



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

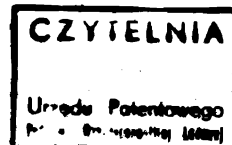
Zgłoszono: 18.08.78 (P. 209122)

Pierwszeństwo: 18.08.77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Cpis patentowy opublikowano: 10.11.1982

Int. Cl.<sup>2</sup> C07J 73/00  
C07J 63/00  
C07J 41/00



Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Budapeszt  
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-17a-aza-D-  
-homo-5 $\alpha$ -androstanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę metylenową lub grupę =N-CH<sub>3</sub>, n oznacza 1 lub 2, a linia ~ oznacza konfigurację  $\alpha$  lub  $\beta$ , ich soli addycyjnych z kwasami oraz soli czwartorzędowych tych związków o ogólnym wzorze 1a, w którym R<sub>1</sub>, n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, R<sub>2</sub> oznacza grupę alkilową lub alkenylovą, każda o 1—4 atomach węgla, z warunkiem, że gdy R<sub>1</sub> oznacza grupę =N-CH<sub>3</sub> wówczas R<sub>2</sub> jest przyłączony do atomu azotu tej grupy, i A oznacza atom chlorowca.

Związki o ogólnym wzorze 1 i 1a oraz związki pośrednie do ich wytwarzania o ogólnym wzorze 3, w którym R<sub>3</sub> oznacza grupę alkanosulfonyloksylovą, arylosulfonyloksylovą lub aralkilosulfonyloksylovą, o ogólnym wzorze 5 w którym symbole mają wyżej określone znaczenia, oraz o ogólnym wzorze 6, w którym symbole mają wyżej określone znaczenia, stanowią nowe związki dotychczas nie opisane w literaturze fachowej.

Znane związki o najbardziej zbliżonej strukturze przedstawiono w opisie patentowym W. Brytanii nr 1345971. Są to pochodne 17-aza-pregnanu, które wykazują działanie bakteriobójcze oraz obniżające poziom cholesterolu we krwi.

Związek o ogólnym wzorze 2, w którym R<sub>4</sub> oznacza grupę  $\alpha$ - lub  $\beta$ -hydroksylovą, stosowany w sposobie według wynalazku jako związek wy-

2

ściowy, jest znany i opisany na przykład w Tetrahedron 21(4), 734—57 (1965) i Helv. Chim. Acta 38, 1404 (1955).

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 posiadają wartościowe właściwości fizjologiczne, a ich czwartorzędowe sole o ogólnym wzorze 1a stanowią doskonale nie depolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowomięśniowe, posiadające krótki okres działania.

Według wynalazku sposób wytwarzania pochodnych 3-amino-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu o ogólnym wzorze 1, w którym symbole mają wyżej określone znaczenia, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli o ogólnym wzorze 1a, polega na tym, że poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 2, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej określone znaczenie, z halogenkiem kwasu alkanosulfonowego, arylosulfonowego lub aralkanosulfonowego, tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym R<sub>3</sub> ma wyżej określone znaczenie, poddaje się reakcji z heterocykliczną aminą o ogólnym wzorze 4, w którym R<sub>1</sub> i n mają wyżej określone znaczenia, tak otrzymaną 3-aminową pochodną o ogólnym wzorze 5, w którym R<sub>1</sub>, n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, poddaje się redukcji, tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 6, w którym R<sub>1</sub>, n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia poddaje się reakcji ze środkiem metylującym wytwarzając związek o ogólnym wzorze 1 i ewentualnie przeprowadza się tak wy-

tworzony związek o ogólnym wzorze 1 w jego sól addycyjną z kwasem lub poddaje reakcji z chlorkiem alkilu lub alkenyłu wytwarzając odpowiednią sól czwartorzędową o ogólnym wzorze 1a, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ , A, n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia.

Korzystna realizacja sposobu według wynalazku polega na tym, że znany związek o ogólnym wzorze 2 [Tetrahedron 21 (4), 743—57 (1965), Helv. Chim. Acta 38, 1404 (1955)] poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu sulfonowego, korzystnie z chlorkiem kwasu metanosulfonowego lub chlorkiem kwasu p-toluenosulfonowego, w aminie trzeciorzędowej lub w mieszaninie aminy trzeciorzędowej takiej jak pirydyna i obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie chlorku metylenu, w temperaturze poniżej 30°C, korzystnie 5—10°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną wylewa się na wodę, wytrącony produkt odsąca a następnie uwalnia od aminy trzeciorzędowej przez przemycie rozcieńczonym kwasem a potem wodą albo alternatywnie produkt ekstrahuje się chlorkiem metylenu w celu oddzielenia aminy trzeciorzędowej.

Do otrzymanej pochodnej kwasu alkanolub aralkanosulfonowego o ogólnym wzorze 3 dodaje się pięcio- lub sześciocłonową aminę heterocykliczną zawierającą jeden lub dwa atomy azotu, korzystnie pirolidynę, N-metylopiperazynę lub piperydynę i całość utrzymuje się w temperaturze poniżej 140°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalnika, do zakończenia reakcji. Następnie oddestylowuje się nadmiar heterocyklicznej aminy i ewentualny obojętny rozpuszczalnik, pozostałość uciera z wodą, sączy, przemywa wodą w celu usunięcia aminy heterocyklicznej albo alternatywnie pozostałość odparowuje się, uciera z odpowiednim rozpuszczalnikiem, korzystnie z acetonem lub acetonitrylem i odsąca.

Otrzymany produkt w razie potrzeby oczyszcza się przez rekryształizację lub wygotowanie w odpowiednim rozpuszczalniku.

Otrzymany w ten sposób związek o ogólnym wzorze 5 poddaje się redukcji kompleksowym wodorkiem metalu, korzystnie wodorkiem litowo-glinowym lub dwu(2-metoksyetoksy)glinowodorkiem litowo-sodowym, w obojętnym rozpuszczalniku, np. czterowodorofuranie lub dioksanie, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Reakcja kończy się po od 1—2 do 40—50 godzinach. Po zakończeniu reakcji nadmiar środka redukującego rozkłada się w znany sposób, np. wodą lub octanem etylu w obecności azotu, osad odsąca i kilkakrotnie przemywa, korzystnie rozpuszczalnikiem stosowanym jako środowisko reakcji. Po odparowaniu rozpuszczalnika i cieczy płuczącej pozostałość krystalizuje się.

Otrzymany związek o ogólnym wzorze 6 metyluje się w następujący sposób: związek ten rozpuszcza się w nadmiarze kwasu mrówkowego i formaldehydu i całość utrzymuje we wrzeniu w ciągu kilku godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę odparowuje się do syropowatej pozostałości, którą alkalinizuje się, rozcieńcza wodą, sączy

i przemywa wodą do odczynu obojętnego. Otrzymuje się związek o wzorze 1, który oczyszcza się przez krystalizację z polarnego rozpuszczalnika, jak eter lub aceton.

Związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w nietoksyczne, fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, stosując znane metody. W organizmach żywych najkorzystniejsze właściwości wykazują zwłaszcza nieorganiczne sole addycyjne z kwasami chlorowodorowymi oraz organiczne octany, glikoniany, winiany i alkanosulfoniany.

Związki o ogólnym wzorze 1a wytwarza się z zasad o ogólnym wzorze 1. Związek o ogólnym wzorze 1 rozpuszcza się w rozpuszczalniku obojętnym, korzystnie w acetonie lub mieszaninie acetonu i chlorku metylenu, i dodaje nadmiar odpowiedniego halogenku alkilu lub alkenyłu, korzystnie bromku metylu, jodku metylu lub bromku allilu, w odpowiednim rozpuszczalniku stosowanym jako środowisko reakcji. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, pod ciśnieniem atmosferycznym lub w bombie reakcyjnej przy nadciśnieniu kilku atmosfer. Po zakończeniu reakcji wytrącony produkt odsąca się i ewentualnie wyodrębnia produkt po oddestylowaniu rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników oraz nadmiaru związku czwartorzędowego, korzystnie przez traktowanie eterem lub acetonem. Rozpuszczalnik ten można także dodać bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej przed odsączeniem wytrąconego produktu. Produkt w razie potrzeby rekryształizuje się.

Do szczególnie korzystnych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku należą następujące związki o ogólnym wzorze 1a:

dwu(metylojodek) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu,

dwu(metylojodek) 3 $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu i

dwu(metylojodek) 3 $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu, a najkorzystniejszy związek stanowi dwu(metylobromek) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu.

Wiadomo, że w lecznictwie stosuje się przede wszystkim środki zwalniające napięcie mięśni, które wykazują najkorzystniejsze działania, to znaczy są łatwe do kontrolowania i należą do środków nie depolaryzujących, czyli typu konkurencyjnego. [Negwer (1971)4821], takie jak bromek pancuronium. Związki te na ogół odznaczają się przedłużonym działaniem i dlatego jako środki zwalniające napięcie mięśni o krótkim okresie działania prawie wyłącznie stosuje się suxamethonium — środek depolaryzujący [Negwer (1971) 2289].

Dotychczas nie stosowano w terapii środków zwalniających napięcie mięśni posiadających krótki okres działania i należących do środków do nie depolaryzujących. Związki wytwarzane w sposób według wynalazku posiadają w przybliżeniu taki sam czas działania jak suxamethonium ale należą do związków nie depolaryzujących, dzięki czemu są łatwe do kontrolowania przy stosowaniu terapeutycznym.

Nowe związki stanowią środki blokujące przewodnictwo nerwowomięśniowe, typu środków konkurencyjnych, to znaczy hamują przewodnictwo bodźca nerwowego na mięśnie poprzeczne. Działanie tych związków może być skompensowane inhibitorami eterazy cholinowej, np. fizostyginą. Nie wykazują one wpływu ani na krwioobieg, ani na wydzielanie wewnętrzne.

Badanie siły oraz okresu działania związków wytwarzanych sposobem według wynalazku przeprowadzano na uśpionych kotach oraz na czuwających psach. U uśpionych kotów drażniono prądem elektrycznym nerw strzałkowy, rejestrowano skurcz mięśnia piszczelowego. Określono dożylne dawki różnych badanych związków, które zmniejszały skurcz mięśnia do połowy oznaczonej wartości pierwotnej (wartości ED<sub>50</sub>). Wartości ED<sub>50</sub> oraz odpowiadające im okresy działania podano w tabelicy 1. Określenie „okres aktywności” oznacza czas od pierwszego wystąpienia efektu działania badanych związków do przywrócenia normalnego skurczu mięśnia. Dla każdego związku badano 4 dawki po 6 zwierząt na każdą dawkę. Jako związek referencyjny użyto suxamethonium. Stwierdzono, że nowe związki powodowały blok nerwowomięśniowy w przybliżeniu o takim samym okresie trwania jak blok wywołany suxamethonium.

Czuwającym psom podano cztery dawki badanego związku powodujące całkowite zwolnienie napięcia mięśni. Dla każdego związku użyto 4 zwierzęta. Określono czas od podania do całkowitego zwiótczenia mięśni, oraz czas od podania do ustąpienia działania związków. Wyniki badań przedstawiono w tabelicy 2. Stwierdzono, że czas ustępowania działania nowych związków jest krótszy niż w przypadku suxamethonium.

Tabela 1

Związek badany	ED <sub>50</sub> μg/kg	Okres działania minut
dwu(metylobromek) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	100	11,2
dwu(metylojodek) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	120	12,4
dwu(metylobromek) 3 β-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	125	13,0
dwu(metylojodek) 3 β-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	105	12,6
Suxamethonium	60	11,0

Tabela 2

Związek badany	Dawka	Czas do maks. efektu (sekund)	Okres działania (minut)
dwu(metylobromek) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	100	18	8,6
dwu(metylojodek) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	100	19	8,5
dwu(metylobromek) 3 β-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	100	21	9,5
dwu(metylojodek) 3 β-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu	100	17	8,8
Suxamethonium	100	16	10,3

Wytwarzane w sposób według wynalazku biologicznie czynne związki stosuje się do celów farmakologicznych w postaci typowych środków farmaceutycznych. Środki zawierające te związki przygotowuje się w typowy sposób, stosując nowe związki łącznie z farmaceutycznymi nośnikami lub rozcieńczalnikami.

Jako nośniki stosuje się obojętne związki, które nie wchodzi w reakcję ze składnikami czynnymi, na przykład wodę. Środki te mogą być sterylizowane. Ponadto mogą one zawierać różne dodatki zmieniające ciśnienie osmotyczne, np. sole lub bufory.

W celu przygotowania roztworów do wstrzykiwań składniki czynne rozpuszcza się w apyrogenym roztworze fizjologicznym chlorku sodowego lub w dwukrotnie destylowanej wodzie, tak aby uzyskać stężenie składnika czynnego 0,5—10 mg/ml. Tak przygotowane roztwory sterylizuje się, a następnie ampukuje w warunkach sterylnych.

Przy podawaniu dorosłym składniki czynne stosuje się w dawce 0,1—0,5 mg/kg wagi ciała. Związki te korzystnie stosuje się dla ułatwienia krótkich zabiegów medycznych, przede wszystkim chirurgicznych — intubacji, leczeniu złamań, skręceń w stawie, nadwyrężeń mięśni lub ścięgien, a także przy leczeniu wstrząsami jako środek zapobiegający występowaniu skurczów mięśniowych.

Przykład I. Dwu(metylobromek) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu.

2 g (0,0055 mola) 3 α-pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 α-androstanu rozpuszcza się w mieszaninie 50 ml suchego acetonu i 50 ml suchego chlorku metylenu, po czym dodaje roztwór 3,29 g (0,034 mola) bromku metylu w 35 ml acetonu. Mie-

szaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 32 godzin.

Przebieg reakcji kontroluje się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się, wytrącony krystaliczny produkt odsącza, przemywa starannie mieszaniną chlorku metylenu i acetonu (1:1) i krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru.

Wydajność 2,49 g (81,4% dwu(metylobromku) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 288—290°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : +28,6° (c=1% w chloroformie). NMR: 0,79 (19-CH<sub>3</sub>), 1,49 (18-CH<sub>3</sub>), 3,11 (3-NCH<sub>3</sub>), 2,94 (17a-NCH<sub>3</sub>).



obliczono: C 56,93%, H 8,75%, N 5,10%, Br 29,19%,  
znaleziono: C 56,71%, H 8,60%, N 5,00%, Br 28,92%.

Stosowany jako związek wyjściowy 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu wytwarza się w wyżej opisany sposób.

Przykład Ia. 3 $\beta$ -mezyloksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

40 g (0,121 mola) 3 $\beta$ -hydroksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w 600 ml suchej pirydyny, po czym dodaje przy energicznym mieszaniu 20,8 g (0,181 mola) chlorku kwasu metanosulfonowego, tak aby temperatura utrzymała się w zakresie 0—5°C. Całość miesza się w ciągu 3 godzin w tej samej temperaturze, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji roztwór pirydynowy wkrapla się do 4000 ml wody z lodem, wytrącony osad odsącza, przemywa do usunięcia pirydyny i do odczynu obojętnego, kolejno wodę, 2% wodnym roztworem kwasu solnego i ponownie wodą. Otrzymany produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C.

Wydajność 48 g (95,5%). 3 $\beta$ -mezyloksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 167—168°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +13,9 (c=1% w chloroformie). IR: 1170 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>) 1160 cm<sup>-1</sup> (amid I-rz.). NMR: 0,82 (19-CH<sub>3</sub>), 1,15 (18-CH<sub>3</sub>), 3,00 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,60 (3 $\alpha$ -H), 6,70 (17 $\alpha$ -NH).



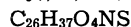
obliczono: C 62,66%, H 8,61%, N 3,65%,  
znaleziono: C 62,40%, H 8,40%, N 3,50%.

Przykład Ib. 3 $\beta$ -toksyloksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

130 g (0,283 mola) 3 $\beta$ -hydroksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w 3900 ml suchej pirydyny, po czym dodaje 283 g (1,44 mola) świeżo przekrystalizowanego chlorku p-toluenosulfonylu.

Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji roztwór pirydyny dodaje się przy energicznym mieszaniu do 20 litrów wody z lodem. Wytrącony osad odsącza się, przemywa się do usunięcia pirydyny i do odczynu obojętnego, 2% wodnym roztworem kwasu i wodą. Otrzymany produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60—70°C, a następnie przy mieszaniną wygotowuje w 700 ml acetonu.

Wydajność 158 g (80,7%) 3 $\beta$ -tosyloksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 258—260°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -2,2° (c=1% w chloroformie). IR: 1175 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), 1665 cm<sup>-1</sup> (amid I-rz.). NMR: 0,75 (19-CH<sub>3</sub>), 1,12 (18-CH<sub>3</sub>), 2,43 (metyl tosylowy), 4,40 (3 $\alpha$ -H), 6,95 (17 $\alpha$ -NH).

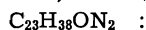


obliczono: C 67,97%, H 8,06%, N 3,05%,  
znaleziono: C 67,62%, H 7,82%, N 2,90%.

Przykład Ic. 3 $\alpha$ -pirolidyno-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

16 g (0,041 mola) 3 $\alpha$ -mezyloksy-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w 100 ml pirolidyny. Roztwór utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 20 godzin, po czym schładza do temperatury pokojowej. Wytrącony krystaliczny związek odsącza się i przemywa wodą do usunięcia pirolidyny. Ługi macierzyste odparowuje się, pozostałość uciera z wodą, sączy i przemywa starannie wodą. Oba krystaliczne produkty łączy się, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60—70°C, po czym przy mieszaniną wygotowuje w 60 ml acetonitrylu.

Wydajność 13,7 g (91,6%) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17-keto-17 $\alpha$ -aza-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 285—288°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +13,3° (c=1% w chloroformie). IR: 1660 (amid I-rz), 2880—2500 (N-CH<sub>2</sub>).



obliczono: C 77,09%, H 10,61%, N 7,83%,  
znaleziono: C 76,80%, H 10,50%, N 7,70%.

Przykład Id. 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

10,5 g (0,029 mola) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17-keto-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w 205 ml suchego dioksanu, po czym w strumieniu azotu ostrożnie dodaje 10,5 g wodoru litowo-glinowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w reaktorze zaopatrzonym w rurkę z CaCl<sub>2</sub> i chłodnicę zwrotną, po czym utrzymuje we wrzeniu w ciągu 30 minut.

Następnie mieszaninę schładza się do 10°C i rozkłada nadmiar wodoru litowo-glinowego dodając przy mieszaniną, w intensywnym strumieniu azotu, 20 ml wody. Osad złożony z wodorotlenku litowego i wodorotlenku glinowego odsącza się i starannie przemywa kilkoma porcjami dioksanu. Roztwór dioksanowy odparowuje się do sucha i otrzymaną pozostałość oczyszcza przez strącanie.

Wydajność 9,1 g (90,2%) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 84—85°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +4,6° (c=1% w chloroformie). NMR: 0,79 (19-H), 1,02 (18-CH<sub>3</sub>), 2,8 (17-CH<sub>3</sub>).



obliczono: C 80,23%, H 11,62%, N 8,13%,  
znaleziono: C 80,01%, H 11,50%, N 7,92%.

Przykład Ie. 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

7,1 g (0,02 mola) 3 $\alpha$ -pirolidyno-17 $\alpha$ -aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w mieszaninie 85 ml kwasu mrówkowego i 64 ml formaldehydu, po czym mieszaninę tę utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 2,5 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następną porcją 64 ml formaldehydu i całość utrzymuje we wrzeniu w ciągu następnych dwóch godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się prawie do sucha i doprowadza wartość pH do 10 za pomocą 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąconą bezpostaciową substancję odsącza się, przemywa do odczynu obojętnego wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50–60°C. Produkt oczyszcza się przez wygotowanie w 40 ml eteru.

Wydajność 5,6 g (75,9%) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 156–158°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +9,8° (c=1% w chloroformie). NMR: 0,77 (19-CH<sub>3</sub>), 0,83 (18-CH<sub>3</sub>), 2,21 (17a-CH<sub>3</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 84,44%, H 11,73%, N 7,82%,  
znaleziono: C 80,20%, H 11,52%, N 7,71%.

Przykład II. Dwu(metylojodek) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu.

2 g (0,0055 mola) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w mieszaninie 10 ml acetonu i 15 ml etanolu w temperaturze wrzenia, po czym do wrzącej mieszaniny dodaje się 4 g (0,028 mola) jodku metylu. Wrzenie utrzymuje się w ciągu 60 minut, po czym schładza mieszaninę reakcyjną poniżej temperatury 10°C. Wytrącone kryształy odsącza się i przemywa mieszaniną acetonu i etanolu o tym samym składzie jak wyżej. Wydajność 2,8 g (79,09%) dwu(metylojodku) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 293–295°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : +28,4° (c=1% w roztworze wodnym). NMR: 0,80 (19-CH<sub>3</sub>), 1,48 (18-CH<sub>3</sub>), 2,94 (17a-CH<sub>3</sub>), 3,12 (3  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>:

obliczono: C 49,21%, H 7,57%, N 4,41%,  
znaleziono: C 49,00%, H 7,60%, N 4,30%.

Przykład III. Dwu(allilobromek) 3  $\alpha$ -(4-metylo-piperazylo)-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu.

0,3 g (0,0007 mola) 3  $\alpha$ -(4-metylo-piperazylo)-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w mieszaninie 5 ml acetonu, 2 ml chlorku metylenu, po czym dodaje 1,39 g (0,0114 mola) bromku allilu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się we wrzeniu w ciągu godziny po czym schładza do temperatury pokojowej, i rozcieńcza 50 ml eteru. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru (1:5).

Wydajność 0,40 g (82,13%) dwu(allilobromku) 3  $\alpha$ -(4-metylo-piperazylo)-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 200–202°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : +3,6° (c=1% w roztworze wodnym).

C<sub>31</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>:

obliczono: C 59,14%, H 8,74%, N 6,67%, Br 25,43%,  
znaleziono: C 58,91%, H 8,50%, N 6,41%, Br 25,1%.

Przykład IV. Dwu(metylobromek) 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu.

Postępuje się jak w przykładzie I, stosując jako związku wyjściowe 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan i bromek metylu.

Wydajność 87% dwu(metylobromku) 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu.

Temperatura topnienia 270–280°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : 0° (c=1% w wodzie). NMR: 0,81 (19-CH<sub>3</sub>), 1,48 (18-CH<sub>3</sub>), 2,89, 2,95 (17a-NCH<sub>3</sub>), 3,11 (3  $\beta$ -NCH<sub>3</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>:

obliczono: C 56,93%, H 8,75%, N 5,10%, Br 29,19%,  
znaleziono: C 56,68%, H 8,50%, N 4,90%, Br 29,00%.

3  $\alpha$ -mezyloksy-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie Ia, stosując jako związku wyjściowe 3  $\alpha$ -hydroksy-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan i chlorek kwasu metanosulfonowego. Wydajność 87% 3  $\alpha$ -mezyloksy-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 174–176°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +0,76° (c=1% w chloroformie).

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>NS:

obliczono: C 62,66%, H 8,61%, N 3,65%,  
znaleziono: C 62,40%, H 8,50%, N 3,45%.

3  $\beta$ -pirolidyno-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie Ic, stosując jako związku wyjściowe 3  $\alpha$ -mezyloksy-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan i pirolidynę. Wydajność 90% 3  $\beta$ -pirolidyno-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 298–300°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +14,2° (c=1% w chloroformie).

C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 77,09%, H 10,61%, N 7,83%,  
znaleziono: C 77,00%, H 10,40%, N 7,60%.

3  $\beta$ -pirolidyno-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie Id, poddając redukcji wodorkiem litowo-glinowym 3  $\beta$ -pirolidyno-17-keto-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Wydajność 87% 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 208–210°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : 0,0° (c=1% w chloroformie).

C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 80,23%, H 11,62%, N 8,13%,  
znaleziono: C 79,92%, H 11,40%, N 8,00%.

3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie Ie, stosując jako związku wyjściowe mieszaninę 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan, kwas mrówkowy i formaldehyd.

Wydajność 78% 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan. Temperatura topnienia 148–150°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +13,5° (c=1% w chloroformie). NMR: 0,75 (19-CH<sub>3</sub>), 0,81 (18-CH<sub>3</sub>), 2,20 (17a-NCH<sub>3</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 80,44%, H 11,50%, N 7,60%,  
znaleziono: C 80,19%, H 11,31%, N 7,36%.

Przykład V. Dwu(metylojodek) 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie II, stosując jako związku wyjściowe 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstan i jodek metylu. Wydajność 88% dwu(metylojodku) 3  $\beta$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia 306–310°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : 0° (c=1% w wodzie). NMR: 0,81 (19-CH<sub>3</sub>), 1,48 (18-CH<sub>3</sub>), 2,88, 2,93 (17a-CH<sub>3</sub>), 3,10 (3  $\beta$ -NCH<sub>3</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>:

obliczono: C 49,21%, H 7,57%, N 4,41%,  
znaleziono: C 49,10%, H 7,31%, N 4,19%.

Przykład VI. dwu(metylobromek) 3 $\alpha$ -(4-dwu-  
metylo-piperazyno)-17a-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

2 g (0,005 mola) 3 $\alpha$ -(4-metylo-piperazyno)-17a-  
metylo-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza  
się w mieszaninie 25 ml acetonu i 25 ml chlorku  
metylenu, po czym dodaje roztwór 2,85 g (0,03 mola)  
bromku metylu w 19 ml acetonu. Mieszaninę reak-  
cyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej  
w ciągu 24 godzin, a następnie wytrącone kryształy  
odsąca i starannie przemywa mieszaniną acetonu  
i chlorku metylenu (1:1). Produkt rozpuszcza się  
w etanolu i wytrąca sól czwartorzędową przez do-  
danie eteru.

Wydajność 2,6 g (87,2%) dwu(metylobromku) 3 $\alpha$ -  
-(4-dwumetylo-piperazyno)-17a-dwumetylo-17a-aza-  
-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia  
284—286°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : +2,2° (c=1% w wo-  
dzie). NMR: 0,78 (19-CH<sub>3</sub>), 1,45 (18-CH<sub>3</sub>), 2,93 (17a-  
-NCH<sub>3</sub>), 3,10, 3,15 (3 $\alpha$ -(4-dwumetylo-piperazyna).

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>:

obliczono: C 56,15%, H 8,83%, N 7,27%, Br 27,27%,  
znaleziono: C 56,00%, H 8,80%, N 7,02%, Br 27,50%.

Stosowany jako związek wyjściowy 3 $\alpha$ -(4-mety-  
lo-piperazyno)-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -an-  
drostan przygotowuje się w następujący sposób:

3 $\alpha$ -(4-metylo-piperazyno)-17-keto-17a-aza-D-  
-homo-5 $\alpha$ -androstan.

12 g (0,031 mola) 3 $\beta$ -mezyloksy-17-keto-17a-aza-  
-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w 72 ml  
N-metylopiperazyny. Roztwór ten utrzymuje się  
we wrzeniu w ciągu 22 godzin, po czym schładza  
do temperatury pokojowej. Wytrącony osad kry-  
staliczny odsąca się, przemywa wodą w tempera-  
turze 5°C do usunięcia N-metylopiperazyny, a nast-  
ępnie suszy w temperaturze 60—70°C do stałej  
wagi. Kryształiczny produkt oczyszcza się przez  
wygotowanie w acetonitrylu.

Wydajność 10,2 g (84,1%) 3 $\alpha$ -(4-metylopiperazy-  
no)-17-keto-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Tem-  
peratura topnienia 268—270°C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +11,3°  
(c=1%, w chloroformie). IR: 1680 cm<sup>-1</sup> (amid I-rz.).  
NMR: 0,80 (19-CH<sub>3</sub>), 1,13 (18-CH<sub>3</sub>), 2,27 (4-metylo-  
-piperazyna).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>:

obliczono: C 74,41%, H 10,59%, N 10,85%,  
znaleziono: C 74,20%, H 10,36%, N 10,61%.

3 $\alpha$ -(4-metylo-piperazyna)-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -an-  
drostan.

7 g (0,018 mola) 3 $\alpha$ -N-metylopiperazyna-17-keto-  
-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w  
140 ml suchego dioksanu, po czym dodaje przy sil-  
nym mieszanii, w strumieniu azotu, 7 g wodoru  
litowo-glinowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje  
się we wrzeniu w kolbie zaopatrzonej w chłodnicę  
zwrotną z rurką z CaCl<sub>2</sub>, przy przepływie azotu,  
w ciągu 32 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną  
schładza się do 10°C, po czym rozkłada nadmiar  
wodoru litowo-glinowego dodając przy energicz-  
nym mieszanii w silnym strumieniu azotu 15 ml  
wody.

Wytrącony osad składający się z wodorotlenku  
litowego i wodorotlenku glinowego odsąca się

i przemywa kilkakrotnie dioksanem. Roztwór diok-  
sanowy odparowuje się do sucha i pozostałość  
kryształuje z acetonitrylu.

Wydajność 6,0 g (89,0%) 3 $\alpha$ -(4-metylo-piperazy-  
no)-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura  
topnienia 119—120°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +2,6° (c=1% w chlo-  
roformie). NMR: 0,80 (19-CH<sub>3</sub>), 1,03 (18-CH<sub>3</sub>), 2,27  
(4-metylo-piperazyna), 2,80 (17-CH<sub>2</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 77,21%, H 11,52%, N 11,25%,  
znaleziono: C 77,00%, H 11,31%, N 11,02%.

3 $\alpha$ -(4-metylo-piperazyno)-17a-metylo-17a-aza-D-  
-homo-5 $\alpha$ -androstan.

4,1 g (0,010 mola) 3 $\alpha$ -N-metylo-piperazyno-17a-  
-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu rozpuszcza się w mie-  
szaninie 48 ml kwasu mrówkowego, 37 ml formal-  
dehydu i mieszaninę reakcyjną utrzymuje we  
wrzeniu w ciągu 2,5 godziny. Następnie dodaje się  
następną porcją 37 ml formaldehydu i utrzymuje  
wrzenie w ciągu kolejnych dwóch godzin.

Następnie mieszaninę odparowuje się prawie do  
sucha i doprowadza wartość pH do 10 za pomocą  
5% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.  
Wytrącony bezpostaciowy produkt odsąca się,  
przemywa wodą do odczynu obojętnego i suszy  
pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze  
50—60°C. Produkt kryształuje się z eteru.

Wydajność 3,3 g (77,64%) 3 $\alpha$ -(4-metylo-pipera-  
zyno)-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.  
Temperatura topnienia 152—155°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +16,5°  
(c=1% w chloroformie). NMR: 0,77 (19-CH<sub>3</sub>), 0,82  
(18-CH<sub>3</sub>), 2,18 (17a-NCH<sub>3</sub>), 2,26 (4-metylopiperazyna).

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>:

obliczono: C 77,51%, H 11,62%, N 10,85%,  
znaleziono: C 77,30%, H 11,40%, N 10,60%.

Przykład VII. dwu(metylojodek) 3 $\alpha$ -pipery-  
dino-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

Postępuje się jak w przykładzie II, stosując jako  
związki wyjściowe 3 $\alpha$ -piperydino-17a-metylo-17a-  
-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstan i jodek metylu. Wy-  
dajność 85% 3 $\alpha$ -piperydino-17a-metylo-17a-aza-D-  
-homo-5 $\alpha$ -androstanu. Temperatura topnienia  
274—276°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +32,2° (c=1% w wodzie).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>:

obliczono: C 49,39%, H 7,62%, N 4,26%, J 38,70%,  
znaleziono: C 49,10%, H 7,41%, N 4,00%, J 38,40%.

3 $\alpha$ -piperydino-17-keto-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -an-  
drostan.

Postępuje się jak w przykładzie Ic, stosując jako  
związki wyjściowe 3 $\beta$ -mezyloksy-17-keto-17a-aza-  
-D-homo-5 $\alpha$ -androstan i piperydynę. Wydajność  
90% 3 $\alpha$ -piperydino-17-keto-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -an-  
drostanu. Temperatura topnienia 270—272°C  $[\alpha]_D^{25}$ :  
+13,7° (c=1% w chloroformie). IR: 1675 cm<sup>-1</sup>  
(amid I-rz.).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O:

obliczono: C 77,41%, H 10,75%, N 7,52%,  
znaleziono: C 77,19%, H 10,50%, N 7,31%.

3 $\alpha$ -piperydino-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstan.

Postępuje się jak w przykładzie Id, redukując  
wodorkiem litowo-glinowym 3 $\alpha$ -piperydino-17-  
-keto-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstan. Wydajność  
81% 3 $\alpha$ -piperydino-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstanu.

Temperatura topnienia 108—110°C  $[\alpha]_D^{25}$ : +7,6°  
(c=1% w chloroformie).

$C_{24}H_{42}N_2$ :

obliczono: C 78,21%, H 11,73%, N 7,60%

znaleziono: C 78,03%, H 11,54%, N 7,79%

3  $\alpha$ -piperydino-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano.

Postępuje się jak w przykładzie Ie, alkilując 3  $\alpha$ -piperydino-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano mieszaniną kwasu mrówkowego i formaldehydu. Wydajność 85% 3  $\alpha$ -piperydino-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano. Temperatura topnienia 176—177°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +17,8° (c=1% w chloroformie).

$C_{25}H_{44}N_2$ :

obliczono: C 80,64%, H 11,82%, N 7,52%

znaleziono: C 80,75%, H 11,58%, N 7,72%

Przykład VIII. dwu(etanosulfonian) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano.

2 g 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego etanolu, po czym dodaje roztwór 1,2 g kwasu etanosulfonowego. Z kolei oddestylowuje się 2/3 etanolu, a następnie dodaje do pozostałości 50 ml eteru. Wytrąconą białą, krystaliczną substancję odsącza się, starannie przemywa kilkoma porcjami eteru i nad pięciotlenkiem fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Wydajność 3,0 g (93,7%) dwu(etanosulfonianu) 3  $\alpha$ -pirolidyno-17a-metylo-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano. Temperatura topnienia 268—270°C (rozkład).  $[\alpha]_D^{25}$ : +62° (c=1% w wodzie).

$C_{28}H_{54}S_2N_2O_6 \cdot H_2O$ :

obliczono: C 58,13%, H 9,34%, N 4,84%

znaleziono: C 57,92%, H 9,10%, N 4,62%

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-17a-aza-D-homo-5  $\alpha$ -androstano o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylenową lub grupę =N-CH<sub>3</sub>, n oznacza 1 lub 2, a linia ~ oznacza konfigurację  $\alpha$  lub  $\beta$ , ich soli addycyjnych z kwasami oraz soli czwartorzędowych tych związków o ogólnym wzorze 1a, w którym  $R_1$ , n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia,  $R_2$  oznacza grupę alkilową lub alkenylową o 1—4 atomach węgla każda, z warunkiem, że gdy  $R_1$  oznacza grupę =N-CH<sub>3</sub>, wówczas  $R_2$  jest przyłączony do atomu azotu grupy =N-CH<sub>3</sub>, i A oznacza atom chlorowca,

znamienny tym, że poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_4$  oznacza grupę  $\alpha$ - lub  $\beta$ -hydroksylową, z halogenkiem kwasu alkanosulfonowego, arylosulfonowego lub aralkanosulfonowego, tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_3$  oznacza grupę alkanosulfonyloksylową, arylosulfonyloksylową lub aralkanosulfonyloksylową, poddaje się reakcji z heterocykliczną aminą o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_1$  i n mają wyżej określone znaczenia, tak otrzymaną 3-aminową pochodną o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_1$ , n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, poddaje się redukcji, tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 6, w którym  $R_1$ , n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, poddaje się reakcji ze środkiem metylującym i ewentualnie wytworzony związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w jego sól addycyjną z kwasem, albo w jego sól czwartorzędową o ogólnym wzorze 1a.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkiem kwasu alkanosulfonowego, arylosulfonowego lub aralkanosulfonowego prowadzi się w aminie trzeciorzędowej, korzystnie pirydynie, lub w mieszaninie aminy trzeciorzędowej i obojętnego rozpuszczalnika, korzystnie w mieszaninie pirydyny i dwuchlorometanu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako halogenek kwasu alkanosulfonowego, arylosulfonowego lub aralkanosulfonowego stosuje się chlorek kwasu metanosulfonowego lub chlorek kwasu p-toluenosulfonowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się kompleksowym wodorkiem metalu.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako kompleksowy wodorek metalu stosuje się wodorek litowo-glinowy lub dwu(2-metoksy-etoksy)-glinowodorek litowo-sodowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek metylujący, stosuje się mieszaninę kwasu mrówkowego i formaldehydu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$ , n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, przeprowadza się w sól czwartorzędową o ogólnym wzorze 1a, w którym  $R_1$ , n i linia ~ mają wyżej określone znaczenia, poddając reakcji z bromkiem metylu, jodkiem metylu lub bromkiem allilu.

