

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43773

Kl. 12 o, 25/02

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych steroidowych

Patent trwa od dnia 6 grudnia 1958 r.

Pierwszeństwo: 23 stycznia 1958 r. dla zastrz. 1; 20 czerwca 1958 r. dla zastrz. 2 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych steroidowych, oraz ich soli z kwasami.

Te nowe związki można przedstawić wzorem ogólnym (I) w którym R i R' są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki węglowodorowe (takie jak rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, cykloalkiloalkilowe lub aralkilowe) albo rodniki węglowodorowe podstawione grupą wodorotlenową, albo też tworzą z sąsiadującym atomem azotu reszty heterocykliczne lub reszty heterocykliczne podstawione grupą wodorotlenową lub rodnikiem hydroksyalkilowym. W przy-

padku gdy $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$ tworzy grupę heterocykliczną może ona być zwłaszcza rodnikiem pirolidynowym, piperidynowym, sześciometylenoiminowym, morfolinowym, piperazynowym,

4-alkilopiperazynowym, hydroksypirolidynowym, hydroksypiperidynowym, hydroksypiperazynowym, hydroksyalkilopiperidynowym, hydroksyalkilopiperazynowym, hydroksysześciometylenoiminowym, hydroksymorfolinowym.

Konfiguracja rodnika 1-hidroksy w związkach według wynalazku jest prawdopodobnie konfiguracją β pochodnych ruskogeniny i neoruskogeniny, od których pochodzą produkty według wynalazku, konfiguracją zbadaną przez Benna, Coltona i Pappo (J. Am. Chem. Soc. 79, 3920 (1957); znakowanie — 1 β przyjęto w dalszym ciągu. Konfiguracja łańcucha aminowanego w położeniu 16 jest jeszcze nie znana.

Te nowe związki, jak również ich sole można otrzymać przez działanie aminą

$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$ na 1 β , 3 β - dwuhydroksy - 20 - ke-

to - $\Delta_{5,16}$ - pregnadien o wzorze (II), albo na trójester 1 β , 3 β - dwuhydroksy - 20 - keto - 16 - (5) - hydroksy - 4' metylowalerylloksy). - Δ_5 - pregnenu o wzorze (III), w którym R" i R"' oznaczają niższe rodniki acylowe, zwłaszcza acetyl.

Reakcję przeprowadza się w obecności katalizatora, w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub wodnoorganicznego. Jako katalizator można korzystnie stosować związek zasadowy taki, jak wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład sodu lub potasu, węgiel metalu alkalicznego, na przykład węgla sodowy lub potasowy, aminek metalu alkalicznego taki, jak amidek sodowy, czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy taki, jak wodorotlenek benzylotrójmetylamoniowy albo żywicę o charakterze czwartorzędowego związku amoniowego. Jako rozpuszczalnik można stosować rozpuszczalnik obojętny, taki, jak węglowódzki aromatyczny, na przykład benzen lub toluen, eter taki, jak dloksan lub czterohydrofuran albo keton taki, jak aceton lub keton metylowoetylowy. Z większą jeszcze korzyścią można zastosować jako rozpuszczalnik nadmiar

użytej aminy $\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{matrix}$ Reakcję można też przeprowadzać w środowisku wodnoorganicznym, zawierającym na przykład aminę $\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{matrix}$ i pewną ilość wody.

Zamiast aminy $\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{matrix}$ można użyć sól tej aminy, na przykład jej chlorowodorek. W tym przypadku najkorzystniej jest zastosować jako zasadowy katalizator wodorotlenek metalu alkalicznego, jak wodorotlenek sodowy lub potasowy.

Nowe związki steroidowe według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakodynamiczne. Niektóre z nich silnie rozszerzają naczynia wieńcowe, inne odznaczają się wybitnym działaniem przyswajającym. Jako produkty najlepsze, jeśli chodzi o działanie rozszerzające naczynia wieńcowe można wymienić te, które w położeniu 16 posiadają resztę pirolidynową, piperydynową, benzylaminową lub heksyloaminową, jeśli zaś chodzi o działanie przyswajające — te, które w położeniu 16 posiadają resztę hydroksypiperydynową lub hydroksyalkilopiperydynową.

Do użytku terapeutycznego te nowe związki można stosować w postaci zasad albo też w postaci soli z kwasami terapeutycznie dopuszczalnymi, na przykład w postaci chlorowodorków, siarczanów, maleinianów, fumaranów, szczawianów, metanosulfonianów itd.

Niżej podane przykłady, nie ograniczając wynalazku, pokazują jak można go przeprowadzać w praktyce.

Przykład I. Do roztworu 1 g 1 β , 3 β - dwuhydroksy - 20 - keto - $\Delta_{5,16}$ - pregnadienu w 17,5 cm³ dioksanu dodaje się 2,5 cm³ pirolidyny, a następnie roztwór 0,25 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) w 7,5 cm³ wody. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej.

Warstwę wodną dekantuje się i przemywa dwukrotnie 10 cm³ dioksanu, który łączy się z główną fazą organiczną. Fazę tę zagęszcza się pod ciśnieniem 20 mm Hg do objętości około 5 cm³. Produkt wytrąca się przez dodanie 100 cm³ wody. Po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu w próżni w obecności kwasu siarkowego, otrzymuje się 1,12 g 1 β , 3 β - dwuhydroksy-16-pirolidyno-20-keto- Δ_5 -pregnenu o temperaturze topnienia 120—125°C, po krystalizacji w metanolu 75 procentowym.

1 β , 3 β - dwuhydroksy-20-keto- $\Delta_{5,16}$ -pregnadien użyty jako produkt wyjściowy można otrzymać według E. B. Hershberga i współpr. (J. Am. Chem. Soc. 79, 4814 (1957)) przez odbudowę bocznego łańcucha ruskogeniny, neoruskogeniny lub ich mieszaniny, otrzymywanej przez ekstrakcję korzeni ostrokrzewu (Ruscus Aculeatus). (Ch. Sanné i H. Lapin, Bull. Soc. Chim. Fr., 1552 i 1556 (1955); Bull. Soc. Chim. Fr. 1237 (1957)).

Przykład II. Do roztworu 6 g 1 β , 3 β - dwuhydroksy-20-keto- $\Delta_{5,16}$ -pregnadienu w 105 cm³ dioksanu dodaje się 15 cm³ piperydyny, a następnie roztwór 1,5 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) w 45 cm³ wody. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej.

Rozpuszczalniki odpędza się pod próżnią. Krystaliczną pozostałość rozrabia się 100 cm³ wody, odsacza, przemywa wodą i suszy w zwykłej temperaturze pod próżnią w obecności kwasu siarkowego. Otrzymuje się w ten sposób 7,14 g 1 β , 3 β - dwuhydroksy-16-pi-perydyno-20-keto- Δ_5 -pregnenu o temperaturze topnienia 118—121°C, po krystalizacji w 75% - towym metanolu.

Przykład III. Postępuje się tak, jak w przykładzie II, lecz wychodzi z 6,46 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- $\Delta^{1,10}$ -pregnadienu, 112 cm³ dioksanu, 16 cm³ benzyloaminy, 1,6 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 48 cm³ wody.

Otrzymuje się 7,25 g surowego 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-benzyloamino-20-keto- Δ^1 -pregnenu. W celu oczyszczenia rozpuszcza się go w 35 cm³ acetonu, odbarwia węglem i wytrąca produkt przez powolne dodawanie 35 cm³ heksanu.

Tak otrzymany czysty 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-benzyloamino-20-keto- Δ^1 -pregnen (5,25 g) posiada temperaturę topnienia 93–96°C.

Przykład IV. Postępuje się tak, jak w przykładzie II, lecz wychodzi z 6 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- $\Delta^{1,10}$ -pregnadienu, 105 cm³ dioksanu, 45 cm³ 33% o-ego wodnego roztworu etyloaminy, 1,5 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 15 cm³ wody.

Otrzymuje się 6,4 g surowego produktu, który oczyszcza się przez rozpuszczenie w 60 cm³ N/3 kwasu solnego. Po odsączeniu niewielkiej ilości osadu, wytrąceniu zasady za pomocą 20 cm³ N ługu sodowego, przesączeniem, przemyciu wodą i wysuszeniu pod próżnią w obecności kwasu siarkowego, otrzymuje się 5,63 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-etyloamino-20-keto- Δ^1 -pregnenu o temperaturze topnienia 108–112°C.

Przykład V. Zastępując w przykładzie II 15 cm³ piperydyny 15 cm³ 4-etylopiperazyiny, otrzymuje się, po przekrystalizowaniu surowego produktu w metanolu, 5,3 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-(4'-etylo-1'-piperazyinylo)-20-keto- Δ^1 -pregnenu o temperaturze topnienia 185–190°C, którego dwuchlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 280–285°C z rozkładem.

Przykład VI. Mieszaninę 8,25 g trójocetanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy)- Δ^1 -pregnenu, 240 cm³ dioksanu, 16 cm³ piperydyny, 6,6 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 132 cm³ wody ogrzewa się w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej, a następnie pozostawia w spokoju w ciągu 64 godzin w temperaturze pokojowej.

Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią do objętości około 25 cm³, pozostałość rozrabia z 200 cm³ wody, odsacza i przemywa wodą. Tak otrzymany surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w 180 cm³ 0,2 N kwasu

solnego. Po odsączeniu niewielkiej ilości osadu i odbarwieniu wodnego roztworu chlorowodoru węglem, wytrąca się zasadę za pomocą N ługu sodowego, odsacza ją, przemywa wodą i suszy pod próżnią w obecności kwasu siarkowego.

Otrzymuje się w ten sposób 5 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-piperydino-20-keto- Δ^1 -pregnenu identycznego z produktem otrzymanym według przykładu II. Chlorowodorek tego produktu wykazuje temperaturę topnienia około 220–223°C.

Wyjściowy trójester można otrzymać sposobem stosowanym przez H. Lapina (Bull. Soc. Chim. Fr., 1501 (1957)) w przypadku trójocetanów i polegającym na utlenianiu za pomocą mieszaniny bezwodnika chromowego i kwasu octowego trójestrów pseudoruskogenin, otrzymanych przez otwarcie znanymi sposobami pierścienia F ruskogenin wyekstrahowanych z korzeni ostrokrzewu (Ch. Sanné i H. Lapin, loc. cit.).

Przykład VII. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 17,4 g trójocetanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy)- Δ^1 -pregnenu, 291 cm³ dioksanu, 24 cm³ N- β -hydroksyetylopiperazyiny, 9,9 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 198 cm³ wody. Otrzymuje się 9 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-(2''-hydroksy-4'-etylo-1'-piperazyinylo)-20-keto- Δ^1 -pregnenu, którego dwuchlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze, posiada temperaturę topnienia 256–258°C.

Przykład VIII. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 17,4 g trójocetanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy)- Δ^1 -pregnenu, 291 cm³ dioksanu, 21 g 4-hydroksymetylopi-perydyny, 9,9 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 198 cm³ wody. Otrzymuje się 6,15 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-(4'-hydroksymetylopi-perydino)-20-keto- Δ^1 -pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie roztworu eterowego chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 346–348°C.

Przykład IX. Do roztworu 30 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- $\Delta^{1,10}$ -pregnadienu w 525 cm³ dioksanu dodaje się 75 cm³ N-etyloetanoloaminy, a następnie roztwór 7,5 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) w 225 cm³ wody, po czym mieszaninę pozosta-

wia się w spokoju w ciągu 45 godzin w temperaturze pokojowej.

Rozpuszczalniki odpędza się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w jak najmniejszej ilości acetonu i otrzymany roztwór wlewa, mieszając, do 1 litra N kwasu solnego. Osad odsąca się i wodny roztwór chlorowodoru odbarwia węglem, po czym wytrąca się zasadą, w obecności 1 litra eteru, za pomocą niewielkiego nadmiaru ługu sodowego ($d=1,33$). Po wymieszaniu oddziela się warstwę eterową i warstwę wodną ekstrahuje trzykrotnie 700 cm³ eteru. Wyciągi eterowe przemywa się wodą i osusza nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 11 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-(N-etylo-N-2'-hydroksyetylo)-amino-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w izopropanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, posiada temperaturę topnienia 261—262°C.

Przykład X. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 17,4 g trójoctanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 291 cm³ dioksanu, 24 cm³ etanoloaminy, 9,9 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 198 cm³ wody. Otrzymuje się 5,1 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-(2'-hydroksyetylo)-amino-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek otrzymany w metanolu przez dodanie roztworu eterowego chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 300—302°C z rozkładem.

Przykład XI. Mieszaninę 9,9 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 , Δ^6 -pregnadienu, 31 g chlorowodoru 2-metylo-6-aminoheptanolu-2, 175 cm³ dioksanu, 12,58 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 75 cm³ wody miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalniki odpędza się pod próżnią i pozostałość rozrabia 500 cm³ wody. Wydziela się olej, który oddziela się przez dekantację i rozpuszcza w 30 cm³ acetonu na łaźni wodnej. Otrzymany roztwór acetonowy wlewa się, mieszając, do 200 cm³ 0,5 N kwasu solnego. Część nierozpuszczalną odsąca się, przemywa 50 cm³ 0,5 N kwasu solnego i dwukrotnie 100 cm³ wody. Połączone roztwory w kwasie solnym i wody z przemycania odbarwia się za pomocą węgla i alkaliizuje 20 cm³ ługu sodowego ($d=1,33$). Wydzieloną oleistą zasadą ekstrahuje się czterokrotnie 250 cm³ eteru. Wyciągi eterowe przemy-

wa się wodą i osusza nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 4,4 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-[(5'-hydroksy-1',5'-dwumetylo)-n-heksyloamino] - 20 - keto- Δ^5 -pregnenu, którego kwaśny szczawian, otrzymany w etanolu przez dodanie krystalicznego kwasu szczawiowego, posiada temperaturę topnienia 231—233°C.

Przykład XII. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 11,6 g trójoctanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 194 cm³ dioksanu, 40 cm³ 40%-owego wodnego roztworu dwumetyloaminy, 6,6 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 108 cm³ wody. Otrzymuje się 4,3 g surowego 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-dwuamino-20-keto- Δ^5 -pregnenu o temperaturze topnienia 172—176°C, którego chlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 260—265°C z rozkładem.

Przykład XIII. Postępuje się ściśle tak samo, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 11,6 g trójoctanu i 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 194 cm³ dioksanu, 16 cm³ morfoliny, 6,6 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 132 cm³ wody. Otrzymuje się 4,8 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-morfolino-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, posiada temperaturę topnienia 235—240°C.

Przykład XIV. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 17,4 g trójoctanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 291 cm³ dioksanu, 60 cm³ 27,6%-owego wodnego roztworu metyloaminy, 9,9 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 155 cm³ wody. Otrzymuje się 6,8 g 1 β , 3 β -dwuhydroksy-16-metyloamino-20-keto- Δ^5 -pregnenu o temperaturze topnienia 205—207°C, którego chlorowodorek, otrzymany w izopropanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 315—320°C z rozkładem.

Przykład XV. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 11,6 g trójoctanu 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 194 cm³ dioksanu, 16 cm³ cykloheksyloaminy, 6,6 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach)

1 132 cm³ wody. Otrzymuje się 4,2 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-cyklo-heksyloamino-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w izopropanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 317°C z rozkładem.

Przykład XVI. Postępuje się tak, jak w przykładzie VI, lecz wychodzi z 17,4 g trójoctanu 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy) - Δ^5 -pregnenu, 291 cm³ dioksanu, 24 cm³ n-propyloaminy, 9,9 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 198 cm³ wody. Otrzymuje się 5 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-n-propyloamino-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w izopropanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 290°C z rozkładem.

Przykład XVII. Mieszanie 9,9 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 ,₁₆ - pregnadienu, 175 cm³ dioksanu, 25 cm³ n-heksyloaminy, 2,5 g wodorotlenku potasowego (w pastylkach) i 75 cm³ wody miesza się w ciągu 74 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią i mikrokryształiczną pozostałość przemywa się na filtrze 5-krotnie 100 cm³ wody. Osad na filtrze rozpuszcza się w 50 cm³ acetonu i otrzymany roztwór wlewa do 200 cm³ 0,5 N kwasu solnego. Część nierozpuszczalną odsącza się i wodny roztwór chlorowodoru odbarwia węglem, a następnie alkalizuje 35 cm³ ługu sodowego ($d=1,33$). Po przesączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu zasady otrzymuje się 4,3 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-n-heksyloamino-20-keto- Δ^5 - pregnenu, którego chlorowodorek, otrzymany w metanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, posiada temperaturę topnienia 265°C.

Przykład XVIII. Do roztworu 10 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 ,₁₆-pregnadienu w 175 cm³ dioksanu dodaje się 21 g 3-hydroksy-metylopiperydiny oraz roztwór 2,5 g wodorotlenku potasowego w 75 cm³ wody, po czym mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 64 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią i pozostałość rozrabia 200 cm³ wody. Nierozpuszczalną żywiczną masę rozgniatą się dwukrotnie z 300 cm³ 0,5 N kwasu solnego. Pozostaje niewielka ilość nierozpuszczona, którą odsącza się. Roztwór w kwasie solnym odbarwia się węglem, a następnie wolno alkalizuje mie-

szając, za pomocą 18 cm³ ługu sodowego ($d=1,33$). Po przesączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu zasady otrzymuje się 7,7 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-(3'-hydroksy-metylopiperydino)-20-keto- Δ^5 -pregnenu, którego chlorowodorek otrzymany w acetonie zawierającym 10% etanolu przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru, wykazuje temperaturę topnienia 242–246°C z rozkładem.

Przykład XIX. Postępuje się tak, jak w przykładzie XVIII, lecz wychodzi z 9 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 ,₁₆-pregnadienu, 157 cm³ dioksanu, 21 g racemicznej 3-hydroksypiperydiny, 2,25 g wodorotlenku potasowego i 67,5 cm³ wody.

Otrzymuje się 7,5 g mieszaniny obu odmian diastereoizomerycznych 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-(3'-hydroksypiperydino)-20-keto- Δ^5 - pregnenu. Te dwie odmiany diastereoizomeryczne różnią się konfiguracją węgla asymetrycznego noszącego grupę wodorotlenową na pierścieniu piperydynowym. Przez frakcjonowaną krystalizację mieszaniny w ketonie metyloctoetylowym i izopropanolu wyosobnia się obie odmiany posiadające temperatury topnienia odpowiednio 196–197°C oraz 199–200°C.

Przykład XX. Postępuje się tak, jak w przykładzie XVIII, lecz wychodzi z 5 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 ,₁₆-pregnadienu, 87,5 cm³ dioksanu, 13 g chlorowodoru 4-(3'-hydroksypropylo)-piperydiny, 5,28 g wodorotlenku potasowego i 37,5 cm³ wody, mieszając w ciągu 66 godzin w temperaturze pokojowej.

Otrzymuje się 5,3 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-[4'-(3"-hydroksypropylo)-piperydino]-20-keto- Δ^5 -pregnenu topniejącego w temperaturze 150–154°C, a następnie zestalającego się i ponownie topniejącego w temperaturze 195°C.

Przykład XXI. Postępuje się tak, jak w przykładzie XVIII, lecz wychodzi z 5 g 1 B, 3 B-dwuhydroksy-20-keto- Δ^5 ,₁₆-pregnadienu, 87,5 cm³ dioksanu, 10 g racemicznej 3-(3'-hydroksypropylo)-piperydiny, 1,25 g wodorotlenku potasowego i 37,5 cm³ wody, mieszając w ciągu 64 godzin w temperaturze pokojowej.

Otrzymuje się 5,5 g mieszaniny obu odmian diastereoizomerycznych 1 B, 3 B-dwuhydroksy-16-[3-(3"-hydroksypropylo)-piperydino]-20-keto- Δ^5 -pregnenu, który po krystalizacji w wodnym 50%-owym metanolu przedstawia stop papkowaty od temperatury 125°, a stop rzeźwisty w temperaturze około 160°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych steroidowych, o wzorze ogólnym I, w którym R i R' są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki węglowodorowe (takie jak rodniki alkilowe, cykloalkilowe, cykloalkiloalkilowe, aryłowe lub aralkilowe), albo tworzą z sąsiadującym atomem azotu rodnik heterocykliczny, mogący zawierać drugi heteroatom, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym, jak również ich soli, znamienny tym, że działa się aminą,

o wzorze $\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$, w którym R i R' posiadają znaczenie podane wyżej; na 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- $\Delta^{1,18}$ -pregnadien lub na trójester 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy)- Δ^1 -pregnenu, o wzorze III, w którym R'' i R''' oznaczają rodniki acylowe zawierające najwyżej 4 atomy węgla, po czym ewentualnie przekształca się związki zasadowe w sole.

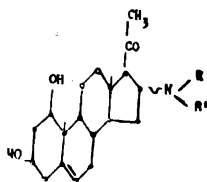
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto- $\Delta^{1,18}$ -pregnadien lub na trójester 1 β , 3 β -dwuhydroksy-20-keto-16-(5'-hydroksy-4'-metylowalerylooksy)- Δ^1 -pregnenu działa się

aminą o ogólnym wzorze $\text{HN} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$, w któ-

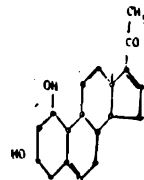
rej R i R' oznaczają bądź obydwie pochodne węglowodorowe z grupami wodorotlenowymi, bądź jeden — atom wodoru lub pochodną węglowodorową, a drugi — pochodną węglowodorową podstawioną grupą wodorotlenową, albo tworzą z sąsiadującym atomem azotu rodniki heterocykliczne, podstawione grupą wodorotlenową lub hydroksyalkilową, przy czym pierścień heterocykliczny może zawierać drugi heteroatom.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

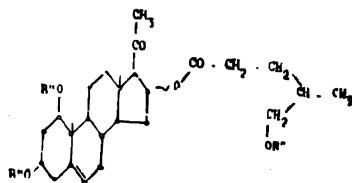
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



WZOR I'



WZOR II



WZOR III