



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 5351-88.S  
(22) Přihlášeno 28 07 88  
(40) Zveřejněno 13 06 89  
(45) Vydáno 31 07 92

# 267 442

(11)  
(13) B1  
(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 J 9/00  
C 07 J 13/00  
C 07 J 17/00

(75) Autor vynálezu POUZAR VLADIMÍR RNDr.CSc., SCHNEIDEROVÁ LENKA  
RNDr., DRAŠAR PAVEL RNDr.CSc., ŠTROUF OLDŘICH  
ing.CSc., HAVEL MIROSLAV ing.CSc., PRAHA

(54) Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou  
v poloze 17 a způsob jejich přípravy

(57) Řešení se týká steroidních derivátů s propinyloxy-skupinou v poloze 17 a způsobu jejich přípravy. Uvedené sloučeniny se připraví tím, že se nechá reagovat propargylbromid s alkoholem vybraným ze skupiny zahrnující 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 (10) estratrien -17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxy-methoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -ol, 3 $\beta$ -/2-tetrahydropyranyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -ol a 17 $\beta$ -hydroxy-4-androsten-4-on v molárním poměru 5:1 až 1:1 v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou směsí benzenu a acetonitrilu v poměru 2:1, za přítomnosti kvarterní amoniové soli s výhodou tetrabutylamoniumsulfátu, v molárním poměru 1:1 až 1:4 k alkoholu a za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 až 19 mol l<sup>-1</sup> po dobu 2 až 48 hodin za teploty 10 až 70 °C. Látky podle vynálezu slouží jako přímé prekursory k přípravě steroidních dikarbadodekaboranových derivátů.

Vynález se týká steroidních derivátů s 2-propinyloxy skupinou v poloze 17 a způsobu jejich přípravy.

Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou jsou mimořádně výhodné jako prekursorů pro přípravu steroidních dikarbadodekaboranových derivátů, které lze použít jako mediátory cíleného transportu isotopu  $^{10}\text{B}$  do nádorových tkání při léčbě hormonsenzitivních nádorů neutronovou záchyťovou terapií /BNCT/, neboť jde o látky s nízkou toxicitou, stabilní in vivo /Sweet F., Samant B.R. Synthesis and Application of Isotopically Labeled Compounds; Proceedings of an International Symposium, Kansas City, Mo USA, June 6 až 11 1982, W.P.Duncan and A.B.Susan /Eds/, str. 175/. Podobných derivátů bylo použito na léčení lidské rakoviny prsu při BNCT metodě /Sweet F., Kao M.-S., Williams A., Khachatryan L., Wessels B., Kirsch J.: Proceedings of the 1st International Symposium on Neutron Capture Therapy 1982, R.G.Fairchild and G.T.Brownell /Eds/, B.N.Lab, Upton, NY, USA, str. 323/. Z této skupiny látek byl dosud připraven jen 3-/2-propiny-loxy/-1,3,5 /10/-estratrien-17-en, ale pouze reakcí estronu s ethanolátem sodným a propargylbromidem v ethanolu /Sweet F.S.Steroids 37, 223 /1981/. Tato metoda dává v případě sekundárních alicyklických alkoholů jen nízké výtěžky.

Podstatou vynálezu jsou až dosud nepřipravené nové látky - 2-propinyloxy s 2-propinyloxy skupinou v poloze 17 obecného vzorce I



kde R je 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/-estratrien-17 $\beta$ -yl, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -yl, 3 $\beta$ -methoxy-methoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -yl, 3 $\beta$ -2-tetrahydropyranyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -yl nebo 3-oxo-4-androsten-17 $\beta$ -yl a způsob jejich přípravy.

Podstata způsobu přípravy podle vynálezu spočívá v tom, že na propargylbromid se působí alkoholem vybraným ze skupiny zahrnující 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/-estratrien-17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -ol, 3 $\beta$ -2-tetrahydropyranyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -ol nebo 17 $\beta$ -hydroxy-4-androsten-3-on v molárním poměru 5:1 až 1:1 v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou směsí benzenu a acetonitrilu v poměru 2:1, za přítomnosti kvarterní amoniové soli s výhodou tetrabutylamoniumsulfátu, v molárním poměru 1:1 až 1:4 k steroidnímu alkoholu, a za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 až 19 mol l $^{-1}$  po dobu 2 až 48 hodin za teploty 10 až 70 °C.

Uvedená metoda přípravy vyjmenovaných látek je ekonomicky výhodná, neboť umožňuje přes nižší konverzi izolaci nezreagovaných alkoholů a jejich opětovné použití. Čistotu připravených látek lze s výhodou ověřit použitím vysokokvalitní kapalinové chromatografie.

## Příklad 1

Do roztoku 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/estratrien-17 $\beta$ -olu /0,71 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně kysličníku hlinitého /60 g/. Směsí petrolether-benzen-ether /49:49:2/ bylo vymyto 0,25 g /32 %/ olejovitého 17 $\beta$ -/2-propinyloxy/-3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/estratrienu. IR spektrum /tetrachlormethan/ cm<sup>-1</sup>: 3315, 2115 /C $\equiv$ C-H/; 1608, 1575, 1499 /aromatický systém/. Pro C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> /394,6/ vypočteno: 79,15 % C, 8,69 % H; nalezeno: 78,85 % C, 8,52 % H.

## Příklad 2

Do roztoku 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -olu /0,67 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19 M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsí benzen-ether /95:5/ bylo vymyto 0,12 g /16 %/ 3 $\beta$ -methoxymethoxy-17 $\beta$ -/2-propinyloxy/-5-androstenu o t.t. 74 až 77 °C /hexan/, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 51 ° /c 0,3, chloroform/. IR spektrum /tetrachlormethan/ cm<sup>-1</sup>: 3315, 2120 /C $\equiv$ C-H/; 1668 /C=C/; 1146, 1100, 1040, 913 /OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>/. Pro C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> /372,6/ vypočteno: 77,38 % C, 9,74 % H; nalezeno: 77,52 % C, 9,94 % H.

## Příklad 3

Do roztoku 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -olu /0,67 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamoniumhydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19 M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrovány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsí benzen-ether /95:5/ bylo vymyto 0,12 g /16 %/ 3 $\beta$ -methoxymethoxy-17 $\alpha$ -/2-propinyloxy/-5-androstenu o t.t. 101 až 104 °C /hexan/, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 72 ° /c 0,3,

chloroform/. IR spektrum /tetrachlormethan/  $\text{cm}^{-1}$ : 3315, 2115 / $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ /; 1668 / $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ /; 1149, 1106, 1045, 918 / $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ /. Pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$  /372,6/ vypočteno: 77,38 % C, 9,74 % H; nalezeno: 77,51 % C, 9,87 % H.

#### Příklad 4

Do roztoku  $3\beta$ - $2$ -tetrahydropyranoly/-5-androsten- $17\beta$ -olu /0,67 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamonium-hydrogensulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19 M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, společně organické fáze byly promyty vodou a sfiltrvány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g; alkalizovaného stáním v atmosféře amoniaku 24 h/. Směsí petrolether-benzen-ether /49:49:2/ bylo vymyto 0,18 g /22 %/  $17\beta$ - $2$ -propinyloxy/- $3\beta$ - $2$ -tetrahydropyranoly/-5-androstenu, t. t. 114 až 116 °C /hexan-ether/,  $[\alpha]_D - 59^\circ$  /c 0,3, chloroform/. IR spektrum /tetrachlormethan/  $\text{cm}^{-1}$ : 3315, 2120 / $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ /; 1668 / $\text{C}=\text{C}$ /; 1134, 1094, 1033 / $\text{C}-\text{D}$ /. Pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3$  /412,6/ vypočteno: 78,60 % C, 9,77 % H; nalezeno 78,81 % C, 9,85 % H.

#### Příklad 5

Do roztoku  $17\beta$ -hydroxy-4-androsten-3-onu /0,58 g; 2 mmol/ ve směsi benzenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ byl přidán propargylbromid /0,53 ml; 6 mmol/, tetrabutylamonium-hydrogen-sulfát /0,34 g; 1 mmol/ a 19 M vodný roztok hydroxidu sodného /0,5 ml/. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h, potom byla zředěna etherem /100 ml/ a promyta vodou /100 ml/. Vodná fáze byla extrahována etherem /3 x 50 ml/, spojené organické fáze byly promyty vodou a sfiltrvány přes kolonu silikagelu /10 g/ převrstveného bezvodým síranem sodným. Kolona byla promyta etherem a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu /50 g/. Směsí petrolether-benzen-ether /10:20:1/ bylo vymyto 0,13 g surového produktu, který byl dále čistěn chromatografií na dvou preparativních silikagelových deskách /200 x 200 x 0,7 mm/ v soustavě benzen-ether /9:1/. Bylo získáno 0,11 g /16 %/ čistého  $17\beta$ - $2$ -propinyloxy/-4-androsten-3-onu, t. t. 95 až 97 °C /hexan-ether/,  $[\alpha]_D + 60^\circ$  /c 0,1, chloroform/. IR spektrum /tetrachlormethan/  $\text{cm}^{-1}$ : 3315, 2120 / $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ /; 1677, 1620 / $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ /. Pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$  /326,5/ vypočteno: 80,94 % C, 9,26 % H; nalezeno: 81,03 % C, 9,41 % H.

#### Příklad 6

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo byla použita směs toluenu /10 ml/ a acetonitrilu /5 ml/ a reakční směs byla míchána 2 h při teplotě + 70 °C se stejným výsledkem.

## Příklad 7

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že reakční směs byla míchána 48 h při teplotě + 10 °C se stejným výsledkem.

## Příklad 8

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumhydrogensulfát v množství 0,68 g /2 mmol/, výtěžek byl v tomto případě 0,24 g /30 %/.

## Příklad 9

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumhydrogensulfát v množství 0,17 g /0,5 mmol/, výtěžek byl v tomto případě 0,13 g /16 %/.

## Příklad 10

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že propargylbromid byl použit v množství 0,9 ml /10 mmol/ výtěžek byl v tomto případě 0,24 g /30 %/.

## Příklad 11

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že propargylbromid byl použit v množství 0,18 ml /2 mmol/ výtěžek byl v tomto případě 0,11 g /14 %/.

## Příklad 12

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit trioktylmethylamoniumchlorid /0,40 g; 1 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,06 g /8 %/.

## Příklad 13

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumbromid /0,32 g; 1 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,20 g /25 %/.

## Příklad 14

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit tetrabutylamoniumjodid /0,37 g; 1 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,21 g /27 %/.

## Příklad 15

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit acetyltrimethylamoniumbromid /0,36 g; 2 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,09 g /11 %/.

## Příklad 16

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako katalyzátor byl použit benzyltrimethylamoniumchlorid /0,19 g; 1 mmol/. Výtěžek byl v tomto případě 0,09 g /11 %/.

## Příklad 17

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že byl použit 10 M vodný roztok hydroxidu sodného. Výtěžek byl v tomto případě 0,10 g /13 %/.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Steroidní deriváty s 2-propinyloxy skupinou v poloze 17 obecného vzorce I



kde R je vybrán ze skupiny zahrnující 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/estratrien-17 $\beta$ -yl, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -yl, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -yl, 3 $\beta$ -/2-tetrahydropyranyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -yl a 3-oxo-4-androsten-17 $\beta$ -yl.

2. Způsob přípravy steroidních derivátů s 2-propinyloxy skupinou v poloze 17 obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na propargylbromid působí alkoholem vybraným ze skupiny zahrnující 3-/2-tetrahydropyranyloxy/-1,3,5 /10/estratrien-17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -methoxymethoxy-5-androsten-17 $\alpha$ -ol, 3 $\beta$ -/2-tetrahydropyranyloxy/-5-androsten-17 $\beta$ -ol a 17 $\beta$ -hydroxy-4-androsten-4-on v molárním poměru 5:1 až 1:1 v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou směsí benzenu a acetonitridu v poměru 2:1, za přítomnosti kvarterní amoniové soli s výhodou tetrabutylamonium-sulfátu, v molárním poměru 1:1 až 1:4 k alkoholu, a za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 až 10 mol l<sup>-1</sup> po dobu 2 až 48 hodin za teploty 10 až 70 °C.