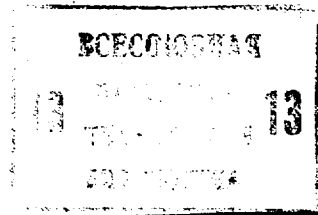




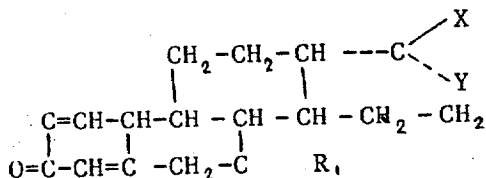
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



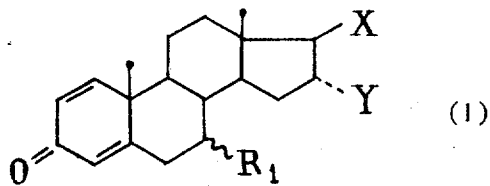
- (21) 3366202/23-04
- (22) 17.12.81
- (31) 8027272
- (32) 23.12.80
- (33) FR
- (46) 30.03.87. Бюл. № 12
- (71) Руссель Юклаф (FR)
- (72) Люсьен Неделек, Весперто Торелли и Даниэль Филиберт (FR)
- (53) 547.689.6.07(088.8)
- (56) Патент США № 4258039, кл. 4241241, опублик. 24.03.81.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-КЕТО- $\Delta^{1,4}$ -СТЕРОИДОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ В ПОЛОЖЕНИИ 7
- (57) Изобретение относится к замещенным стероидам, в частности к 3-кето- $\Delta^{1,4}$ -стероидам общей формулы 1



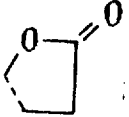
где $R_1 = C_1-C_4$ - алкил; $X + Y =$ образуют группу $>C-CH_2-CH_2-C(O)-O$ или $X = OH$; а $Y = -(CH_2)_2-C(O)-OMe$, при $Me = H$ или щелочной металл, причем R_1 находится в α -положении, которые проявляют антиальдостероновую активность. Для выявления активности среди замещенных стероидов были получены новые 1. Их синтез ведут дегидрированием соединения 1, где $X+Y$ - указанная группа, с помощью, например, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона в среде диоксана в инертной атмосфере. Полученный продукт при необходимости обрабатывают щелочью, например KOH (происходит размыкание цикла с получением $X=OH$ и $Y=CH_2-CH_2-C(O)-OMe$). Далее также при необходимости образовавшийся продукт гидролизуют в присутствии кислоты и выделяют целевой 1. Испытания 1 показывают, что они малотоксичны и проявляют лучшую активность, чем известный продукт. 2 табл.

(19) SU (11) 1301317 A3

Изобретение относится к способу получения новых производных стероидов 3-кето- $\Delta^{1,4}$ -стероидов, замещенных в положении 7, общей формулы



где R_1 - C_1 - C_4 -алкил;

X и Y вместе группа  или

X - радикал гидроксил;
Y - радикал $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$,
где Me - атом водорода или атом щелочного металла, причем заместитель R_1 находится в α -положении,

обладающих антиальдостероновой и антиандрогенной активностью.

Цель изобретения - получение новых стероидных соединений, обладающих преимуществами в фармакологическом отношении перед известными структурными аналогами.

Пример 1. γ -Лактон 17 β -гидрокси 7 α -пропил-3-оксо 17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Растворяют в инертной атмосфере 2 г γ -лактона 17 α -гидрокси 7 α -пропил-3-оксо 17 α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты и 1,44 г 2,3-дихлор-5,6-дициано 1,4-бензохинона в 10 см³ диоксана. Перемешивают с обратным холодильником в течение 1 ч 45 мин. Охлаждают льдом 10 мин, отсасывают осадок, прополаскивают его диоксаном.

Органический слой промывают 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия, а затем 1 н. раствором гидрата окиси аммония. Промывные воды заново экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат соединенные органические слои и отгоняют досуха под уменьшенным давлением. Получают 2,8 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесь бензол - этиловый эфир уксусной кислоты.

Собирают 1,4 г продукта, который кристаллизуют в 5 см³ этилового эфира и отсасывают.

Получают 1,3 г продукта, который можно перекристаллизовать в изопропанол. Т.пл. 202^oC.

Вычислено, %: С 78,49; Н 8,96.

$C_{25}H_{34}O_3 = 382,52$.

Найдено, %: С 78,6; Н 9,1.

Вращательная способность $[\alpha]_D = +3 \pm 2^o$ ($k = 0,8\%$ в хлороформе).

Пример 2. γ -Лактон 7 α -(3-хлорпропил) 17 β -гидрокси 3-оксо 17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Растворяют в инертной атмосфере 3,5 г γ -лактона 7 α -(3-хлорпропил) 17 β -гидрокси 3-оксо 17 α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты и 2,3 г 2,3-дихлор-5,6-дициано 1,4-бензохинона в 17,5 см³ диоксана.

Перемешивают с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждают льдом в течение 10 мин, отсасывают осадок, прополаскивают диоксаном и разбавляют фильтрат 30 см³ этилового эфира уксусной кислоты.

Промывают органический слой 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия, а затем 0,5 н. раствором гидрата окиси аммония. Заново экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат, отфильтровывают и отгоняют досуха под уменьшенным давлением.

Получают 4,7 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесь бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (8:2). Собирают 2,4 г масла, которое кристаллизуют в 5 см³ этилового эфира.

Получают 2,3 г продукта (т.пл. 196^oC), который можно перекристаллизовать в изопропанол для получения 1,9 г чистого продукта. Т.пл. 196^oC.

Вычислено, %: С 72,01; Н 7,98;
Cl 8,50.

$C_{25}H_{33}ClO_3 = 416,97$.

Найдено, %: С 72,0; Н 8,1;

Cl 8,7.

Вращательная способность $[\alpha]_D = +4 \pm 1,5^o$ ($k = 0,8\%$ в CHCl_3).

Пример 3. γ -Лактон 7 α -(бут-3-енил) 17 β -гидрокси 3-оксо 17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Растворяют в инертной атмосфере 4,7 г γ -лактона 7 α -(бут-3-енил) 17 β -гидрокси 3-оксо 17 α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты и 3,5 г 2,3-дихлор-5,6-дициано 1,4-бензохинона в 23,5 см³ диоксана. Перемешивают с обратным холодильником в течение

2 ч 30 мин, охлаждают льдом, отсасывают осадок, прополаскивают его диоксаном.

Разбавляют фильтрат 30 см³ этилового эфира уксусной кислоты, промывают 5 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия, затем 0,5 н. раствором гидрата окиси аммония, а затем водой. Экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат, фильтруют и перегоняют под уменьшенным давлением. Получают 5,2 г масла, которое хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (8:2). Собирают 1,8 г продукта, который кристаллизуют в эфире.

Получают 1,7 г целевого продукта. Т.пл. 197°С.

Вычислено, %: С 79,15; Н 8,69.

$C_{26}H_{34}O_3 = 394,53$

Найдено, %: С 79,3; Н 8,8.

Вращательная способность $[\alpha]_D = -7 \pm 1^\circ$ (k = 0,9% в СНСl₃).

Пример 4. Соль калия 17β-гидрокси 3-оксо 7α-пропил 17α-прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

2 г полученного в примере 1 γ-лактона 17β-гидрокси 7α-пропил 3-оксо 17α-прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты вводят в суспензию в 11,2 см³ 0,45 н. этанолового раствора едкого кали и 11,2 см³ воды. Нагревают с обратным холодильником 15 мин, перегоняют досуха под уменьшенным давлением и прибавляют 50 см³ ацетона. Охлаждают льдом и отсасывают целевой продукт.

Получают 2 г продукта. Т.пл. 280°С.

Этот продукт растворяется в тепловой смеси вода - ацетон (1:1). Фильтруют, прибавляют 70 см³ ацетона, леденят и отсасывают.

Получают 1,7 г целевой соли калия в виде моногидрата. Т.пл. 280°С.

Вычислено, %: С 68,45; Н 8,04.

$C_{25}H_{35}KO_4 = 438,63$ (продукт, высушенный при 100°С).

Найдено, %: С 68,2; Н 8,0.

Вычислено, %: С 65,75; Н 8,17.

$C_{25}H_{35}KO_4 \cdot 1H_2O$ (невысушенный).

Найдено, %: С 65,5; Н 8,2.

Вращательная способность $[\alpha]_D = -20 \pm 1^\circ$ (k = 1% в воде).

Пример 5. Соль калия 7α-(3-хлорпропил)17β-гидрокси 3-оксо

17α-прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Действуя, как указано в примере 4, но исходя из 0,84 г полученного в примере 2 продукта, получают 0,62 г целевого продукта. Т.пл. 230°С.

Вычислено, %: С 60,29; Н 7,43;

Cl 7,12.

$C_{25}H_{34}ClKO_4 = 473,094$ (сольват в 5% воды)

Найдено, %: С 60,4; Н 7,0;

Cl 7,2.

К.Фишер: 4,7-5,2% воды.

Вращательная способность $[\alpha]_D = -22,5 \pm 1,5^\circ$ (k = 1,1% в воде).

Пример 6. Соль калия 7α-(бут-3-энил)17β-гидрокси 3-оксо 17α-прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Действуя, как указано в примере 4, но исходя из 1,16 г полученного в примере 3 продукта, получают 0,634 г целевого продукта. Т.пл. ≈ 270°С.

Вычислено, %: С 67,93; Н 7,89.

$C_{26}H_{35}KO_4 \cdot 1/2 H_2O = 459,65$

Найдено, %: С 67,6; Н 7,8.

К.Фишер: 1,9-2,1% воды.

Вращательная способность $[\alpha]_D = -32 \pm 1^\circ$ (k = 1% в воде).

Пример 7. γ-Лактон 17β-гидрокси 7α-пропил 3-оксо 17α-прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

10 г γ-лактона 17β-гидрокси-7α-пропил 3-оксо 17α-прегна-4-ен

21-карбоновой кислоты вводят в суспензию в инертной атмосфере в 60,5 см³ метанолового раствора едкого калия и 60,5 см³ воды. Нагревают с обратным холодильником в течение 15 мин

и получают раствор соли калия (раствор А). Отдельно готовят буферный раствор, содержащий 13,6 г первичного фосфата натрия в 1,9 л воды.

Прибавляют 60 см³ 1 н. раствора едкого натра и доводят рН до 7,2 прибавкой 6,1 см³ 1 н. раствора едкого натра (раствор В).

Смешивают 1,5 л раствора В с раствором А, а затем прибавляют 50 мг 2-метил-1,4-нафтохинона, 100 см³ ферментативной мази *Arthrobacter simplex* и 10 г гифлосуперцела.

Суспензию перемешивают под барботированием воздуха в течение 24 ч при 33 ± 1°С.

Затем подкисляют при помощи 100 см³ 5 н. соляной кислоты и перемешивают 30 мин при комнатной тем-

пературе. Прибавляют 400 см³ этилового эфира уксусной кислоты, перемешивают 15 мин, фильтруют на гифлосуперцелле и прополаскивают этиловым эфиром уксусной кислоты.

Декантируют фильтрат, промывают 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия, затем водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Заново экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат, фильтруют и отгоняют досуха под уменьшенным давлением. Получают 9,5 г целевого продукта.

Осадок гифлосуперцелла вводится заново в суспензию в 150 см³ метанола в течение 30 мин при перемешивании. Отфильтровывают, концентрируют фильтрат под уменьшенным давлением, разбавляют водой и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Сушат, фильтруют и получают 0,6 г целевого продукта. Новая экстракция гифлосуперцелла смесью хлористый метилен - метанол (1:1) позволяет recuperare 140 мг продукта.

Соединяют три партии (т.е. 10,2 г), растворяют их в 300 см³ этилового эфира уксусной кислоты при 50°C и прибавляют 41,5 г активированного угля. Перемешивают 5 мин и отфильтровывают на гифлосуперцелле. Отгоняют фильтрат досуха под уменьшенным давлением.

Забирают кристаллы в 25 см³ изопропилового эфира, отсасывают и собирают 9,6 г чистого продукта. Т.пл. 202°C.

Продукт идентичен продукту примера 1.

Пример 8. γ -Лактон 17 β -гидрокси 7 α -пропил 3-оксо 17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

1 г γ -лактона 17 β -гидрокси 7 α -пропил 3-оксо 17- α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты в 10 см³ безводного толуола и 1,1 селенового ангидрида в бензоле нагревают при 100°C в инертной атмосфере. После 1 ч перемешивания полученный раствор разбавляют 30 см³ этилового эфира уксусной кислоты, промывают водой и водным раствором бикарбоната натрия. Заново экстрагируют водные слои этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат, фильтруют и перегоняют досуха под уменьшенным давлением. Получают 1,25 г масла, которое хро-

матографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (8:2).

Получают 850 мг целевого продукта. Т.пл. 202°C.

Продукт идентичен продукту примера 1.

Пример 9. γ -Лактон 7 α -бутил-17 β -гидрокси 3-оксо 17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Действуя, как указано в примере 7, но исходя из 2 г γ -лактона 7 α -бутил 17 β -гидрокси 3-оксо-17 α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты, получают 1,6 г целевого продукта (чистого). Т.пл. 183°C.

Вычислено, %: С 78,74; Н 9,15.

$C_{26}H_{36}O_3 = 396,5$

Найдено, %: С 79,0; Н 9,3.

Вращательная способность $[\alpha]_D = -9,5 \pm 2^\circ$ ($k = 0,7\%$ в $CHCl_3$).

Пример 10. γ -Лактон 7 α -(2-метилпропил) 17 β -гидрокси 3-оксо-17 α -прегна-1,4-диен 21-карбоновой кислоты.

Действуют, как указано в примере 7, но исходя из 1 г γ -лактона 7 α -(2-метилпропил) 17 β -гидрокси 3-оксо 17- α -прегн-4-ен 21-карбоновой кислоты, получают 0,9 г целевого продукта (первая партия).

Собирают осадок гифлосуперцелла хлористым метиленом, фильтруют, промывают фильтрат при помощи водного раствора бикарбоната натрия, сушат, фильтруют и упаривают досуха, получают 0,2 г продукта (вторая партия).

Обе партии соединяют, очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (8:2). Собирают 0,925 г продукта, который можно перекристаллизовать в изопропанол. Т.пл. 245°C.

Вычислено, %: С 78,74; Н 9,15.

$C_{26}H_{36}O_3 = 396,5$

Найдено, %: С 78,9; Н 9,4.

$[\alpha]_D = +6,5 \pm 2^\circ$ ($k = 0,5\%$ в $CHCl_3$).

Пример 11. 17 β -Окси-7 α -пропил-3-оксо-17 α -прегна-1,4-диен-21-карбоновая кислота.

Растворяют 500 мг 17 β -окси-7 α -пропил-3-оксо-17 α -прегна-1,4-диен-21-карбоксилата калия в 15 мл воды, раствор охлаждают приблизительно до +5°C, добавляют при перемешивании 12 мл 0,1 н. соляной кислоты и продолжают перемешивание еще в течение

15 мин. Затем остаток обезвоживают, промывают водой и сушат до постоянного веса. Получают 420 мг целевого продукта, $R_f = 0,2$ (метиленхлорид/этанол 8:2), т.пл. $\sim 205^\circ\text{C}$ (разл.).

Вычислено, %: С 74,13; Н 9,08;
 H_2O 1,1.

Найдено, %: С 74,1; Н 9,0;
 H_2O 0,9.

Изучение антиальдостероновой активности.

Изучение проводилось с помощью теста, разработанного Кагава и Маркусом по следующей методике.

Самцы крыс *Sprague Dawley* SPFZFFACREPO весом 180 г были подвергнуты адrenaлэктомии за семь дней до диуреза, анестезированы имальгеном (кетамин) интраперитонеально дозой 100 мг/кг, с момента операции и до начала эксперимента получали в качестве питьевой воды физиологический раствор.

За 17 ч до диуреза животным не давали пищи, физиологический раствор заменили на воду с 5% глюкозы.

Продукты вводили орально за 1 ч перед посадкой в клетку.

В момент проведения диуреза животные получали водно-солевую перегрузку интраперитонеальным путем в количестве 5 мл 9%-ного физиологического раствора (на одно животное) и 1 мг/кг моноацетата альдостерона в виде 2,5%-ного спиртового раствора подкожно.

Затем крыс поместили по две в клетку для диуреза без еды и питья на 4 ч.

По истечении этого времени проводили усиленное мочеиспускание под давлением на мочевой пузырь и измеряли объем собранной мочи.

После тщательной промывки клеток и стеклянной посуды объем мочи составил 50 см³. В этом растворе проводили определение натрия и калия мочевого происхождения фотометрией пламени на автоанализаторе.

Полученные результаты, выраженные в процентах ингибирования активности 1 мг/кг моноацетата альдостерона, введенного подкожно, на логарифм отношения концентрации натрия к концентрации калия (метод Кагава) приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Продукт	Ингибирующее действие, %, при введении продукта в дозе, мг/кг				
	оральном		подкожном		
	0,4	2	0,4	2	10
По примеру 4	30	80	58	94	-
Известный	22	69	58	81	-
По примерам 5, 10, 11	-	40	-	49	74
Известный	-	30	-	29	31

Изучение антиандрогенной активности.

Группы из 5 кастрированных самцов крыс в возрасте примерно 4 недель (вес примерно 100 г) получали одновременно (за две отдельные инъекции) и ежедневно в течение 8 дней подкожно испытуемый продукт и 50 мг

пропионата тестостерона (продукты суспендированы в карбоксиметилцеллюлозе, содержащей 0,2% твина, их вводят в объем 0,5 см³).

Животных умертвили через 24 ч после последней обработки, изъяли простату и зафиксировали на 24 ч в 10%-ном растворе формальдегида (на физи-

ологическом растворе), потом рассекли и взвесили.

Ингибирование увеличения веса простаты, вызванного пропионатом тестостерона, рассматривается как антиандрогенная активность продуктов.

Полученные результаты приведены в табл.2.

Т а б л и ц а 2

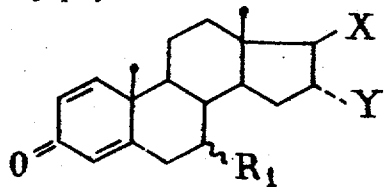
Продукт	Ингибирующее действие, %, при введении продукта в дозе, мг		
	3	10	30
По примеру 4	10	6	11
Известный	9	13	31

Продукты, полученные по предлагаемому способу, являются более активными, чем известные продукты, по целевой активности (антиальдостероной).

Кроме того, продукт примера 4 является меньшим антиандрогеном, чем известный продукт (антиандрогенная активность является побочным действием, которое стараются по возможности снизить). При испытаниях на токсичность в дозах 12,5-50-200 мг/кг на различных животных не обнаружено признаков клинической интоксикации.

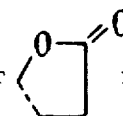
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения 3-кето- $\Delta^{4,4}$ -стероидов, замещенных в положении 7, общей формулы I



где R_1 - C_1 - C_4 -алкил;

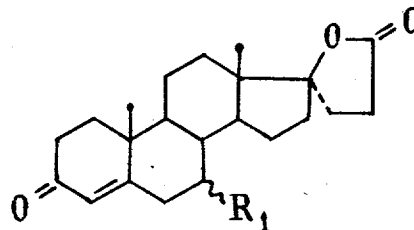
X и Y вместе образуют



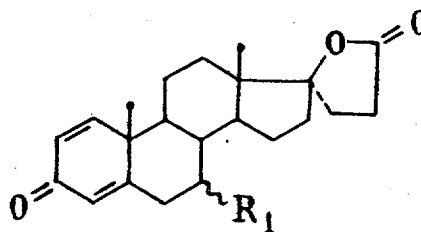
группу

или

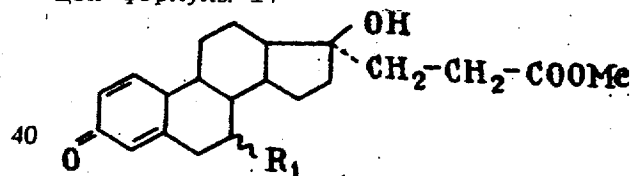
5 X - гидрогруппа, а Y - $CH_2-CH_2-COOMe$, где Me - водород или атом щелочного металла, причем заместитель R_1 находится в α -положении, 10 заключающийся в том, что соединение формулы II



15 где R_1 имеет указанные значения, 20 подвергают взаимодействию с дегидрирующим агентом и полученный продукт формулы III



25 где R_1 имеет указанные значения, 30 при необходимости подвергают взаимодействию с гидроокисью щелочного металла с получением соединения общей формулы IV



35 где R_1 имеет указанные значения, а 40 Me - атом щелочного металла, и затем при необходимости подвергают кислотному гидролизу с помощью кислотного агента для получения целевого продукта формулы I, где Y - $-CH_2-CH_2-COOMe$, где Me - водород, после чего целевые продукты выделяют.

50 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве гидроокиси щелочного металла используют гидроокись калия.