

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228507
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

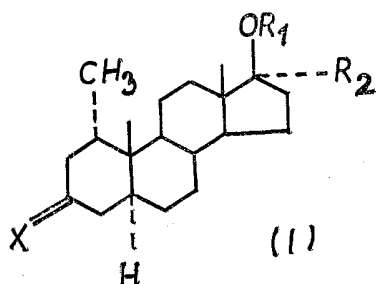
- (22) Přihlášeno 27 10 80
(21) [PV 7263-80]
(32) [31] [33] Právo přednosti od 26 10 79
(P 29 43 776.1)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 J 1/00
//A 61 K 31/565

- (72) Autor vynálezu WIECHERT RUDOLF prof. dr., BITTLER DIETER, SCHLEUSENER ANNEROSE dr., ALBRING MANFRED dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín) a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby 17- α -alkylsteroidů androstanové řady

Vynález se týká způsobu výroby 17- α -alkylsteroidů androstanové řady obecného vzorce I



ve kterém

R₁ značí atom vodíku nebo C₁–C₈-alkanoyloxyskupinu,

R₂ značí alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

X značí atom kyslíku nebo seskupení H(OR₃), ve kterém R₃ značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku jak v alkoxylové, tak v alkylové části.

Sloučenina obecného vzorce I s R₁ a R₂ ve významu atomu vodíku a X ve významu atomu kyslíku s označením „mesterolon“ je

významným orálně účinným androgenem. Mesterolon [1 α -methylandrostan-17 β -ol-3-on] je popsán například v německém patentu č. 1 152 100 a v časopise *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 4, 455 až 466 (1966).

Nyní bylo nalezeno, že 17- α -alkylsteroidy obecného vzorce I odvozené od mesterolonu mají při topickém použití antiandrogenní vlastnosti; 17- α -alkylsteroidy obecného vzorce I působí proti přítomnému nebo podanému androgenu. Tak je sloučeninami obecného vzorce I inhibován růst abdominálních orgánů stimulovaný testosteronpropionátem a mazových žláz uší u kastrováných samců křečků, zatímco jiné orgány závislé na androgenu, jako prostata a semenné vajíčky nejsou sloučeninami obecného vzorce I význačně ovlivňovány.

Topický antiandrogenní účinek byl stanoven tímto způsobem:

Fertilní samci křečků o hmotnosti asi 80 g se kastrují a denně je jim podáváno subkutánně 0,1 mg testosteronpropionátu. Na pravé ucho a pravý abdominální orgán se působí dvakrát denně 0,01 ml 3% roztoku antiandrogenu v organickém rozpouštědle, s výhodou v acetonu po dobu tří týdnů. Po uplynutí 22 dnů se zvířata usmrtí etherem, vypreparuje se prostata, semenné vajíčky se zváží, uši se dále hodnotí histologicky a mě-

ří se areály mazových žláz. Na uších dalších léčených zvířat se hodnotí inkorporace ^{14}C -značkované glukózy do tuků.

Ukázalo se, že konglomeráty mazových žláz, stejně jako abdominální orgány a dobře ohraničené a planimetricky dobře vyjádřitelné mazové žlázy na ventrálních stěnách boltců křečka jsou svou velikostí závislé na androgenu. Jako parametr činnosti mazových žláz se měří inkorporace ^{14}C -značkových předstupňů syntézy lipidů.

Srovnáním areálů mazových žláz, hmotnosti a lipogenézy míst ošetřených antiandrogenem spolu s kontrolou se získá míra lokálního účinku antiandrogenů.

Pro účely topické aplikace lze 17α -alkylsteroidy obecného vzorce I zpracovat s obvyklými nosiči na roztoky, suspenze, gely, masti, krémy nebo jiné preparáty. Vhodnými nosiči jsou například voda, ethanol, propanol, glycerín, methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, karboxypolymethylen atd.

	Semenné váčky mg	Prostata mg	Abdominální orgány pravý mg	levý mg	Areály pravý mm ²	levý
A	1101 ± 34,58	355 ± 21,91	35 ± 1,92	67 ± 3,64	0,0634 ± 0,0054	0,1516 ± 0,021
Kontrola	1106 ± 46,52	404 ± 23,82	70 ± 3,53	72 ± 3,67	0,2309 ± 0,026	0,2428 ± 0,023

Ukazuje se zřetelné snížení hmotnosti ošetřeného pravého abdominálního orgánu a snížení plochy mazových žláz (areálů) ošetřeného pravého ucha. Při lokálním použití (A) není hmotnost semenných váček ovlivněna vůbec a hmotnost prostaty jenom mírně.

V dalším pokuse byla měřena sekce mazu z mazových žláz jako výše ošetřených uší křečků pomocí inkorporace (^{14}C) octanu sodného do lipidů buněk mazových žláz in vitro a potom hodnocena radioaktivita v extraktu lipidů. Z radioaktivity se vypočítají střední hodnoty a standardní odchylky jednotlivých vzorků. Procentuální inhibice lipogenézy ošetřených pravých uší byly vypočteny ve srovnání s kontrolní skupinou, to znamená s pravými uchy ošetřenými rozpouštědlem. Při tomto pokuse se ukazuje zřetelné snížení lipogenézy závislé na dávce.

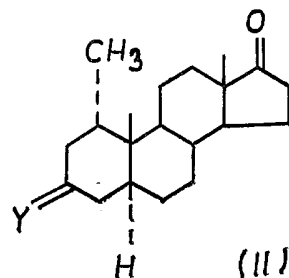
A	Snížení lipogenézy
3 %	43,8 ± 7,0 %
1 %	51,9 ± 7,6 %
0,3 %	26,25 ± 21,0 %
0,1 %	33,6 ± 14,0 %

Steroidy výše uvedeného obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tak, že se 17 -ketosteroidy obecného vzorce II

Antiandrogenů se používá s výhodou v koncentraci od 0,05 do 5,0 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost preparátu. Preparátů lze použít k topickému ošetření onemocnění, jako akné, seborrhoe, alopecie a hirsutismu.

V jednom pokuse bylo na pravé ucho kastrovaných syrských zlatých křečků nanášeno po dobu 21 dní 2krát denně 0,01 ml 3% ethanolického roztoku 17β -hydroxy- 1α -methyl- 17α -n-propyl- 5α -androstan-3-onu (A). Zlatí křečci byli kromě toho ošetřeni denně subkutánně 0,1 mg testosteronpropionátu ve směsi benzylbenzoát/ricinový olej v poměru 1:100. Po uplynutí doby 22 dní byla zvířata usmrcena, semenné váčky, prostata a abdominální orgány byly preparovány, zváženy a měřeny areály mazových žláz histologicky dále zpracovaných uší. V jednom pokuse bylo nasazeno 10 zvířat.

Výsledky vyplývají z tabulky:



ve kterém

Y značí chráněnou 3-ketoskupinu, která je hydrolyzovatelná kyselinou,

uvádí do reakce s organokovovou sloučeninou, odevzdávající zbytek R_2 do polohy 17α sloučeniny vzorce II a chránicí skupina v poloze 3 se odštěpuje a vždy podle žádaného významu R_1 a X v konečném produktu vzorce I se 17 -hydroxyskupina popřípadě před nebo po odstranění chránicí skupiny etherifikuje a/nebo 3-ketoskupina se redukuje a popřípadě se potom volné hydroxy-

skupiny v poloze 3 nebo v poloze 3 a 17 esterifikují nebo etherifikují.

Steroidy obecného vzorce I obsahují v 17 α -poloze alkylovou skupinu R₂. Jako alkylovou skupinu R₂ je třeba rozumět alkylovou skupinu s výhodou s přímým řetězcem obsahujícím 2 až 6 atomů uhlíku. Vhodnými alkylovými skupinami R₂ jsou například ethylová, propylová, butylová, pentylová a hexylová skupina, ale rovněž s rozvětveným řetězcem jako isobutylová a/nebo nenasycené skupiny, jako propenylová nebo isobutenylová.

Steroidy obecného vzorce I obsahují v poloze 17 β - a popřípadě i v poloze 3 β nebo 3 α volnou nebo esterifikovanou nebo etherifikovanou hydroxylovou skupinu (OR₁, popřípadě OR₃).

Estery OR₁ a OR₃ se odvozují od kyselin obvyklých ve steroidní chemii. Příkladně lze uvést organické karboxylové a sulfonové kyseliny s 1 až 17 atomy uhlíku, s výhodou se používá organických karboxylových kyselin s 1 až 7 atomy uhlíku. Příklady pro acylovou skupinu R₁ a R₃ jsou formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová, kaproylová, heptanoylová, chloracetylová, trifluoracetylová, glykolylová, sukcinyllová, glutarylová, adipoylová, dimethylpropionyllová, benzoylová, nikotinoylová, isonikotinoylová skupina atd.

Etery OR₁ a OR₃ obsahují alkylovou, cyklopentylovou nebo tetrahydropyranolovou skupinu. Alkylové skupiny R₁ a R₃ mají obsahovat s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku a mohou být případně přerušeny atomem kyslíku. Příklady, popřípadě atomem kyslíku přerušené alkylové skupiny R₁ a R₃ jsou methylová, ethylová, methoxymethylová, methoxyethylová, ethoxyethylová, propylová, butylová, pentylová skupina atd.

Způsob podle vynálezu se provádí známým postupem. Pro reakci 17-ketoskupiny s organokovovou sloučeninou odevzdávající zbytek R₂ je nezbytné chránit ketoskupinu v poloze 3. Chránicí skupina Y ve sloučeninách obecného vzorce II má být odštěpitelná kyselou hydrolyzou. Podle výhodného způsobu provedení se chrání ketoskupiny v poloze 3 tvorbou ketalu. Ketalové zbytky Y se odvozují od alkoholů a thioalkoholů, které se obvykle používají k ochraně volných ketoskupin, příkladně lze uvést: ethylenglykol, 2,2-dimethylpropan-1,3-diol a ethan-1,2-diol. 3-Ketoskupinu lze chránit rovněž tvorbou enoletheru nebo anaminu.

Reakce 17-ketosloučeniny obecného vzorce II se provádí známými způsoby s organokovovou sloučeninou (R₂-kov), zejména s R₂-lithiem, jako například n-butyllithiem.

Organokovovou sloučeninu lze připravit rovněž v reakčním roztoku z halogenalkanu a alkalického kovu, jako například 1-brompentanu nebo 1-bromhexanu a lithia. Reakce se provádí v netečném rozpouštědle, například etheru, tetrahydrofuranu, hexanu. Reakční teplota se pohybuje v rozme-

zí 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Při přípravě 17 α -propylsloučeniny (R₂ = propyl) se vytváří účelně nejprve pomocí Grignardovy reakce s allylmagnesiumbromidem 17 α -allylsloučenina a tato se potom hydrogenuje v 17 α -propylsloučeninu. Hydrogenace se provádí katalyticky vzbuze- ným vodíkem. Jako katalyzátory přicházejí například v úvahu paládium na uhlí v methanolu nebo tris(phenyl)fosfinrhodiumchlorid v acetonu. Analogicky se připravuje 17 α -isobutenylsloučenina.

17 α -ethylsloučeninu (R₂ = ethyl) lze připravit například rovněž známým způsobem přes 17 α -ethinylsloučeninu. K tomuto účelu se přivádí 17-ketosloučenina obecného vzorce II, s ethinylmagnesiumbromidem nebo lithiumacetylidem v 17 α -ethinylsloučeninu a tato se potom hydrogenuje v 17 α -ethylsloučeninu.

Odštěpení 3-ketochránicí skupiny (Y), které lze provést před případně rovněž po potenciální esterifikaci nebo etherifikaci 17-hydroxyskupiny způsoby známými odborníkovi pomocí kyselé hydrolyzy. Pro odštěpení chránicích skupin přicházejí v úvahu minerální kyseliny, například kyselina chloristá, sírová nebo organické kyseliny, například kyselina šťavelová. Štěpení se provádí s výhodou v alkoholickém roztoku nebo v jiných polárních rozpouštědlech, například acetonu při teplotách asi 20 až 100 °C.

Pro případnou následující esterifikaci terciární 17-hydroxyskupiny přicházejí v úvahu způsoby používané obvykle ve steroidní chemii k esterifikaci terciárních steroidních alkoholů. Příkladně lze uvést reakci s kyselinami nebo anhydridy kyselin v přítomnosti silných kyselin, například kyseliny trifluoroctové nebo kyseliny p-toluensulfonové při teplotách 10 až 50 °C nebo reakci s anhydridem kyseliny v přítomnosti terciárního aminu, například pyridinu nebo kolidinu asi při teplotách 20 až 200 °C. Použije-li se spolu jako terciárních aminů pyridinu a 4-(dimethylamino)pyridinu, lze esterifikaci terciární 17-hydroxyskupiny provádět i při teplotě místnosti.

K etherifikaci 17-hydroxyskupiny, popřípadně hydroxyskupin, v poloze 3 nebo v polohách 3 a 17 slouží alkylační sloučeniny, například alkylhalogenidy. Etherifikace se provádí známým způsobem v přítomnosti silné báze, jako hydroxidu sodného, za použití polárního rozpouštědla, jako hexamethylfosfortriamidu při teplotě 0 až 50 °C, v přítomnosti silné báze, jako hydridu sodného, za použití etheru, jako tetrahydrofuranu při teplotě 30 až 100 °C.

Pro přípravu alkyletherů, jejichž uhlíkatý řetězec je přerušen atomem kyslíku a popřípadě tvoří kruh, se převádějí hydroxysloučeniny s dihydropyranem nebo alkylnylethery v přítomnosti silné kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo oxy-

chloridu fosforečného v příslušné tetrahydropyranylethery nebo alkoxyethylethery. Reakce se provádí s výhodou v přítomnosti netečných rozpouštědel, jako chloroformu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, dioxanu atd. při teplotě -20 až 100 °C. Pro přípravu methoxymethyletherů se uvádí hydroxyloučenina do reakce například s formaldehyddimethylacetalem v bezvodém dichlormethanu v přítomnosti kysličníku fosforečného při teplotě místnosti.

Redukci ketoskupiny v poloze 3 lze provádět známými způsoby hydrogenací hydridem kovu. Jako donory vodíku se osvědčily zejména komplexní hydridy, například borohydrid sodný. Redukce borohydridem sodným se provádí s výhodou ve vodně alkoholickém roztoku terc.butoxyhydridem lithným. Redukce se provádí za mírných podmínek při teplotách asi 0 až 50 °C.

Pro následující esterifikaci hydroxyskupiny v poloze 3 lze například uvést reakci s anhydridem kyseliny nebo halogenidem kyseliny v přítomnosti terciárního aminu, například pyridinu, kolidinu nebo triethylaminu, při teplotě místnosti; 3-hydroxyskupinu lze esterifikovat rovněž anhydridem kyseliny za použití silné kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo příslušné kyseliny a anhydridu kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti.

Během esterifikace v přítomnosti kyselého katalyzátoru při teplotě místnosti, v přítomnosti bazického katalyzátoru za zvýšené teploty od 20 do 200 °C lze současně esterifikovat hydroxyskupiny v poloze 3 a 17.

Použije-li se jako bazických katalyzátorů pyridinu a 4-(dimethylamino)-pyridinu, lze v bazickém prostředí esterifikovat obě hydroxylové skupiny při teplotě místnosti.

17-ketosteroidy obecného vzorce II používané jako výchozí látky se připravují známými způsoby z 1α -methyl- 5α -androstan- 17β -ol-3-onu zavedením chránicí skupiny do polohy 3 a oxidací v poloze 17. Příprava sloučenin obecného vzorce II je blíže objasněna na příkladu přípravy 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan-17-onu:

20 g 17β - 1α -methyl- 5α -androstan-3-onu bylo mícháno v 500 ml benzenu a 60 ml ethylenglykolu a 600 mg kyseliny p-toluensulfonové po dobu $5,5$ hodin pod zpětným chladičem s odlučovačem vody. Po ochlazení se reakční roztok zředí etherem, promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší. Po odpaření se získá 23 g surového 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan- 17β -olu.

23 g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan- 17β -olu se míchá ve 230 ml dichlormethanu s 20 g pyridiniumchlorchromátu v přítomnosti 20 g octanu sodného po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs ředí etherem, odfiltrují se nerozpustné podíly a filtrát se promyje vodou. Po vysušení a odpaření se získá $21,5$ g 3,3-

-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan-17-onu ve formě surového produktu.

Příklad 1

800 mg hořčičkových hoblin se uvede do reakce ve 20 ml absolutního etheru se 2 ml allylbromidu v 5 ml absolutního etheru za vzniku allylmagnesiumbromidu. K tomuto roztoku se přidají při teplotě místnosti 2 g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan-17-onu v 5 ml dichlormethanu a směs se míchá po dobu 3 hodin. K ledem ochlazenému reakčnímu roztoku se potom přidá pomalu nasycený roztok chloridu amonného, zředí se etherem, promyje nasyceným roztokem chloridu amonného a vodou. Po sušení a odpaření se získá $2,1$ g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 17α -(2-propenyl)- 5α -androstan- 17β -olu jako surového produktu.

$2,1$ g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 17α -(2-propenyl)- 5α -androstan- 17β -olu se hydrogenuje ve 105 ml methanolu v přítomnosti 210 mg paládia na uhlí (10%), až do spotřeby ekvivalentního množství vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získá se $2,1$ g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 17α -n-propyl- 5α -androstan- 17β -olu ve formě surového produktu. Produkt překrytovaný z diisopropyletheru má teplotu tání 150 až $150,5$ °C.

$1,5$ g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 17α -n-propyl- 5α -androstan- 17β -olu se míchá ve 30 ml methanolu a 3 ml vody s $1,5$ g kyseliny šťavelové po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí etherem, promyje vodou a suší. Po odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu a získá se $1,1$ g 17β -hydroxy- 1α -methyl- 17α -n-propyl- 5α -androstan-3-onu ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{25} = +7,5^\circ$ (chloroform).

Příklad 2

$1,25$ g 3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan-17-onu v 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu za chlazení ledem a uvádění argonu se přidá $3,5$ ml roztoku butyllithia (15% roztok v hexanu) a reakční směs se míchá po dobu 22 hodin při teplotě místnosti. Potom se nadbytečné reakční činidlo rozloží vodou, reakční roztok se zředí etherem a promyje vodou. Po sušení a odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu a získá se 950 mg 17α -n-butyl-3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan- 17β -olu ve formě surového produktu.

950 mg 17α -n-butyl-3,3-ethylendioxy- 1α -methyl- 5α -androstan- 17β -olu v 10 ml methanolu se míchá s 1 ml 8% (objem/objem) kyseliny sírové po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Směs se ředí etherem, promyje vodou a suší. Odparek získaný po dopaření se chromatografuje na silikagelu a získá se 620 mg 17α -n-butyl- 17β -hydroxy- 1α -methyl-

-5 α -androstan-3-onu ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{23} = 5,6^\circ$ (chloroform).

Příklad 3

Do 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se vtlačí 400 mg lithia a potom se přikape 7,8 ml 1-brompentanu. Po skončené reakci se přidá 1,6 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17-onu rozpuštěného v 8 ml absolutního tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Zpracuje se jako v příkladu 2. Po chromatografii na silikagelu se získá 1,1 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -n-pentyl-5 α -androstan-17 β -olu ve formě oleje.

1,0 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -n-pentyl-5 α -androstan-17 β -olu se nasadí ke štěpení ketalu jako v příkladu 2 a zpracuje. Po chromatografii na silikagelu se získá 720 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -n-pentyl-5 α -androstan-3-onu ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{23} = +4^\circ$ (chloroform).

Příklad 4

Do 30 ml absolutního tetrahydrofuranu ochlazeného ledem se vtlačí 500 mg lithia a potom se přikape 11,5 ml 1-bromhexanu. Po skončené reakci se přikape 2,0 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17-onu v 10 ml absolutního tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Zpracuje se jako v příkladu 2 a chromatografuje na silikagelu. Získá se 980 mg 3,3-ethylendioxy-17 α -n-hexyl-1 α -methyl-5 α -androstan-17 β -olu ve formě oleje.

850 mg 3,3-ethylendioxy-17 α -n-hexyl-1 α -5 α -androstan-17 β -olu se nechá reagovat jako v příkladu 2 za podmínek katalizace a zpracuje. Po chromatografii na silikagelu se získá 630 mg 17 α -n-hexyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-5 α -androstan-3-onu ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{23} = +4^\circ$ (chloroform).

Příklad 5

1,5 g hořčkových hoblin se uvádí do reakce ve 40 ml tetrahydrofuranu s 4,9 ml ethylbromidu za vzniku ethylmagnesiumbromidu. Roztok se přikape za chlazení do 40 ml absolutního tetrahydrofuranu, kterým prochází acetylen. K roztoku acetylenmagnesiumbromidu se přidají 3 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17-onu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 23 hodin. Přebytké reakční činidlo se rozloží za chlazení ledem nasyceným roztokem chloridu amonného, potom se zředí etherem a promyje vodou. Po sušení a odpaření se odparek chromatografuje na silikagelu a získají se 2,65 g 17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17 β -olu ve formě surového produktu.

1,4 g 17 α -ethinyl-3,3-ethylendioxy-1 α -me-

thyl-5 α -androstan-17 β -olu se hydrogenuje v 70 ml methanolu v přítomnosti 200 mg paládia na uhlí (5%) do absorpce 2 ekvivalentů vodíku. Potom se odfiltruje od katalyzátoru a odpaří ve vakuu. Získá se 1,4 g 17 α -ethyl-3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17 β -olu ve formě oleje.

1,4 g 17 α -ethyl-3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17 β -olu se nasadí ke štěpení ketalu jako v příkladu 2. Po chromatografii na silikagelu a překrystalování k diisopropyletheru se získá 1,1 g 17 α -ethyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-5 α -androstan-3-onu o teplotě tání 151,5 až 152,5 °C.

Příklad 6

5,0 g 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu se míchají po dobu tří hodin v 5 ml absolutního tetrahydrofuranu s 5,0 g hydridu terc.butoxyhlinitolihného. Směs se zředí etherem, promyje zředěnou kyselinou sírovou a vodou, suší a odpaří. Po chromatografii na silikagelu a překrystalování se získá 860 mg 1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3 β ,17 β -diolu o teplotě tání 117 až 118 °C a 3,3 g 3 α -isomeru o teplotě tání 143 až 144 °C.

Příklad 7

1,5 g 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu se ponechají stát v 6 ml pyridinu s 3 ml acetanhydridu po přidání 75 mg 4-dimethylaminopyridinu po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Po vysrážení ledovou vodou a překrystalování z hexanu se získá 1,3 g 17 β -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu o teplotě tání 128 až 129 °C.

Příklad 8

1,0 g 17 β -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu se nechají reagovat jako v příkladu 6 s hydridem terc.butoxyhlinitolihným a zpracují. Po chromatografii na silikagelu se získá 650 mg 17 β -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3 β -olu ve formě oleje.

Příklad 9

250 mg 17 β -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3 β -olu se ponechají stát po dobu 48 hodin v 1 ml pyridinu s 0,5 ml anhydridu kyseliny máselné. Směs se zředí etherem, vícekrát promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 270 mg 17 β -acetoxy-3 β -butyryloxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstanu ve formě oleje.

Příklad 10

Ke 400 mg 17 β -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-

-propyl-5 α -androstan-3 β -olu ve 2,8 ml absolutního dichlormethanu a 1,8 ml dimethylacetalu formaldehydu se přidá směs 600 mg křemeliny W 20 a 300 mg kysličníku fosforečného a směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Zbaví se nerozpustných podílů odsátím a promyje se dichlormethanem, který obsahuje 3 až 5 % triethylaminu. Produkt získaný po odpaření se chromatografuje na silikagelu. Získá se 280 mg 17 β -acetoxy-3 β -methoxymethoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstanu.

Příklad 11

400 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu se míchá v 1,6 ml pyridinu a 0,8 ml anhydridu kyseliny enanthové za přidání 40 mg 4-dimethylaminopyridinu po dobu 42 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí etherem, promyje vodou, suší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 370 mg 17 β -heptanoyloxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3-onu ve formě oleje.

Příklad 12

7,0 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5 α -androstan-17-onu se uvádí do reakce v 70 ml tetrahydrofuranu s 2,8 g hořčikovými hoblin, potom se pomalu přikape 14,35 ml krotylbromidu v 15 ml tetrahydrofuranu a potom se ještě míchá po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Nadbytečné reakční činidlo se rozloží za chlazení ledem roztokem chloridu amonného, potom se směs zředí etherem, promyje vodou, suší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu a získá se 1,95 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -(1-methyl-2-propenyl)-5 α -androstan-17 β -olu ve formě surového produktu.

1,92 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -(1-methyl-2-propenyl)-5 α -androstan-17 β -olu v 19,2 ml methanolu se míchají po dobu 15 minut při teplotě místnosti s 8% kyselinou sírovou (objem/objem).

Potom se směs zředí etherem, promyje vodou do neutrální reakce, suší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu a po překrytlování z diisopropyletheru se získá 780 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -(1-methyl-2-propenyl)-5 α -androstan-3-onu o teplotě tání 148,9 až 150 °C.

770 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -(1-methyl-2-propenyl)-5 α -androstan-3-onu se hydrogenují v 5 ml tetrahydrofuranu a 15 ml methanolu se 150 mg paládia na uhlí (10%) až do absorpce ekvivalentu vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Po překrytlování z diisopropyletheru se získá 440 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -n-butyl-5 α -androstan-3-onu o teplotě tání 172,5 až 173,5 °C.

Pro olejovité produkty získané způsobem

podle vynálezu byly nalezeny tyto hodnoty elementární analýzou:

Produkt z příkladu 7

vypočteno:

76,87 % C, 10,84 % H, 12,19 % O,

nalezeno:

76,15 % C, 11,11 % H, 12,04 % O.

Produkt z příkladu 8

vypočteno:

77,84 % C, 10,64 % H, 11,52 % O,

nalezeno:

77,62 % C, 10,51 % H, 11,84 % O.

Produkt z příkladu 9

vypočteno:

74,61 % C, 10,67 % H, 14,72 % O,

nalezeno:

74,89 % C, 10,67 % H, 14,72 % O.

Produkt z příkladu 10

vypočteno:

78,55 % C, 10,99 % H, 10,46 % O,

nalezeno:

78,38 % C, 11,21 % H, 10,15 % O.

Produkt z příkladu 12

vypočteno:

76,87 % C, 10,84 % H, 12,29 % O,

nalezeno:

76,79 % C, 10,62 % H, 12,47 % O.

Příklad 13

700 mg 1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3 α ,17 β -diolu připraveného podle příkladu 6, teplota tání 143 až 144 °C se ponechají stát ve 2,8 ml pyridinu a 1,4 ml anhydridu kyseliny octové po dobu 22 hodin při teplotě místnosti. Po vysrážení ledem se získaný produkt chromatografuje na silikagelu a získá se 760 mg 3 α -acetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-17 β -olu ve formě oleje.

Příklad 14

1,5 g 1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstan-3 α ,17 β -diolu se ponechají stát v 6 ml triethylaminu a 1,5 ml anhydridu kyseliny octové s 50 mg 4-dimethylaminopyridinu po dobu 6 dní při teplotě místnosti. Po vysrážení ledovou vodou se získaný surový produkt chromatografuje na silikagelu a získá se 1,08 g 3 α ,17 β -diacetoxy-1 α -methyl-17 α -n-propyl-5 α -androstanu o teplotě tání 96 až 99 °C.

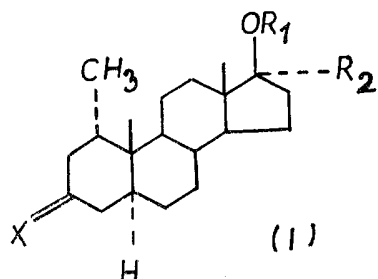
Příklad 15

1 g 3,3-ethyldioxy-1 α -methyl-17 α -(2-propenyl)-5 α -androstan-17 β -olu (přípraveného podle příkladu 1) se míchají v 10 ml methanolu s 1 ml 8% kyseliny sírové (ob-

jem/objem] po dobu 15 minut při teplotě místnosti a zpracuje se analogicky jako v příkladu 12. Po překrystalování z diisopropyletheru se získá 710 mg 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -(2-propenyl)-5 α -androstan-3-onu o teplotě tání 115 až 116 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 17 α -alkylsteroidů androstanové řady obecného vzorce I



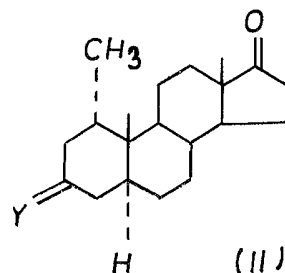
ve kterém

R₁ značí atom vodíku nebo alkanoyloxy-skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R₂ značí alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

X značí atom kyslíku nebo seskupení H(OR₃), ve kterém R₃ značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku jak v alkoxylové, tak v alkylové části,

vyznačující se tím, že 17-ketosteroidy obecného vzorce II



ve kterém

Y značí chráněnou 3-ketoskupinu, která je hydrolyzovatelná kyselinou,

se uvádí do reakce s organokovovou sloučeninou, odevzdávající zbytek R₂ do polohy 17 α sloučeniny obecného vzorce II a chránicí skupina v poloze 3 se odštěpuje a vždy podle žádaného významu R₁ a X v konečném produktu vzorce I se 17-hydroxyskupina popřípadě před nebo po odstranění chránicí skupiny etherifikuje a/nebo 3-ketoskupina se redukuje, a popřípadě se potom volné hydroxyskupiny v poloze 3 nebo poloze 3 a 17 esterifikují nebo etherifikují.