuje się 860 mg 1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanodiolu-3 $\beta$ , 17 $\beta$  o temperaturze topnienia 117—118°C i 3,3 g 3 $\alpha$ -izomeru o temperaturze topnienia 143—144°C.

Przykład VII. 1,5 g 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-

-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-3 w 6 ml pirydyny z 3 ml bezwodnika octowego pozostawia się po dodaniu 75 mg 4-dwumetyloaminopirydyny w ciągu 16 godzin. Po strąceniu za pomocą wody z lodem i po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się 17 $\beta$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-3 o temperaturze topnienia 128—129°C.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie VI, 1,0 g 17 $\beta$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 poddaje się reakcji z trój-(III-rz.-butoksy)glinowodorkiem litowym i poddaje obróbce. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 650 mg 17 $\beta$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-3 $\beta$  w postaci oleju.

Przykład IX. 250 mg 17 $\beta$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-3 $\beta$  w 1 ml pirydyny pozostawia się z 0,5 ml bezwodnika masłowego w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Całość rozcieńcza się eterem, kilkakrotnie przeemywa wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 270 mg 17 $\beta$ -acetoksy-3 $\beta$ -butyryloksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanu w postaci oleju.

Przykład X. 400 mg 17 $\beta$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-3 $\beta$  w 2,8 ml absolutnego dwuchlorometanu i 1,8 ml dwumetylowego acetalu formaldehydu zadaje się mieszaniną 600 mg ziemi okrzemkowej o nazwie Kieselgur w 20 i 300 mg pięciotlenku dwufosforu i miesza w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej. Od całości odsącza się cząstki nierozpuszczalne i przeemywa dwuchlorometanem, zawierającym 3—5% trójetyloamin. Po odparowaniu otrzymany produkt surowy chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 280 mg 17 $\beta$ -acetoksy-3 $\beta$ -metoksymetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanu.

Przykład XI. 400 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w 1,6 ml pirydyny i 0,8 ml bezwodnika enantowego po dodaniu 40 mg 4-dwumetyloaminopirydyny miesza się w ciągu 42 godzin w temperaturze pokojowej. Całość rozcieńcza się eterem, przeemywa wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 370 mg 17 $\beta$ -enantioalksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w postaci oleju.

Przykład XII. 7,0 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstanonu-17 w 70 ml czterowodorofuranu zadaje się 2,8 g wiórków magnezu, po czym powoli wkrapla się 14,35 ml bromku krotylu w 15 ml czterowodorofuranu, a następnie nadal miesza się w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej. Chłodząc w lodzie rozkłada się nadmiar odczynnika za pomocą roztworu chlorku amonowego, po czym roztwór reakcyjny rozcieńcza się eterem, przeemywa wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując jako produkt surowy 1,95 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(1-metylo-2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$ .

1,92 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(1-metylo-2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w 19,2 ml metanolu miesza się z 1,92 ml 8%-wego objętościowo kwasu siarkowego w ciągu 15 minut w temperatu-

rze pokojowej. Całość rozcieńcza się eterem, przeemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując po przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego 780 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(1-metylo-2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-3 o temperaturze topnienia 148,5—150°C.

770 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(1-metylo-2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanonu-3 w 5 ml czterowodorofuranu i 15 ml metanolu uwodornia się za pomocą 150 mg palladu na nośniku węglowym (10%-wy) aż do wchłonięcia równoważnika wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz zateża się pod próżnią. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Po przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego otrzymuje się 440 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(1-metylo-n-propylo)-5 $\alpha$ -androstanonu-3 o temperaturze topnienia 172,5—173,5°C.

Przykład XIII. 700 mg 1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanodiolu-3 $\alpha$ , 17 $\beta$  (wytworzonego według przykładu VI, temperatura topnienia 143—144°C) pozostawia się w 2,8 ml pirydyny i 1,4 ml bezwodnika octowego w ciągu 22 godzin w temperaturze pokojowej. Po strąceniu za pomocą wody z lodem otrzymany produkt surowy chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 760 mg 3 $\alpha$ -acetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  w postaci oleju.

Przykład XIV. 1,5 g 1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanodiolu-3 $\alpha$ , 17 $\beta$  w 6 ml trójetyloaminy i 1,5 ml bezwodnika octowego pozostawia się z 50 mg 4-dwumetyloaminopirydyny w ciągu 6 dni w temperaturze pokojowej. Po strąceniu za pomocą wody z lodem otrzymany produkt surowy chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 1,08 g 3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dwuacetoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -n-propylo-5 $\alpha$ -androstanu o temperaturze topnienia 96—99°C.

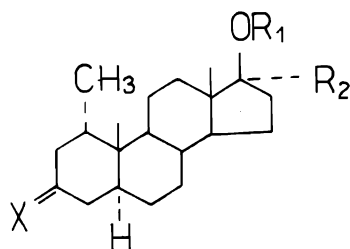
Przykład XV. 1 g 3,3-etylenodwuoksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanolu-17 $\beta$  (wytworzonego według przykładu I) w 10 ml metanolu miesza się z 1 ml 8%-wego objętościowo kwasu siarkowego w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej i poddaje analogicznej obróbce jak w przykładzie XII. Po przekrystalizowaniu z eteru dwuizopropylowego otrzymuje się 710 mg 17 $\beta$ -hydroksy-1 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -(2-propenylo)-5 $\alpha$ -androstanonu-3 o temperaturze topnienia 115—116°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

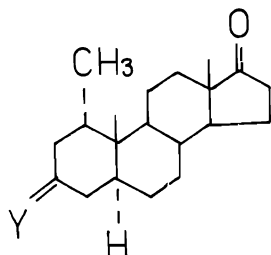
Sposób wytwarzania nowych 17 $\alpha$ -alkilosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, rodnik acylowy, ewentualnie atomem tlenu przedzieloną grupę alkilową, grupę cyklopentylową lub grupę tetrahydropiranylową, R<sub>2</sub> oznacza grupę alkilową o 2—6 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub ugrupowanie H(OR<sub>3</sub>), przy czym R<sub>3</sub> stanowi atom wodoru, rodnik acylowy, ewentualnie atomem tlenu przedzieloną grupę alkilową, grupę cyklopentylową lub grupę tetrahydropiranylową, **znamienny tym**, że 17-ketosteroid o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza dającą się kwasowo hydrolizować, zabezpieczoną grupę 3-keto, poddaje się reakcji ze związkami metaloorganicznymi, oddają-

cym rodnik  $R_2$  i odszczepia się grupę zabezpieczającą w położeniu-3, a w zależności od ostatecznie żądanych znaczeń  $R_1$  i  $X$  w produkcie końcowym,

po odszczepieniu zabezpieczających grup grupę 17-hydroksylową ewentualnie estryfikuje lub eteryfikuje się.



Wzór 1



Wzór 2