

Изобретение относится к области химии, в частности к нормальным стероидам, а также к области медицины, в частности к лекарственным препаратам, содержащим активные ингредиенты, и может быть использовано для релаксации во время эндотрахеальной анестезии, для поддержания миорелаксии при хирургических операциях или для профилактики больных, требующих миорелаксации, а также при проведении электрошоковой терапии и для лечения спастических заболеваний поперечно-полосатых мышц.

Известны синтезы производных 2 β , 16 β -бис (амино)-3 α , 17 β -диацетокси-5 α -андростана и их четвертичных солей. Эти соединения содержат пиперидино-, морфолино- и алкиламиногруппы по 2-му и 16-му положению стероидного скелета. Четвертичные центры в молекулах данных соединений могут быть образованы только по атомам азота, связанным с углеродными атомами C-2 и C-16 [1,2].

Известны обобщения данных способов синтеза и результаты биологических исследований [3].

Полученное соединение бромид панкурония (химическое название 1,1'-[3 α , 17 β -бис (ацетокси)-5 α -андростан-2 β , 16 β -диил] бис [1-метил-пиперидиния] дибромид), характеризующееся продолжительным периодом влияния и недеполяризующим механизмом действия, используют в терапии в качестве нервно-мышечных блокаторов.

Поскольку бромид векурония (химическое название 1-[3 α , 17 β -бис (ацетокси)-2 β -(1-пиперидинил) андростан-16 β -ил] -1-метилпиперидиния дибромид гидрохлорид) – производное, близкое по структуре к бромиду панкурония, за исключением того, что его молекула содержит только одну четвертичную группу по атому азота, связанному с углеродным атомом C-16, он обладает более коротким периодом действия и не проявляет побочного влияния на сердечно-сосудистую систему, вследствие чего это соединение имеет больше преимуществ, чем панкуроний и другие бисчетвертичные производные.

Известно и приготовление панкурония [4,5].

Кроме того, известны результаты исследований в области нервно-мышечных блокаторов [6]. Из исследованных соединений бромид пипекурония (химическое название 4,4'-[3 α , 17 β -бис (ацетокси) -5 α - андростан-2 β -диил] бис [1,1'-диметилпиперазиния] дибромид по своей эффективности и стабилизирующему воздействию на сердечно-сосудистую систему превосходит бромид панкурония и бромид векурония.

Известны также синтезы четвертичных производных бис (амино) андростанов [7, 8, 9, 10, 11].

Однако эти соединения до сих пор не нашли применения в клинике.

Известны способы синтеза четвертичных производных, так называемых аза-аминостероидов, имеющих различную химическую структуру [12].

Несмотря на то, что эти соединения характеризуются быстрым началом и короткой продолжительностью действия, они проявляют ряд побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему и по этой причине не используются в клинике.

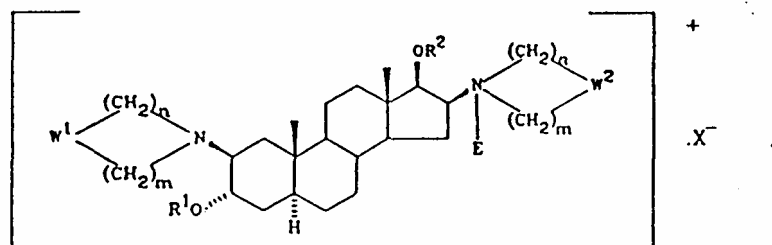
Наиболее близким к изобретению являются недеполяризующие миорелаксанты, представляющие бисчетвертичные аммониевые соединения, в частности (d-турокуразин, диплацин, туркуроний, квалидил, ардуан, атракуртум, векуроний бромид, мелликтин [13].

Данные соединения блокируют н-холинореактивные системы скелетной мускулатуры, а также вегетативных нервных узлов и применяются в хирургии, в том числе офтальмохирургии, в качестве миорелаксантов для облегчения эндотрахеальной интубации.

Однако, хотя часть из них обладает относительно быстрым, легко обратимым мышечно-релаксирующим действием, они могут вызывать изменения в сердечно-сосудистой системе, например, тахикардию или замедление сердечных сокращений, понижать или повышать артериальное давление.

В основу изобретения поставлена задача получения соединений для использования их в качестве нервно-мышечных блокаторов, проявляющих стабилизирующее действие на сердечно-сосудистую систему и одновременно обладающих быстрым началом и короткой продолжительностью действия.

Поставленная задача достигается получением производных андростана общей формулы (I):



(I)

замещенных [по 16-му положению четвертичной аммониевой группой, где

R¹ означает атом водорода или C₁₄-алканоильную группу;

R² означает C₁₄-алканоильную группу;

W¹ и W² означают одинаковые или различные >CR³R⁴ группы, или один из символов означает химическую связь, а другой ->CR³R⁴ группу, или W¹ означает >CR³R⁴ группу, а W² - >NER⁵ группу;

один из R³ и R⁴ означает атом водорода, а другой - -OR¹ группу, или R³ и R⁴ вместе означают оксогруппу или C₂₋₅-алкилендиоксильную группу;

R⁵ означает C₁₋₄-алкильную или C₃₋₅-алкенильную группу;

E означает C₁₋₄-алкильную или C₃₋₅-алкенильную группу, при условии, что в производных, содержащих циклическую структуру с двумя атомами азота, только тот заместитель E означает данную группу, который соединен химической связью с атомом азота, непосредственно не связанным со стероидным скелетом молекулы, в то время как другой заместитель E означает свободную пару электронов;

X⁻ – анион, n = m = 2

Производные андростана выбраны из группы соединений:

1-[17 β-ацетокси-2β-(1,4-диокса-8 – азаспиро [4,5] – дец – 8 - ил) – 3α – гидроксид – 5α – андростан – 16β – ил] – 1 – (2-пропенил) – пирролидиния бромид;

1-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5 α-андростан-16β-ил]-1-метилпирролидиния бромид;

1-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1 - (2 пропенил) пирролидиния бромид;

1-[17β-ацетокси- 3α- гидроксид-2β- (4-гидроксид-1-пиперидинил) – 5α-андростан-16β-ил]-1 - метилпирролидиния бромид;

1-[17β-ацетокси- 3α- гидроксид-2β- (4-гидроксид-1-пиперидинил) – 5α-андростан-16β-ил]-1 -(2-пропенил) пирролидиния бромид;

1-[3α, 17β-бис (ацетокси) – 2β – (4-гидроксид- 1 - пиперидинил) – 5α-андростан-16β-ил]-1-(2 пропенил) пирролидиния бромид;

1-[3α, 17β-бис (ацетокси) -2β- (4 - ацетокси - 1 - пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-метилпирролидиния бромид;

1-[17β- ацетокси - 3α- гидроксид -2β-(4-гидроксид-пиперидинил) - 5α-андростан-16β-ил]-1-метилпиперидинил бромид;

1-[3α, 17β-бис (ацетокси)- 2β -(4-гидроксид - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1-метилпиперидиния бромид;

4-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5α-андростан-16β-ил]-1 -метил-1 -(2-пропенил) пиперазиния бромид;

4-[17β-ацетокси -3α- гидроксид -2β- (4-гидроксид -1-пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[17β-ацетокси-3α- гидроксид -2β- (4-гидроксид -1- пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1-метил-1-(2-пропенил) пиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β- (4-оксо-1-пиперидинил) -5α- андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси) -2β- (4-оксо-1-пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1 -метил-1 -(2 -пропенил) пиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси) - 2β - (4 - гидроксид - 1 - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси) -2β- (4 - гидроксид - 1 - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1 -метил-1 -(2-пропенил) пиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси) - 2β - (4 - ацетокси — 1 - пиперидинил) -5α андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния бромид;

4-[3α, 17β-бис(ацетокси) - 2β - (4 - ацетокси — 1 - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-1 -метил-1 -(2-пропенил) пиперазиния бромид;

8-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β-(1 - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил]-8-метил-1,4-диокса-8-азониаспиро [4,5] декана бромид;

8-[3α,17β-бис(ацетокси) - 2β - (4 - ацетокси - 1 - пиперидинил) -5α-андростан-16β-ил] - 8 - метил - 1,4 - диокса - 8 - азониаспиро [4,5] декана бромид;

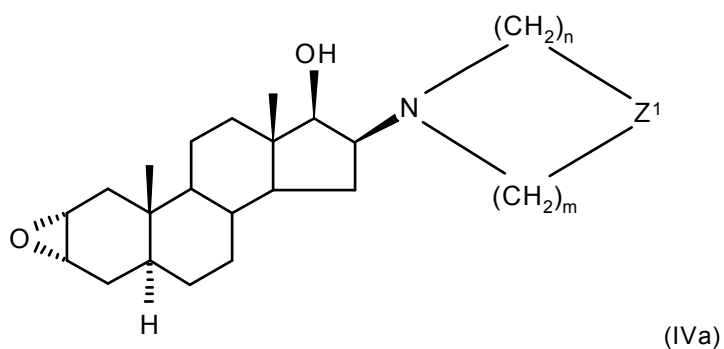
4-ацетокси-1-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β-(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-метилпиперидиния бромид.

Указанная задача решается также тем, что фармацевтическая композиция, способная вызвать нервно-мышечную блокаду, содержащая активный ингредиент в смеси с обычно используемыми в фармацевтической промышленности добавками для наполнения и разбавления, согласно изобретению, в качестве активного ингредиента содержит одно или несколько производных андростана формулы (I), замещенных по 16-му положению четвертичной аммониевой группой, взятых в терапевтически активном количестве, а в качестве обычно используемых ингредиентов композиция дополнительно содержит добавки для стабилизации, регулирования pH и осмотического давления и/или облегчения приготовления лекарственной формы.

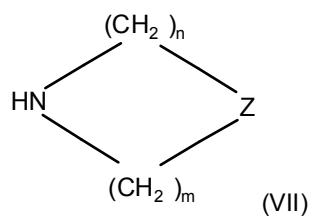
Полученные производные андростана формулы (I), замещенные по 16-му положению четвертичной аммониевой группой, основным структурным отличием которых, приводящим к более благоприятной возможности использования их и фармацевтической композиции на их основе в качестве нервно-мышечных блокаторов, является то, что, по меньшей мере, один из заместителей у аминного атома азота содержит гидроксильную C₁₋₄-алканойлоксильную или C₃₋₅-алкилендиоксильную группу или оксо-

группу, позволяют оказывать стабилизирующее действие на сердечно-сосудистую систему при одновременном обладании быстрым началом и короткой продолжительностью действия.

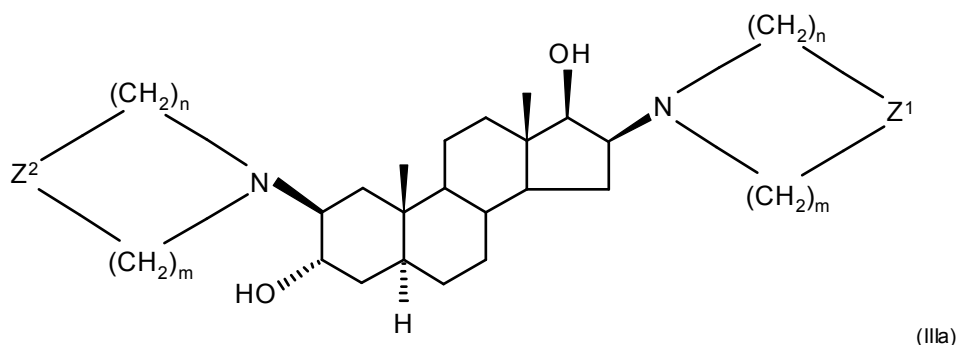
Для получения производных андростана формулы (I), содержащих в качестве W^1 $>CR^3R^4$ группу, а в качестве W^2 валентную связь или $>NR^5$ группу, производят реакцию производного 17 β -гидрокси-16-амино-2 α , 3 α -эпоксиандростана формулы (IV a),



в которой Z^1 , означает валентную связь или $>NR^5$ группу, с гетероциклическим амином формулы (VII),

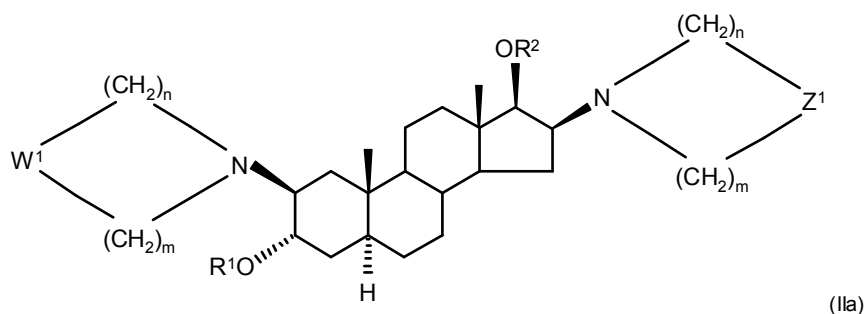


в которой Z означает $>CR^3R^4$ группу; после чего, по необходимости, производные 3 α ,17 β -дигидрокси-2 β ,16 β -диаминоандростана формулы (IIIa),



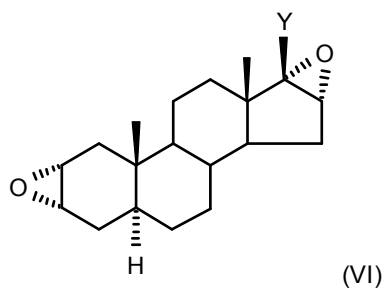
в которой n, m и Z¹, как определено выше, и Z² означает то же самое, что и Z, обрабатывают кислотой для гидролиза C₂₋₅-алкилендиоксильной группы, обозначенной R³ и R⁴ с образованием оксогруппы, и/или восстанавливают, превращая оксогруппу, обозначенную как R³ и R⁴, в гидроксильную группу;

и ацетилируют по 17-гидроксильной группе или, по необходимости, более, чем по одной гидроксильной группе, с помощью активного производного C₁₋₄-алканкарбоновой кислоты в одну или несколько ацилирующих стадий перед проведением гидролиза алкилендиоксильной группы и/или перед, и/или после восстановления оксогруппы, а полученное ацетилированное производное 3 α , 17 β -дигидрокси-2 β , 16 β -диаминоандростана Формулы (IIa),



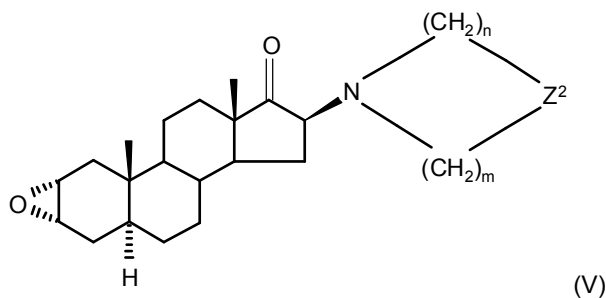
в которой W¹ определено, как указано в настоящем способе, превращают в четвертичную аммониевую соль с помощью C₁₋₄-алкилил и C₃₋₅-алкилгалогенида.

Для получения производных андростана формулы (I), содержащих в качестве W¹ валентную связь или $>CR^3R^4$ группу и в качестве W₂- $>CR^3R^4$ группу, проводят реакцию производного 17 β -галоген-2 α , 3 α :16 α , 17 α -дизепоксиандростана формулы (VI),

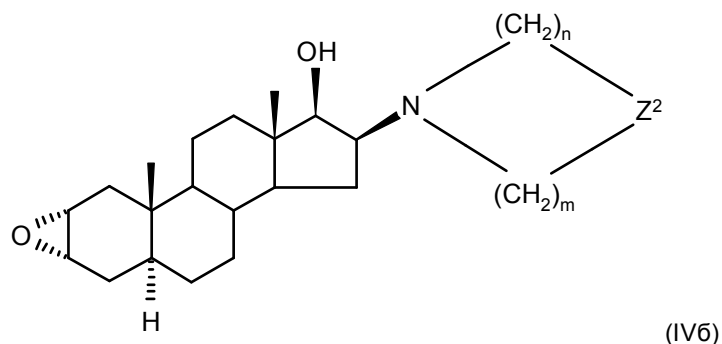


в которой Y – галоген, с производным гетероциклического амина формулы (VII), в которой Z означает $>CR^3R^4$ группу.

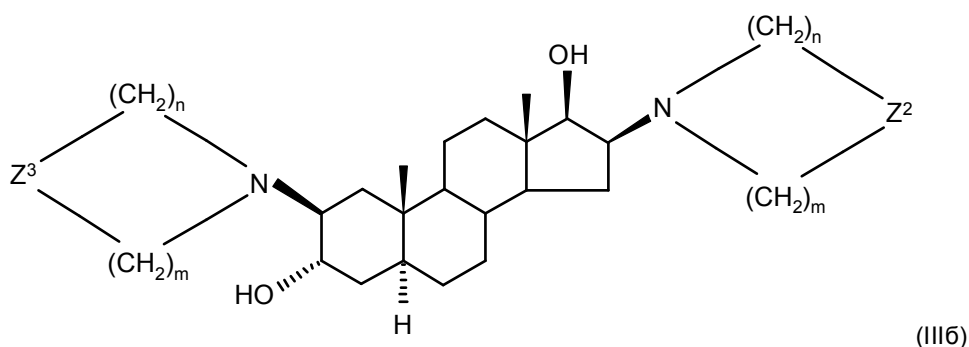
Производное 17-охо-16 β -амино-2 α , 3 α -эпоксиандростана формулы (V),



в которой Z^2 означает то же самое, что и Z , восстанавливают борогидридом щелочного металла; проводят реакцию полученного производного 17 β -гидрокси-16 β -амино-2 α , 3 α -эпксиандростана формулы (IVб).



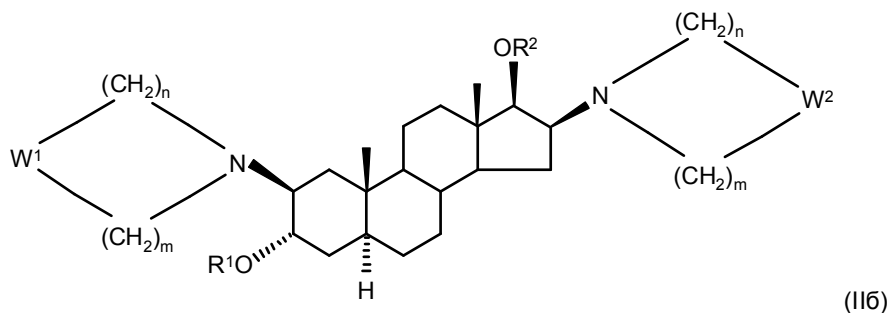
с производным гетероциклического амина формулы (VII), в которой Z означает валентную связь или $>CR^3 R^4$ группу. При необходимости, полученное производное 3 α , 17 β -дигидрокси-2 β , 16 β -диаминоандростана формулы (IIIб)



в которой Z^2 означает то же самое, что и Z в последнем случае, обрабатывают кислотой для гидролиза C_{2-5} -алкилендиоксильной группы, обозначенной R^3 и R^4 , и образования оксогруппы: и/или восстанавливают с превращением оксогруппы, обозначенной R^3 и R^4 , в гидроксильную группу:

и ацетируют по гидроксильной группе в 17-м положении или, при необходимости, по одной или нескольким гидроксильным группам с помощью активного производного C_{1-4} -алканкарбоновой кислоты в одну или несколько ацилирующих стадий перед проведением гидролиза алкилендиоксильной группы, и/или перед, и/или после восстановления оксогруппы.

В конечном итоге, полученное ацетилированное производное 3 α , 17 β -дигидрокси-2 β , 16 β -диаминоандростана формулы (IIб).



в которой W^1 и W^2 определены, как указано в данном способе, превращают в четвертичное аммониевое соединение с помощью C_{1-4} -алкилгалогенида или C_{3-5} -алкилгалогенида, а затем, при необходимости, полученное производное андростана формулы (I), замещенное по 16-му положению четвертичной аммониевой группой, превращают в соль кислого присоединения, обрабатывая его нетоксичной неорганической или органической кислотой.

Соединения формул (II б) и (III б). являются симметричными или асимметричными диаминами в зависимости от того, одинаковые ли аминные заместители связаны со стероидным скелетом по 2-му и 16-му положениям.

Согласно одному способу предпочтительно проводят реакцию соединений формулы (IV а) с 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] деканом или 4-гидроксиперидином в присутствии воды или в смеси с инертным органическим растворителем, например, в смеси n -пропанол и вода, при температуре кипения реакционной смеси. За протеканием реакции наблюдают с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). По завершению реакции, для протекания которой требуется 70-100 часов, избыток используемого амина вместе с растворителем отгоняют осадок выпавший при добавлении воды, отфильтровывают, промывают водой для удаления маточного

раствора и затем высушивают.

В соответствии с другим вариантом очистки осадок перемешивают, например, с ацетонитрилом или ацетоном, и после осаждения маточного раствора высушивают и затем, при необходимости, перекристаллизуют.

Одну или несколько гидроксильных групп полученных производных 3α , 17β -гидрокси- 2β , 16β -диамино-андростана формулы (III а) предпочтительнее этерифируют следующим образом.

После растворения соединений формулы (III а) в галогенированном углеводороде, предпочтительнее в метиленхлориде, и добавления основания – третичного амина, предпочтительнее триэтиламина, раствор охлаждают до $0-5^{\circ}\text{C}$ и, в зависимости от количества ацетилируемых гидроксильных групп, больший или меньший избыток в сравнении с эквивалентным количеством ангидрида алканкарбоновой кислоты или хлорангидрида алканкарбоновой кислоты, предпочтительнее ацетилхлорида, по порциям добавляют к раствору таким образом, чтобы температура не превышала 10°C . Затем увеличивают температуру реакционной смеси до комнатной температуры и поддерживают ее на данном уровне до окончания реакции. Когда ацетилируют не все гидроксильные группы молекулы, за протеканием реакции предпочтительнее наблюдать с помощью ТСХ, чтобы предупредить протекание нежелательного ацетилирования. Затем избыток ацетилирующего агента разлагают добавлением воды, раствор промывают водой, а потом разбавленным водным раствором гидроксида натрия до нейтральной реакции. После отгона растворителя полученный продукт очищают с помощью хроматографии или перекристаллизации, или с помощью и того, и другого метода.

Соединения формулы (II а) также могут быть приготовлены и другим способом. Соединение формулы (III а), содержащее в качестве $Z^2 > \text{CR}^3 \text{R}^4$ группу, в которой R^3 и R^4 означают C_{2-5} -алкилендиоксильную группу, гидролизуют при кипячении в диоксане в присутствии кислоты для получения соответствующего производного формулы (III а), содержащего в качестве $Z^2 > \text{C} = \text{O}$ группу, затем, по завершению реакции, раствор подщелачивают, диоксан отгоняют, после тщательного перемешивания с водой остаток отфильтровывают и промывают водой для удаления маточного раствора, затем высушивают и перекристаллизуют. После этого полученное соединение формулы (III а) ацетилируют по одной или нескольким гидроксильным группам описанным способом.

При необходимости, соединение формулы (III а), содержащее в качестве $Z^2 > \text{C} = \text{O}$ группу, также может быть восстановлено перед или после ацетилирования, предпочтительнее с помощью комплексного гидрида металла, лучше – борогидрида щелочного металла, в спирту, преимущественно – в метаноле, или в растворителе эфирного типа, предпочтительнее тетрагидрофуране, или галогенуглеводороде, например, метиленхлориде, или в смеси указанных растворителей, лучше в метаноле при температуре от -10°C до $+10^{\circ}\text{C}$.

При необходимости, образованная при восстановлении гидроксильная группа также может быть проацетилирована описанным способом.

Четвертичные производные соединений формулы (II а), полученные при ацилировании, приготавливают следующим образом. Соединение формулы (II а) растворяют в инертном растворителе, например, ацетонитриле, метиленхлориде или растворителе эфирного типа, таком как диэтиловый эфир, или в кетонном растворителе, предпочтительнее – в ацетоне, и затем проводят реакцию с алкилгалогенидом в том же растворителе, например, с раствором метилбромидом или аллилбромидом в ацетоне. Реакционную смесь выдерживают до завершения реакции, затем осадок отфильтровывают, промывают для удаления маточного раствора, после чего очищают.

Если полученная четвертичная соль не кристаллизуется из раствора, ее осаждают, добавляя диэтиловый эфир.

В соответствии с изобретением проводят реакцию производного 17-галоген- 2α , 3α : 16α , 17α -диэпокси- 5α -андростана формулы (VI) с амином формулы (VII), например, 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5]-деканом или 4-гидроксипиперидином, лучше в инертном растворителе, предпочтительнее в ацетонитриле, при комнатной температуре. По завершении реакции реакционную смесь упаривают, а остаток разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой для удаления маточного раствора, высушивают и очищают с помощью перекристаллизации. Полученный продукт формулы (V), содержащий α -аминокетонную группу в кольце D-стероидного скелета, восстанавливают до соединения, имеющего 17-оксогруппу, с помощью борогидрида щелочного металла, лучше борогидрида натрия, в инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, метиленхлориде, метаноле или в смеси данных растворителей, предпочтительнее – в метаноле. После разложения комплексного гидрида металла и отгона растворителя, например, метанола, продукт получают в виде осадка. После того, как осадок отфильтруют и промоют водой для удаления маточного раствора, продукт высушивают и затем перекристаллизуют.

Полученные таким способом соединения формулы (IV) превращают в соединения формулы (I) через вещества формул (III б) и (III б) посредством химических реакций, приведенных для соединений формулы (IV а).

Соли четвертичных производных с нетоксичными минеральными или органическими кислотами получают предпочтительно, растворяя четвертичное соединение в этаноле, добавляя к этому раствору любую из вышеуказанных кислот и высаживая соль добавлением эфира.

Биологическую эффективность производных андростана формулы (I), замещенных по 16-му положению четвертичной аммониевой группой, изучали следующим образом.

Опыты *in vitro* проводили на препаратах грудобрюшной нерв (nervus phrenicus) – купол диафрагмы крыс с массой тела 300-350 г или морских свинок с массой тела 400-450 г. Грудобрюшной нерв стимулировали супрамаксимальными электрическими импульсами длительностью 0,2 мс (при частоте 0,1 Гц), при этом непрерывно регистрировали изометрические сокращения мускула. Препараты суспендировали (хранили) в ваннах

на 50 мл в физиологическом растворе Кребса (Krebs). Состав раствора: 113 ммоль/л хлорида натрия, 4,7 ммоль/л хлорида калия, 1,5 ммоль/л хлорида кальция, 1,2 ммоль/л сульфата магния, 25 ммоль/л гидрокарбоната натрия и 11,5 ммоль/л глюкозы. Раствор Кребса насыщали газовой смесью 95% O₂ - 5% CO₂. Кумулятивно увеличивали концентрации испытуемых соединений и определяли значения ED и ED₉₀ (т.е. концентраций, которые уменьшают силу /величину/ сокращения мускула-купола диафрагмы – на 50% и 90% соответственно). Поскольку в предыдущих опытах было установлено, что воздействие миорелаксантов у морских свинок аналогично воздействию, наблюдаемому в клинике у людей, было проведено сравнение влияния, оказываемого полученными соединениями, с влиянием других недеполяризующих миорелаксантов на эти виды животных. Во время опытов *in vivo* морских свинок подвергали анестезии с помощью смеси пентобарбитала [5-этил-5-(1-метилбутил)-2,4,6 (1H,3H,5H)-пиримидинтрион] и уретана (этилкарбамата), дыхание подопытных животных поддерживали с помощью аппарата искусственной вентиляции легких. Отделяли (препарировали) переднюю большеберцовую мышцу, стимулировали седалищный нерв с помощью электричества (супрамаксимальные импульсы продолжительностью 0,2 мс с частотой 0,1 Гц), сокращение мышцы регистрировали. Ингибирующее действие соединений на блуждающий нерв изучали на кошках, подвергнутых анестезии с помощью смеси хлоралозы (продукта конденсации хлоральгидрата и глюкозы) и уретана. Блуждающий нерв стимулировали с помощью электрического тока (супрамаксимальные импульсы продолжительностью 0,3 мс с частотой 20 Гц), влияние на частоту сердечных сокращений и артериальное давление регистрировали с помощью регистрирующего устройства Геллига (Hellige). Все соединения вводили в организм через яремную вену. Результаты опытов обобщены и представлены в таблицах (Таблицы 1-4).

Таблица 1

Влияние на миорелаксацию, измеренное *in vitro* на изолированных препаратах грудобрюшной нервного купол диафрагмы крыс и морских свинок соответственно (0,1 Гц, 0,2 мс, супрамаксимальный импульс)
Значение +COC (n=4)

Соединение	ED 90 (ммоль/л) у крыс	ED 90(ммоль/л) у морских свинок
тубокурарина хлорид (d – тубокурарин)	1,02 ± 0,01	1,33 ± 0,09
панкурония бромид	6,36 ± 0,03	0,29 ± 0,01
векурония бромид	8,72 ± 0,38	0,25 ± 0,01
пипекурония бромид	1,50 ± 0,04	0,08 ± 0,003
соединение (пример 8)	8,37 ± 0,26	0,90 ± 0,03
соединение (пример 5)	3,65 ± 0,19	0,43 ± 0,04
соединение (пример 16)	3,53 ± 0,05	0,59 ± 0,004
соединение (пример 41)	2,79 ± 0,05	0,24 ± 0,002

Химическое название тубокурарина (d – тубакурарин) – 7',12'-дигидрокси-6,6'-диметокси-2,2',2'-триметилтубокурарина хлорид гидрохлорид.

(*) СОС – стандартная ошибка среднего.

Данные Таблицы 1 показывают, что нервно-мышечный блокирующий эффект бромида 1-[3α, 17β-бис(ацетокси-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4.5] дец-8 -ил)-5α-андростан-16β-ил)-1-(2-пропенил) пирролидиния (Пример 8) как у крыс, так и у морских свинок имеет по величине тот же эффект, что и эффект других известных, уже используемых в клинике миорелаксантов. Это соединение характеризуется быстрым началом и легкой обратимостью действия с помощью промывания. Воздействие соединения также может быть ингибировано с помощью антагонистов – неостигмин метилсульфата [3-диметилкарбамоксифенил) триметиламмония метилсульфат] или хлорида эдрофония [этил-(3-гидроксифенил)-диметиламмония хлорид].

Таблица 2

Определенное *in vivo* влияние на переднюю большеберцовую мышцу (musculus tibialis anterior) морских свинок.

Значение +COC (n=4)

Соединение	ED50 (мг/кг) у крыс	ED90 (мг/кг) у крыс	ED50 (мг/кг) у морских свинок	ED90 (мг/кг) у морских свинок	Время начала действия (мин.)	Продолжи- тельность действия (мин.)	Возвраще- ние к норме 25-75% (мин.)
Панкурония бромид	84 ± 3,8	120 ± 6,3	10 ± 1,1	15 ± 1,9	1,1 ± 0,31	45,6 ± 5,68	14,8 ± 2,45
Верукония бромид	253 ± 17,1	538 ± 58,9	7 ± 1,9	11 ± 2,0	1,3 ± 0,51	26,6 ± 4,61	9,0 ± 2,35
Пипекурония бромид	54 ± 1,3	74 ± 2,2	4 ± 0,7	6 ± 0,7	1,5 ± 0,08	60,6 ± 9,28	24,6 ± 3,71

Соединение	ED50 (мг/кг) у крыс	ED90 (мг/кг) у крыс	ED50 (мг/кг) у морских свинок	ED90 (мг/кг) у морских свинок	Время начала действия (мин.)	Продолжи- тельность действия (мин.)	Возвраще- ние к норме 25-75% (мин.)
Соединение пример 5	120 ± 15,5	186 ± 7,1	16 ± 0,8	29 ± 1,2	1,2 ± 0,15	10,5 ± 1,1	3,1 ± 0,6
Соединение пример 8	286 ± 33,3	446 ± 59,1	34 ± 2,0	48 ± 2,7	0,9 ± 0,18	10,1 ± 1,32	2,4 ± 0,3
Соединение пример 31	657 ± 171,0	845 ± 231					
Соединение пример 41	176 ± 31,7	282 ± 52,7	14 ± 1,3	20 ± 1,3			
Соединение пример 46	587 ± 163,0	795 ± 200,0					
****	216 ± 40	330 ± 115					

(*) – время, необходимое для наступления 95%-ной блокады при введении в организм двойной ED₉₀ дозы у морских свинок.

(**) – уменьшение до 75% блокирующего эффекта соединения, введенного в организм в размере двух ED₉₀ доз, у морских свинок.

(***) – время, необходимое для уменьшения блокирующего эффекта от 75% до 25%, у морских свинок.

**** – соединение 1 - [3α, 17β-бис (ацетилокси)-2β-(4-ацетилокси-1-пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(2пропенил) бромид пирролидина приготовлено путем реакции 2р-(4-акситилокси-1-пиперидинил)-16β-1-пирролидинил)-5α-андростан-3α,17β-диолдиоцетата (Пример 18) с бромидом аллила, как описано в Примере 5. Точка плавления 180-185°C.

Данные Таблицы 2 показывают, что во время опытов in vivo на морских свинках начало действия соединения (Пример 8) было более быстрым, а продолжительность действия более короткой, чем соответствующие характеристики других известных веществ, имеющих подобную химическую структуру. Таким образом, например, после введения в организм подопытного двойной ED₉₀ дозы нервно-мышечная блокада снижалась с 75% до 25% в течение 10,1 минуты. Для сравнения соответствующая характеристика для бромида панкурония и бромида.

Таблица 3

Изучение антивагусного эффекта на подвергнутых анестезии кошках.

Значение +СОС (n=4)

	Уменьшение частоты сердечных сокращений (%)	Уменьшение артериального давления (мм рт. ст.)
контроль	14 ± 1,8	40,0 ± 8,1
соединение (пример 8)	15 ± 2,9	32,0 ± 6,6

Таблица 4

Сравнение воздействия двукратных ED90 доз на организм собак породы коротконогая гончая (в круглых скобках – количество животных).

Значение +СОС

	Соединение пример 5	Соединение пример 8	Верукония бромид	Р
Время(с) до 80%-ной блокады (8)		48,4 ± 2,9	62,8 ± 4,5	<0,01
Время начала действия (с) (8)	63,3 ± 7,5	75,3 ± 5,9	115,2 ± 8,6	<0,001
Продолжительность действия (мин.) (8)	19,2 ± 1,9	12,6 ± 0,6	17,8 ± 1,1	<0,001
Индекс возвращения к норме (мин.) (4)	8,5 ± 0,6	3,4 ± 0,4	6,6 ± 1,1	<0,02
Время возвращения к норме от 75%-ной блокады до 0% (4)		16,2 ± 0,9	24,9 ± 3,0	<0,02
Время (мин.) до макс. восстановления (4)	38,7 ± 2,5	24,4 ± 2,0	31,4 ± 4,3	<0,02
T4/T1 при макс. восстановлении (4)	83,5 ± 4,0	91,3 ± 4,8	71,0 ± 2,9	<0,05

	Соединение пример 5	Соединение пример 8	Верукония бромид	Р
Снятие столбняка (мин) (4)		97,5 ± 1,9	95,5 ± 4,5	н.с.
E050 (мг/кг) (8)	12,3 ± 1,0	22,6 ± 0,5	7,0 ± 0,1	
E090 (мг/кг) (8)	19,2 ± 2,6	35,8 ± 0,9	10,5 ± 0,2	
E095 (мг/кг) (8)	20,2 ± 2/7	37,9 ± 1,0	11,1 ± 0,2	

аббревиатура "н.с." в колонке "Р" означает "несущественно"

Известно, что некоторые недеполяризующие миорелаксанты обладают нежелательными побочными эффектами и по причине ингибирующего воздействия на блуждающий нерв и/или воздействия на высвобождение гистамина могут вызвать тахикардию и понижение артериального давления, что ограничивает их клиническое применение. Данные Таблицы 3 демонстрируют, что во время испытаний *in vivo* на кошках не наблюдалось раздражающего действия соединения (Пример 8) на блуждающий нерв, а его электрическая стимуляция не вызвала значительных изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления. В то время, как 4х-кратная ED₉₀ доза бромида панкурония, вызывала 50%-ное ингибирование уменьшения частоты сердечных сокращений и артериального давления, обусловленного стимуляцией блуждающего нерва, даже 8-и-кратная ED₉₀ доза соединения (Пример 8) не блокирует блуждающий нерв и не ингибирует воздействие электрической стимуляции этого нерва на частоту сердечных сокращений или артериальное давление.

Соединения формулы (I) являются курареподобными нервно-мышечными блокаторами, обладающими недеполяризующим механизмом действия, т.е. они ингибируют передачу нервных импульсов к поперечно-полосатым мышцам. Они не индуцируют ни высвобождение гистамина, ни гипотензию, их воздействие можно регулировать с помощью антагониста - неостигмина. Они не имеют гормонального побочного действия. Быстрое начало и короткая продолжительность их действия являются дополнительными преимуществами и приводят к быстрому восстановлению невротрансмиссии после прекращения введения препарата в организм.

Производные андростана формулы (I), замещенные по 16-му положению четвертичной аминогруппой, используют в виде оснований или в виде их солей, лучше в виде составов (композиций), широко применяемых в клинической практике. Эти композиции могут быть приготовлены таким образом, чтобы было удобным их применение при внутривенных инъекциях или инфузиях, в первую очередь, в виде ампул с лиофилизированным сухим содержимым. При приготовлении этих композиций могут применяться широкоизвестные наполнители, разбавители, консерванты, примеси и добавки, влияющие на pH или осмотическое давление. Пациенту назначают необходимое для продуцирования желаемого эффекта количество активного соединения, содержащегося в данной фармацевтической композиции. Эта доза зависит от желаемого эффекта, массы тела и чувствительности пациента к активному препарату. Назначаемая доза активного препарата определяется врачом в соответствии с состоянием пациента и фармакологическими характеристиками соединения.

Для того, чтобы облегчить применение препарата, предлагается готовить фармацевтические композиции, содержащие в качестве единицы препарата однократную или многократную дозу, или половину или четверть однократной дозы.

Согласно изобретению, фармацевтические композиции содержат от 1 до 100 кг активного препарата в одной единице дозы (ампуле). Разумеется, что в некоторых случаях количество активного препарата может быть выше или ниже указанных значений.

Тестирование с помощью тонкослойной хроматографии проводили на адсорбенте DC – Alufolien Keselgel 60 (Merck, Art. 5553, размер 0,2 мм). Проявитель – йод. Используемые элюенты:

1) 9:1 (объемн.) смесь хлороформа и метанола,

2) 7:3 (объемн.) смесь хлороформа и метанола,

3) 1:1 (объемн.) смесь бензола и ацетона. Элюент в примерах обозначается в виде индекса в значении R_f.

Изобретение подробно иллюстрируется с помощью следующих не ограничивающих его примеров.

Пример 1

Приготовление 2α,3α-эпокси-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-17-она

К суспензии, содержащей 60 г 17-бромо-2α, 3α: 16α, 17α -диэпокси-5α-андростана в 400 мл ацетонитрила при комнатной температуре энергичным перемешиванием и в атмосфере газообразного азота добавляют 42 мл пирролидина. После перемешивания в течение 5 минут суспензия становится прозрачной, в то время как температура реакционной смеси достигает 50°C. В процессе реакции начинается выпадение продукта в осадок. По завершению реакции реакционную смесь упаривают, к остатку добавляют воду, осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают, получая 55,9 г целевого продукта, который перекристаллизовывают из метанола. Точка плавления 167-169°C.

Пример 2

Приготовление 2α,3α-эпокси-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-17β-ола

Растворяют 39,2 г 2α,3α-эпокси-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-17-она в смеси 392 мл метанола и 56 мл метиленихлорида. К этому раствору при перемешивании и в атмосфере азота порциями добавляют 14,7 г борогидрида натрия с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала комна-

тной температуры. Раствор, содержащий осадок, оставляют на 12 часов, затем метиленхлорид отгоняют, остаток разбавляют водой и отфильтровывают, тщательно промывая водой, высушивают и перекристаллизуют из метанола, получая целевой продукт с выходом 33,3 г (89,5%). Точка плавления 167-169°C.

Пример 3

Приготовление 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диола

После добавлений 63 г 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] декана и 13 мл воды к 17 г 2α, 3α-эпокси-16β-(1-пирролидинил) - 5α - андростан - 17β-ла реакцию смесь выдерживают в течение 80 часов в атмосфере азота при температуре 100-105°C. По завершении, реакции раствор, содержащий осадок, разбавляют 200 мл ацетонитрила и после фильтрования тщательно промывают водой и ацетонитрилом, высушивают и перекристаллизуют из метанола, получая целевой продукт с выходом 18,2 г (76,5%). Точка плавления 184-187°C.

Пример 4

Приготовление 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил) -16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-17-ацетата

После растворения 10 г 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил) -16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диола в 50 мл метиленхлорида к данному раствору добавляют 3,5 мл триэтиламина. Раствор охлаждают до 0°C и по капле добавляют 2,5 мл ацетилхлорида, поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне 0-5°C. После чего повышают температуру до комнатной и при этой температуре проводят реакцию в течение 3 часов. По завершении реакции избыток ацетилхлорида разлагают водой, раствор в метиленхлориде промывают сначала раствором гидроксида натрия, а затем водой. После разделения фаз органическую фазу высушивают над безводным сульфатом натрия, после чего осушитель отфильтровывают, а метиленхлорид отгоняют. Остаток очищают на колонке с силикагелем и перекристаллизуют из ацетона, получая целевой продукт с выходом 7,19 г (65,4%). Точка плавления 174-177°C.

Пример 5

Приготовление бромида 1-[17β-ацетокси-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил) -3α-гидрокси - 5α-андростан-16β-ил] -1-(2-пропенил) пирролидина

После растворения 1,5 г 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-17-ацетата в 30 мл ацетона к данному раствору добавляют 2,5 мл аллилбромида, реакционную смесь выдерживают в течение 24 часов, затем продукт реакции преципитируют с помощью эфира, отфильтровывают и перекристаллизуют из ацетона, получая целевой продукт с выходом 1,4 г (76,5%). Точка плавления 178-180°C.

¹H-ЯМР: 300MHz, (CDCl₃) δppm: 0,82 (s, 6H, 18-CH₃ и 19-CH₃), 2,24 (s, 3H, 17-OAc), 2,44-2,8 (m, 5H, 2 α-H и NCH₂), 3,6-4,1 (m, 5H, 3 β-H и N⁺CH₂), 3,96 (s, 4H, CH₂O), 4,18 и 4,42 (m, 2H, N⁺CH₂-CH =), 4,55 (vbr, 1H, 16α-H), 5,22 (d, 1H, 17α-H), 5,66-5,80 (m, 2H, =CH₂) 6,17 (m, 1H, -CH =), где δppm-δ частей на тысячу.

Пример 6

Приготовление 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил) -16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата

К раствору, содержащему 10 г 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диола в 50 мл метиленхлорида, добавляют 7 мл триэтиламина и охлаждают раствор до 0°C. К полученному раствору по капле добавляют 4,4 мл ацетилхлорида, охлаждая и перемешивая с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 10°C. По завершении добавления ацетилхлорида охлаждение прекращают и нагревают реакционную смесь до комнатной температуры. Для полного протекания реакции требуется приблизительно 16 часов. После чего избыток ацетилхлорида разлагают водой и раствор в метиленхлориде промывают водным раствором гидроксида натрия, а затем водой до нейтральной реакции. Органическую (метиленхлорид) фазу высушивают, растворитель отгоняют, а остаток очищают на колонке с силикагелем, получая 9 г (77,1%) целевого продукта в виде пены.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,87 (s, 3H, 18-CH₃), 0,99 (s, 3H, 19-CH₃), 2,06 и 2,11 (s, s, 3H, 3H, 3-OAc и 17-OAc), 2,42 (q, 1H, 2α-H), 2,92 (q, 1H, 16α-H), 3,93 (s, 4H, CH₂O), 4,80 (d, 1H, 17α-H), 5,24 (q, 1H, 3β-H).

Пример 7

Приготовление бромида I - [3α, 17β-бис (ацетокси)- 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил) - 5α-андростан-16β-ил] -1-метилпирролидина

После растворения 1 г 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата в 20 мл диэтилового эфира и добавления 25 мл 10%-ного раствора метилбромида в ацетоне реакционную смесь оставляют на 48 часов. Затем осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из смеси ацетон - диэтиловый эфир, получая целевой продукт с выходом 1,00 г (82 %). Точка плавления 167-170°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,82 (s, 6H, 18-CH₃), 1,00 (s, 3H, 19-CH₃), 2,06 (s, 3H, 3-OAc), 2,23 (s, 3H, 17-OAc), 2,61 (br, 4H, NCH₂), 3,30 (s, 3H, N⁺CH₃), 3,65-4,1 (m, 4H, N⁺CH₂), 3,94 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4,75 (m, 1H, 16α-H), 5,24 (m, 1H, 3β-H), 5,26 (d, 1H, 17α-H).

Пример 8

Приготовление бромида 1 - [3 α , 17 β - бис (ацетокси) - 2 β - (1,4- диокса - 8- азаспиро - [4,5] деп - 8 - ил) - 5 α - андростан -16 β - ил] - 1 - (2 - прояснил) пирролидина

После добавления 20 мл аллилбромида к раствору, содержащему 13 г 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил) -16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетата в 100 мл ацетона, реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов. По завершении реакции продукт реакции преципитируют эфиром, отфильтровывают, промывают смесью эфир-ацетон до удаления аллилбромида и высушивают. Полученное таким образом четвертичное соединение (13,4 г) очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. После упаривания объединенной фракции, содержащей целевой продукт, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон-эфир, получая целевой продукт с выходом 9 г (55,8 %). Точка плавления 186-189°C.

¹H-ЯМР : 300MHz (CDC1₃) δ ppm: 0,81 (s N⁺,3H,18-CH₃), 0,99 (5,3H,19-CH₃), 2,07 (s,3H, 3-OAc), 2,23 (s,3H,17-OAc), 3,75-4,1 (m4H.N⁺CH₂), 3,94 (s,4H,ОСН₂ СН₂О), 4,18 & 4,38 (m,2H, N⁺CH₂-CH=), 4,65 (vbr,1H,16 α -H). 5,22 и 5,24 (m, 2H.3 β -H и 17 α -H), 5,66-5.80(m,2H = CH₂), 6,17 (m,1H-CH=).

Пример 9

Приготовление 2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-16 β -(1-иирродинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диола.

После добавления 42 мл 10%-ного водного раствора соляной кислоты к 5 г 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диола» растворенным в 100 мл диоксана, реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. По завершении реакции диоксан отгоняют, а остаток разбавляют водой. Осадок фильтруют, промывают водой до нейтральной реакции и высушивают. Неочищенный продукт растворяют в ацетонитриле, очищают активированным углем и отфильтровывают адсорбент, отгоняя две трети ацетонитрила.

Кристаллический осадок отфильтровывают, получая целевой продукт с выходом 4,2 г (92,1%). Точка плавления 136-138°C.

Пример 10

Приготовление 2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростав-3 α ,17 β -диол-17--ацетата

2 β - (1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16 β - (1-пирролидинил)- 5 α -андростан-3 α , 17 β -диол ацетируют по методике, описанной в Примере 4, получая целевой продукт с выходом 53,8 %. Точка плавления 190-192°C.

Пример 11

Приготовление 2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил) - 16 β - (1-пирролидинил) -5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетата.

После того, как к раствору, содержащему 2 г 2 β -(4-оксо-1- пиперидинил)-16 β - (1 -пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетата в смеси 10 мл метиленхлорида и 10 мл метанола, при 0°C по частям добавляют 0,8 г боргидрида натрия, реакционную смесь энергично перемешивают в течение 3 часов. По завершении реакции избыток реагента разлагают водой, а после отгона метиленхлорида остаток тщательно перемешивают с водой, отфильтровывают и высушивают. Получают целевой продукт с выходом 1,3 г (64,7%). Точка плавления 206-209°C.

Пример 12

Приготовление бромида 1-[17 β - ацетокси-3 α - гидрокси-2 β -(4- гидрокси-1-пиперидинил)-5 α - андростан - 16 β -ил]-1-метилпирролидиния.

2 β -(4-гидрокси-1 -пиперидинил)-16 β -(1 -пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7. Получают целевой продукт с выходом 93,6%. Точка плавления 262-264°C.

¹H-ЯМР:300MHz (DMSO-d₆) δ ppm: 0,77 (s,3H,18-CH₃), 0,96 (s,3H, 19-CH₃), 2,19 (s,3H,17-OAc), 3,09 (s,3H, N⁺CH₃), 3,96 (m,1H,3 β -H), 4,15 (m,1H,16 α -H), 5,08 (d,1H,17 α -H).

Пример 13

Приготовление бромида 1-[17 β - ацетокси-3 α - гидрокси-1-пиперидинил)-5 α - андростан - 16 β -ил]-1-(2-пропенил) пирролидиния.

2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил) -16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 5. Получают целевой продукт с выходом 74,6%. Точка плавления 227-232°C.

Пример 14

Приготовление 2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетата.

2 β -(4-оксо-1 -пиперидинил)-16 β - 1 -пирролидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β - диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт в виде пены с выходом 62%,R_f¹ = 0,34.

Пример 15

Приготовление 2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата.

2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол диацетат восстанавливают боргидридом натрия по методике, описанной в Примере 11, получая целевой продукт в виде пены с выходом 81%, $R_f^1 = 0,55$.

Пример 16

Приготовление бромида 1-[3α, 17β-бис (ацетокси)-2β-(4-гидрокси— 1-пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-(2-пропенил)пирролидиния.

2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 5. Получают целевой продукт с выходом 93,28%.

$^1\text{H-NMR}$ -300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,82 (δ , 3H, 18-CH₃), 1,00 (s, 3H, 19-CH₃), 2,08 (s, 3H, 3-OAc), 2,23 (s, 3H, 17-OAc), 3,55-4,1 (m, 5H, N⁺CH₂ и гидроксипиперидин -4-H), 4,18- и 4,37 (m 2H, N⁺CH =), 4,65 (vbr, 1H, 16α-H), 5,21 и 5,24 (m, 2H, 3β-H и 17α-H), 5,65-5,80 (m, 2H, =CH₂), 6,17 (m, 1H, -CH =).

Пример 17

Приготовление 2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диола

2α, 3α-эпокси-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-17β-ол реагирует с 4-гидроксипиперидином согласно методике, описанной в Примере 3. Получают целевой продукт с выходом 76,5%. Точка плавления 188-190°C.

Пример 18

Приготовление 2β-(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата.

После добавления 7,9 г. триэтиламина к раствору, содержащему 9 г 2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диола в 80 мл метиленхлорида, к данному раствору по капле добавляют 9 г ацетилхлорида при охлаждении ниже 0°C и перемешивании. По завершении добавления реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов. По завершении реакции избыток ацетилхлорида разлагают водой, раствор метиленхлорида промывают водным раствором гидроксида натрия для удаления кислоты, а затем несколько раз промывают водой до нейтральной реакции. Органическую фазу высушивают, метиленхлорид отгоняют, осадок очищают на колонке с силикагелем, получая целевой продукт с выходом 8,3 г (71,9%), $R_f^1 0,36$.

Пример 19

Приготовление бромида 1-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β-(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-метилпирролидиния.

2β-(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пирролидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7. Получают целевой продукт с выходом 79,7%. Точка плавления 160-180°C.

Пример 20

Приготовление 2β-(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-3α, 17β-дигидрокси-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростана.

2α, 3α-эпокси-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-17β-ол реагирует с 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] деканом согласно методике, описанной в Примере 3. Получают целевой продукт с выходом 79,88%. Точка плавления 216-218°C.

Пример 21

Приготовление 2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5β-андростан-3α, 17β-диола.

2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол гидролизуют в соответствии с методикой, описанной в Примере 9, получая целевой продукт с выходом – 81,66%. Точка плавления 205-206°C.

Пример 22

Приготовление 2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-17-ацетата

2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 4, получая целевой продукт с выходом 60,5%. Точка плавления 204-207°C.

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,80 (s, 3H, 18-CH₃), 0,86 (s, 3H, 19-CH₃), 2,09 (s, 3H, 17-OAc), 3,06 (m, 1H, 16α-H), 3,89 (m, 1H, 3β-H), 4,77 (d 1H, 17α-H).

Пример 23

Приготовление 2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-

диол-17-ацетата.

2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-17-ацетат восстанавливают боргидридом натрия согласно методике, описанной в Примере 11, получая целевой продукт с выходом 92,4 %. Точка плавления 202-204°C.

Пример 24**Приготовление бромида 1-[17β-ацетокси-3α-гидрокси-2β-гидрокси-1-пиперидинил]-5α-андростан-16β-ил]-1-метилпиперидиния.**

2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-17-ацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7. Получают целевой продукт с выходом 82,97%. Точка плавления 238-240°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (DMSO-d₆) δppm: 0,75 (s, 3H, 18-CH₃), 0,96 (s, 3H, 19-CH₃), 2,18 (s, 3H, 17-OAc), 3,13 (s, 3H, N⁺CH₃), 3,96 (m, 1H, 3β-H), 4,29 (m, 1H, 16α-H), 5,14 (d, 1H, 17α-H).

Пример 25**Приготовление 2β - (4 - оксо - 1 - пиперидинид)-16β - (1- пиперидинил) -5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата.**

2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт с выходом 61,05%. Точка плавления 179-181°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,82 (s, 3H, 18-CH₃), 1,05 (s, 3H, 19-CH₃), 2,09 & 2,12 (s, s, 3H, 3H, 3-OAc & 17-OAc), 3,1 (m, 1H, 16α-H), 4,83 (d, 1H, 17α-H), 5,30 (m, 1H, 3β-H).

Пример 26**Приготовление 2β - (4 - гидрокси - 1 - пиперидинил) - 16β - (1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетата.**

2β-(4-оксо-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетат восстанавливают боргидридом натрия согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт с выходом 69,5%. Точка плавления 108-110°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,81 (s, 3H, 18-CH₃), 1,03 (s, 3H, 19-CH₃), 2,08 и 2,12 (s, s, 3H, 3H, 3-OAc и 17-OAc), 3,65 (m, 1H, гидроксипиперидин 4-H), 4,81 (d, 1H, 17α-H), 5,28 (m, 1H, 3β-H).

Пример 27**Приготовление бромида 1-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5α-андростан-16β-ил]-1-метилпиперидиния.**

2β-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16β-(1-пиперидинил)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7. Получают целевой продукт с выходом 68,4%. Точка плавления 220-230°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,83 (s, 3H, 18-CH₃), 1,02 (s, 3H, 19-CH₃), 2,09 (s, 3H, -OAc), 2,22 (s, 3H, 17-OAc), 3,41 (s, 3H, N⁺CH₃), 5,15-5,55 (m, 2H, 3β-H и 17α-H).

Пример 28**Приготовление 2β-(1,4-диокси-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-3α-17β-дигидрокси-16β-(4-метил-1-пиперазино)-5α-андростана.**

2α,3α-эпокси-17β-гидрокси-16β-(4-метил-1-пиперазино)-5α-андростан реагирует с 1,4-диоксан-8-азаспиро[4,5]деканом согласно методике, описанной в Примере 3. Получают целевой продукт с выходом 72,34. Точка плавления 185-187°C.

Пример 29**Приготовление 2β - (1,4 - диокса - 8 - азаспиро [4,5] дец - 8 - ил)-16β-(4-метил-1-пиперазино) -5α-андростан-3α, 17β -диол-диацетата.**

2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4, 5] дец-8-ил) -16β-(4-метил-1-пиперазино) -5α-андростан-3α, 17α-диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт с выходом 70%. Точка плавления 162-165°C.

Пример 30**Приготовление бромида 4-[3α, 17β-бис(ацетокси)-2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил)-5-андростан-16β-ил]-1,1-диметилпиперазиния.**

2β-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил) -16β-(4-метил-1-пиперазино)-5α-андростан-3α, 17β-диол-диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7. Реакцию проводят в течение 5 часов. Получают целевой продукт с выходом 72%. Точка плавления 244-250°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δppm: 0,77 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (s, 3H, 19-CH₃), 2,06 (s, 3H, 3-OAc), 2,11 (s, 3H, 17-OAc), 2,44 (m, 1H, 2α-H), 2,61 (br, 4H, NCH₂), 2,8-3,05 (m, 4H, NCH₂), 3,23 (m, 1H, 16α-H), 3,56 (s, 6H, N⁺CH₃), 3,60 и 3,70 (m, 4H, N⁺CH₂), 3,93 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4,78 (d, 1H, 17α-H), 5,23 (m, 1H, 3β-H).

Пример 31

Приготовление бромида 4-[3 α ,17 β -бис(ацетокси)-2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5] дец - 8 - ил) -5 α -андростан-16 β -ил]-1-метил-1-(2-пропенил) пиперазиния.

2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 5. Реакцию проводят в течение 5 часов. Получают целевой продукт с выходом 78%. Точка плавления 205-208°C.

¹H-ЯМР:300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,77(s,3 H,18-CH₃), 1,00 (s,3H,19-CH₃), 2,06 (8,3H,3-OAc), 2,11 (s,3H,17-OAc), 2,44 (т,1H, 26-H), 2,62 (бг,4H, NCH₂), 2,8-3,05 (m,4H,NCH₂), 3,23 (m,1H,16 α -H), 3,43 (s,3H,N⁺CH₃), 3,4-3,85 (m,4H,N⁺CH₂), 3,93 (s,4H,OCH₂CH₂O), 4,57 (m,2HN⁺CH₂-CH=), 4,77 (d,1H,17 α -H), 5,23 (m, 1H, 3 β -H), 5,76& 5,90 (2хdd,2H, = CH₂) 6,01 (m,1H, -CH=).

Пример 32

Приготовление 16 β - (4-метил-1-пиперазино) - 2 β - (4 — оксо -I -пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диола.

2 β -(1,4 - диокса - 8 - азаспиро [4,5]- дец - 8 - ил) - 16 β - (4 - метил -1 -пиперазино)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол гидролизуют согласно методике, описанной в Примере 9, получая целевой продукт с выходом 73,99%. Точка плавления 225-229°C.

¹H - ЯМР.300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,68 (3,3H,18-CH₃) 0,88 (s,3H,19-CH₃), 2,29 (s,3H, NCH₃), 3,43 (d,1H,17 α -H), 3,9 (m,1H,3 β -H).

Пример 33

Приготовление 16 β -(4-метил-1-пиперазино)- 2 β -(4 - оксо -I -пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диола-17-ацетата.

16 β - (4-метил-1-пиперазино) - 2 β - (4-оксо-I-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 4, получая целевой продукт с выходом 77,34%. Точка плавления 210-215°C.

¹H-ЯМР:300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s,3H,18-CH₃), 0,87 (s,3H,19 -CH₃), 2,09 (s,3H, 17- OAc), 2,25 (s,3H, NCH₃), 3,9 (m,1H,3 β -H), 4,75 (d,1, 1H,17 α -H).

Пример 34

Приготовление 2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β - (4-метил-1-пиперазино) -5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетата.

16 β -(4-метил-1-пиперазино)-2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетат восстанавливают с помощью бромгидрида натрия согласно методике, описанной в Примере 11, получая целевой продукт с выходом 71%. Точка плавления 210-214°C.

¹H-ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s,3H,18-CH₃), 0,83 (s,3H,19 -CH₃), 2,09 (s,3H,17-OAc), 2,24 (s,3H,NCH₃), 3,08 (m,1H,16 α -H), 3,67 (m,1H, гидроксипиперидин-4-H),3,79(m,1H,3 β -H), 4,76 (d, 1H,17 α -H).

Пример 35

Приготовление бромида 4-[17 β -ацетокси-3 α -гидрокси-2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил) - 5 α - андростан - 16 β - ил] - 1,1 - диметил пиперазиния.

2 β - (4-гидрокси-1-пиперидинил) -16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 30. Получают целевой продукт с выходом 86,3%. Точка плавления 295-300°C.

¹H - ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,76 (s,3H,18-CH₃), 0,95 (s,3H,19-CH₃), 2,09 (s,3H, 17 - OAc), 3,14 (s,3H, N⁺CH₃), 3,19 (m,1H,16 α -H), 3,94 (m,1H,3 β -H), 4,73 (d,1H, 17 α -H).

Пример 36

Приготовление бромида 4- [17 β -ацетокси-3 α -гидрокси-2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил] -1-метил-1-(2-пропенил) пиперазиния.

4-гидрокси-I-пиперидинил) - 16 β - (4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-17-ацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 31. Получают целевой продукт с выходом 74,2%. Точка плавления 274-277°C.

Пример 37

Приготовление 16 β -(4-метил-1-пиперазино) - 2 β - (4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β - диол-диацетата.

16 β - (4-метил-1-пиперазино) - 2 β - (4-оксо-I-пиперидинил)-5 α - андростан - 3 α , 17 β -диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт в виде пены с выходом 68,3%.

¹H - ЯМР:300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s,3H,18-CH₃), 1,06 (s,3H,19-CH₃), 2,08 и 2,12 (s,3H, 3 - Oac и 17-OAc), 2,26 (s,3H, NCH₃), 4,80 (d,1H, 17 α -H),5,29(m,1H,3 β -H).

Пример 38

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис-(ацетокси)-2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан- 16 β -ил]-1,1-диметилпиперазиния.

16 β - (4-метил-1-пиперазино) - 2 β - (4-оксо-1-пиперидинил)-5 α - андростан-3 α , 17 β -диол- диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 30. Получают целевой продукт с выходом 90,5%. Точка плавления 215-220°C (с разложением).

¹H -ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,79(s,3H, 18- CH₃), 1,05 (s,3H,19-CH₃), 2,09 и 2,13 (s,s, 3H,3H, 3-OAc и

17-OAc), 3,56 (s, 6H N⁺CH₃), 4,82 (d, 1H, 17 α -H), 5,28 (m, 1H, 3 β -H).

Пример 39

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1-метил-1-(2-пропенил)пиперазиния.

16 β -(4-метил-1-пиперазино)-2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 31. Получают целевой продукт с выходом 89,5%. Точка плавления 176-180°C.

Пример 40

Приготовление 2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетата,

16 β -(4-метил-1-пиперазино)-2 β -(4-оксо-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат восстанавливают боргидридом натрия согласно методике, описанной в Примере 11, получая целевой продукт в виде пены с выходом 83,05%, Я²_F 0,61.

Пример 41

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1,1-диметилпиперазиния.

2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 30. Получают целевой продукт с выходом 77,7%. Точка плавления 250-253°C.

¹H - ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,75 (s, 3H, 18-CH₃), 0,98 (s, 3H, 19-CH₃), 2,00 (s, 3H, 3-OAc), 2,09 (s, 3H, 17-OAc), 3,18 (m, 1H, 16 α -H), 3,32 и 3,33 (s, s, 3H, 3H, N⁺CH₃), 3,41 (m, 1H, гидроксипиперидин-4-H), 4,73 (d, 1H, 17 α -H), 5,15 (m, 1H, 3 β -H).

Пример 42

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1-метил-1-(2-пропенил)пиперазиния.

2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β -(1-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 31. Получают целевой продукт с выходом 78%.

¹H - ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,77 (s, 3H, 18-CH₃), 1,03 (s, 3H, 19-CH₃), 2,07 и 2,12 (s, s, 3H, 3H, 3-OAc и 17-OAc), 3,44 (s, 3H, N⁺CH₃), 4,57 (m, 2H, N⁺CH₂-CH=), 4,80 (d, 1H, 17 α -H), 5,28 (m, 1H, 3 β -H), 5,65-6,2 (m, 3H, -CH=CH₂).

Пример 43

Приготовление 2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диола.

2 α , 3 α -эпокси-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-17 β -ол реагирует с 4-гидроксипиперидином согласно методике, описанной в Примере 3. Получают целевой продукт с выходом 78,57%. Точка плавления 248-250°C.

Пример 44

Приготовление 2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-ди-ацетата.

2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол ацетилируют согласно методике, описанной в Примере 18, получая целевой продукт с выходом 68% R_F² = 0, '74/

Пример 45

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1,1-диметилпиперазиния.

2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат реагирует с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 30. Получают целевой продукт с выходом 87%. R_F² = 0,14.

Пример 46

Приготовление бромида 4-[3 α , 17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1-метил-1-(2-пропенил)пиперазиния.

2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16 β -(4-метил-1-пиперазино)-5 α -андростан-3 α , 17 β -диол-диацетат реагирует с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 31. Получают целевой продукт с выходом 81%. R_F² = 0,71.

¹H - ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,77 (s, 3H, 18-CH₃), 1,01 (s, 3H, 19-CH₃), 2,03 (s, 3H, 4'-OAc), 2,06 (s, 3H, 3-OAc), 2,12 (s, 3H, 17-OAc), 2,7-3,05 (m, 6H, NCH₂), 3,23 (m, 1H, 16 α -H), 3,41 (s, 3H, N⁺CH₃), 3,4-3,87 (m, 4H, N⁺CH₂), 4,54 (m, 2H, N⁺CH₂-CH=), 4,75 (m, 1H, 4'-H), 4,77 (d, 1H, 17 α -H), 5,23 (m, 1H, 3 β -H), 5,76 и 5,90 (2хdd, 2H, =CH₂), 6,02 (m, 1H, -CH=).

Пример 47

Приготовление 16 β -(1,4-диокси-и-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 α ,3 α -эпокси-5 α -андростан-17-она.

17-бром-2 α , 3 α :16 α ,17 α -диэпокси-5 α -андростан реагирует с 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] деканом согласно методике, описанной в Примере 1. Получают целевой продукт с выходом 99,5%. Точка плавления 140-141°C.

Пример 48

Приготовление 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил)-2 α ,3 α -эпокси-5 α -андростан-17 β -ола.

16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] - дец - 8 - ил) - 2 α , 3 α -эпокси-5 α -андростан-17-он восстанавливают боргидридом натрия согласно методике, описанной в Примере 2, получая целевой продукт с выходом 91,1%. Точка плавления 186-188°C.

Пример 49

Приготовление 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 β -(1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола.

16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] - дец - 8 - ил) - 2 α , 3 α -эпокси-5 α -андростан-17 β -ол реагирует с пиперидином согласно методике, описанной в Примере 3. Получают целевой продукт с выходом 87,5%. Точка плавления 183-185°C.

Пример 50

Приготовление 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 β -(1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-17-ацетата.

16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5]-дец-8-ил)-2 β -1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол ацетируют согласно методике, описанной в Примере 6, получая целевой продукт с выходом 63,7%. Точка плавления 124-128°C.

Пример 51

Приготовление бромида 8-[3 α ,17 β -бис(ацетокси)-2 β -(1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-8-метил-1,4-диокса-8-азаспиро [4,5]-декана.

Проводят реакцию 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 β -(1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-17-ацетата с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7, получая целевой продукт с выходом. $R_f^2 = 0,71$.

Пример 52

Приготовление 2 β ,16 β -бис(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола.

Проводят реакцию 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] дец-8-ил)-2 α ,3 α -эпокси-17 β -гидрокси-5 α -андростана с 1,4-диокса-8-азаспиро-[4,5] деканом согласно методике, описанной в Примере 3, получая целевой продукт с выходом 80,1%. Точка плавления 180-182°C.

Пример 53

Приготовление 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола.

Проводят реакцию 16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-2 α , 3 α -эпокси-17 β -гидрокси-5 α -андростана с 4-гидрокси-1-пиперидином согласно методике, описанной в Примере 3, получая целевой продукт с выходом 78,3%. Точка плавления 199-201°C.

Пример 54

Приготовление 2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро-[4,5]дец-8-ил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетата.

16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-дец-8-ил)-2 β -(4-гидрокси-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол ацетируют согласно методике, описанной в примере 18, получая целевой продукт с выходом 80,8% в виде пены. $R_f^2 = 0,59$.

Пример 55

Приготовление бромида 8-[3 α ,17 β -бис(ацетокси)-2 β -(1-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-8-метил-1,4-диокса-8-азаспиро 4,5 декана.

Проводят реакцию 2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-16 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетата с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7, получая целевой продукт с выходом 81%. Точка плавления 157-160°C.

Пример 56

Приготовление 2 α ,3 α -эпокси-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-17-она.

Проводят реакцию 17-бром-2 α ,3 α :16 α ,17 α -диэпокси 5 α -андростана с 4-гидрокси-1-пиперидином согласно методике, описанной в Примере 1, получая целевой продукт с выходом 95,8%. Точка плавления 140-142°C.

Пример 57**Приготовление 2 α ,3 α -эпокси-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-17 β -ола.**

2 α ,3 α -эпокси-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-17-он восстанавливают боргидридом натрия согласно методике, описанной в Примере 2, получая целевой продукт с выходом 86,06%. Точка плавления 204-206°C.

Пример 58**Приготовление 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] децил)-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола.**

Проводят реакцию 2 α ,3 α -эпокси-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-17 β -ола с 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] деканом согласно методике, описанной в Примере 3, получая целевой продукт с выходом 85,90%. Точка плавления 253-255°C.

Пример 59**Приготовление 2 β ,16 β -бис(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола.**

Проводят реакцию 2 α ,3 α -эпокси-16 β -(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-17 β -ола с 4-гидрокси-пиперидином согласно методике, описанной в Примере 3, получая целевой продукт с выходом 85,4%. Точка плавления 248-250°C.

Пример 60**Приготовление 2 β ,16 β -бис(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетата.**

После добавления сначала 21 мл триэтиламина, а затем 17 мл ацетил хлорида к 15,0 г 2 β ,16 β -бис(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диола, растворенного в 85 мл метилхлорида, раствор оставляют на 12 часов, затем избыток ацетилхлорида разлагают водой. Органическую фазу (метилхлорид) промывают сначала водным раствором гидроксида натрия, охлажденным до 2-5°C, а затем водой до нейтральной реакции. После высушивания метилхлорид отгоняют, получая целевой продукт в виде пенообразного остатка с выходом 74,9%. $R_f = 0,67$.

Пример 61**Приготовление бромид 4-ацетокси-1-[3 α ,17 β -бис(ацетокси)-2 β -(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-16 β -ил]-1-метилпиперидиния.**

Проводят реакцию 2 β ,16 β -бис(4-ацетокси-1-пиперидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетата с метилбромидом согласно методике, описанной в Примере 7, получая целевой продукт с выходом 75%. Точка плавления 200-205°C.

Пример 62**Композиция в виде лиофилизированного сухого вещества в ампулах.**

Приготавливают раствор с концентрацией 60 г/л, используя дистиллированную воду двойной перегонки, предназначенную для инъекций. Полученный раствор для стерильности отфильтровывают. Одновременно из активного соединения приготавливают раствор с концентрацией 20 г/л, используя дистиллированную воду двойной перегонки, предназначенную для инъекций. Для стерильности раствор отфильтровывают.

Растворы объединяют в стерильных условиях и полученным раствором заполняют ампулы объемом 1 мл каждая. Содержимое ампул лиофилизируют и после выдерживания в атмосфере азота ампулы запаивают, получая лекарственные формы, содержащие по 10 мг активного вещества каждая.

Перед применением содержимое ампул растворяют в физиологическом растворе, содержащем 0,9% хлорида натрия.

Пример 63.**Приготовление 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] децил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-3-ацетат.**

1,5 г 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] децил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-диацетат растворяют в 10 мл метанола, после чего реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 30 минут.

По завершении реакции реакционную смесь охлаждают до 10°C, осадок отфильтровывают, высушивают (1,2 г) и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход – 1,0 г. Точка плавления 214-217°C.

Пример 64**Приготовление бромид 1-[3 α -ацетокси-2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] децил)-17 β -гидрокси-5 α -андростан-16 β -ил]-1-(2-пропенил)-пирролдиния.**

Проводят реакцию 2 β -(1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] децил)-16 β -(1-пирролидинил)-5 α -андростан-3 α ,17 β -диол-3-ацетата с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 5, получая целевой продукт с выходом 71%. Точка плавления 220-223°C.

¹H-ЯМР : 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,86 (s,3H,18-CH₃), 1,01 (s,3H,19-CH₃), 2,07 (s,3H,3-OAc), 2,43 (br,1H,2 α -H), 2,62 (br,4H, NCH₂), 3,5-4,1(m,6 H N⁺CH₂), 3,94(s,4H, CH₂O), 4,50(m,1H,16 α -H), 5,23 (m,1H,3 β -H), 5,69 и 5,85

(m, 2H, =CH₂), 6,06 (m, 1H, -CH=).

Пример 65

Приготовление бромида 1- [3 α ,17 β -дигидроксн-2 β - (1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец - 8-ил) - 5 α - андростан - 16 β - ил - 1 - (2-пропеил) пирролидиния.

Проводят реакцию 2 β - (1,4-диокса-8-азаспиро [4,5] дец-8-ил)-16 β -(1-пирролидинил) -5 α - андростан-3 α , 17 β -диола с аллилбромидом согласно методике, описанной в Примере 5, получая целевой продукт с выходом 82%. Точка плавления 238-240°C.

¹H - ЯМР: 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 0,84 и 0,87 (s,s, 3H, 3H, 18-CH₃ и 19-CH₃), 2,45-2,85 (m, 5H, 2 α -H и NCH₂), 3,5-4,15 (m, 8H, N⁺CH₂, 3 β -H и 3-OH), 3,96 (s, 4H, CH₂O), 4,29 (m, 1H, 17 α -H), 4,53 (m, 1H, 16 α -H), 5,77 (d, 1H, 17-OH), 5,70 и 5,89 (m, 2H, =CH₂), 6,06 (m, 1H, -CH=).

Тираж 50 екз.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м. Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295 – 81 – 42

(044) 295 – 61 - 97
