

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219765

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 03 03 81  
(21) (PV 1519-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 09 85

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 J 3/00  
//A 61 K 31/56

(75)  
Autor vynálezu

JEGOROVA VĚRA VLADIMIROVNA CSc., KRJUTČENKO EVGENIJA  
GEORGIJEVNA ing., ANANČENKO SOFIE NIKOLAJEVNA DrSc., MOSKVA  
POUZAR VLADIMÍR RNDr. CSc., DRAŠAR PAVEL RNDr. CSc., HAVEL  
MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

## (54) 3-Methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,- 5(10)-estratrien a způsob jeho přípravy

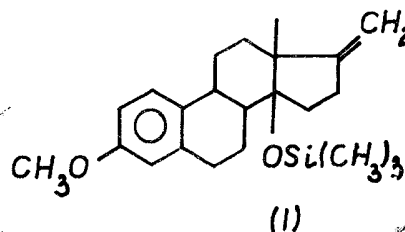
Vynález se týká 3-methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrienu a způsobu jeho přípravy.

Látky uvedeného typu slouží k syntéze řady významných biologicky aktivních sloučenin, které mají kardiotonickou účinnost, jako například klasická kardiotonika s laktonovým kruhem v poloze 17 $\beta$  [viz např. V. Černý et al., *Chemie steroidních sloučenin*, Nakladatelství ČSAV, Praha 1960, str. 909 — 1110] i kardiotonicky aktivní steroidy, u nichž je laktonový kruh nahrazen acyklickým systémem obsahujícím dvojnou vazbu a esterovou nebo nitrilovou skupinu i další deriváty jako guanylhdyrazony aj. [R. Thomas et al. *J. Pharm. Sci.* **63**, 1649 /1974/]. Látky, jichž se vynález týká, jsou tím vysoce zajímavé jako prekursory značně aktivních kardiotonických steroidů jako kardiotonika s bočním řetězcem v poloze 17 $\beta$  neobsahujícím cyklické uspořádání [T. Godfraind, *Récepteurs digitaliques*, Pharmacologie moléculaire, Y. Cohen dir., Masson, Paris, 1978, str. 167 a další] a samy vykazují biologickou účinnost, která byla prokázána testem na inhibici Na K fosfatázy [Repre K. Portius J. H., *Experientia* 19 452]. Tyto látky umožňují plně syntetický přístup k významným léčivům, která byla dosud připravována výhradně nákladnou izolací

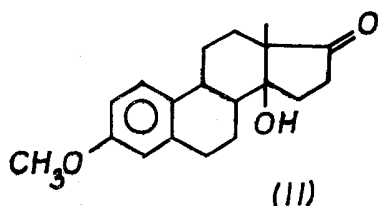
z přírodního materiálu, jako jsou rostliny náprstníky (*Digitalis*), nebo kůže ropuch (*Bufo*), kde jsou obsaženy pouze ve velmi malém množství, a to jejich přípravu ještě více komplikuje.

Naproti tomu u látek podle vynálezu je kromě snadné přípravy a možnosti plně syntetické přípravy významná nezávislost na přírodních zdrojích steroidních látek.

Podstatou vynálezu je sloučenina 3-methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien vzorce I



Uvedená sloučenina se připraví tím, že se nechá reagovat 14-hydroxyderivát vzorce II



se směsí silylačních činidel trimethylsilyl-imidazolu, bis-(trimethylsilyl)acetamidu a trimethylsilylchloridu v objemovém poměru 1:1:1 až 5:5:1 v organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylformamidu, za teploty 20 až 80 °C po dobu 2 až 24 hodin a po přečištění meziprojektu se na tento působí Wittigovým činidlem připraveným z trifenylmethylfosfonium jodidu působením báze, sodné soli dimethylsulfoxidu, generovaného in situ z hydridu sodného a dimethylsulfoxidu, za teploty 50 až 110 °C po dobu 1 až 35 hodin.

Dále jsou uvedeny příklady způsobu výroby nových sloučenin, včetně meziprojektů podle vynálezu.

#### Příklad 1

K roztoku 2 g (6,6 mol) 14 $\beta$ -hydroxy-3-methoxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-onu v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán trimethylsilylimidazol (6 ml), bis-(trimethylsilyl)acetamid (6 ml) a trimethylchlorsilan (4 ml). Směs byla míchána při 65 °C 7 hodin. Poté byla k reakční směsi přidána voda (100 ml) a směs byla extrahována etherem (3  $\times$  50 ml). Spojené etherové extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Chromatografií zbytku na koloně silikagelu směsí benzen-petrolether (1:1) bylo získáno 1,96 g (83 %) 3-methoxy-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-onu o teplotě tání 147 až 150 °C a hmotovém spektru (m/z): 372 (M<sup>+</sup>), 282 (M- HOSi/CH<sub>3</sub>/3).

Hydrid sodný (1,28 g, 50% suspenze v oleji) byl promyt petroletherem a smísen s dimethylsulfoxidem (100 ml) a zahříván 1 hodinu při 65 °C pod atmosférou argonu. Poté byl k roztoku přidán za teploty míst-

nosti trifenylmethylfosfoniumjodid (9,02 g) a směs byla míchána 30 minut. K takto připravené směsi byl přidán výše popsáný 3-methoxy-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-on (1,96 g) a směs byla dále míchána za teploty 65 °C, po dobu 20 hodin. Reakční směs byla poté smísená s roztokem chloridu aminného ve vodě a extrahována etherem. Extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a po zahuštění chromatografovány na koloně silikagelu petroletherem. Bylo získáno 1,34 g (68,8 %) 3-methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrienu o teplotě tání 75 až 77 °C. Hmotové spektrum (m/z): 370 (M<sup>+</sup>), 280 (M- HOSi/CH<sub>3</sub>/3). 1H-NMR spektrum (deuteriochloroform, standard tetramethylsilan): 0,94 s (3H, CH<sub>3</sub>), 3,60 s (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,63 br (2M, =CH<sub>2</sub>), 6,47 — 7,05 m (3M, aromatické protony).

Pro C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si (370,59) vypočteno: 74,54 % C, 9,25 % H, 7,58 % Si, nalezeno: 74,73 % C, 9,25 % H.

#### Příklad 2

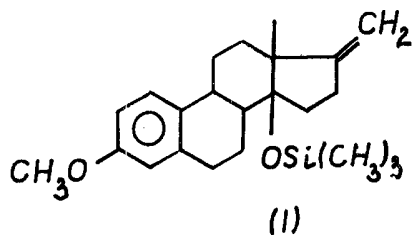
K roztoku 2 g (6,6 ml) 14 $\beta$ -hydroxy-3-methoxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-onu v dimethylformamidu byl přidán trimethylsilylimidazol (5 ml), bis-(trimethylsilyl)acetamid (5 ml) a trimethylchlorsilan (5 ml) a směs byla míchána při 80 °C po dobu 2,5 hodiny. Dále byla reakční směs zpracována tímž způsobem jako v příkladě 1, s tímž výsledkem.

#### Příklad 3

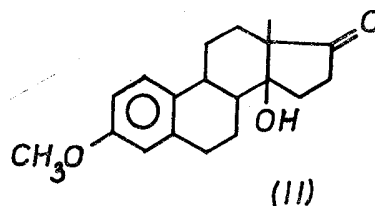
K roztoku 2 g (6,6 mol) 14 $\beta$ -hydroxy-3-methoxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-onu v dimethylformamidu byl přidán trimethylsilylimidazol (5 ml), bis-(trimethylsilyl)acetamid (5 ml) a trimethylchlorsilan (1 ml) a směs byla ponechána 24 hodin za teploty místnosti. Dále byla reakční směs zpracována stejně jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že v druhé části po přidání 3-methoxy-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien-17-onu (1,96 g) byla reakční směs zahřívána po dobu 2,5 hodiny na teplotu 100 °C. Dále byla zpracována stejným způsobem jako v příkladě 1 s tímž výsledkem.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 3-Methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien vzorce I



2. Způsob přípravy 3-methoxy-17-methylen-14 $\beta$ -trimethylsilyloxy-8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -1,3,5(10)-estratrien vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 14-hydroxyderivát vzorce II



se směsí silylačních činidel trimethylsilylimidazolu, bis-(trimethylsilyl)acetamidu a trimethylsilylchloridu v objemovém poměru 1 : 1 : 1 až 5 : 5 : 1 v organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylformamidu, za teploty 20 až 80 °C po dobu 2 až 24 hodin a po přečištění meziproductu se na tento působí Wittigovým činidlem připraveným z trifenylmethylfosfonium jodidu působením báze, sodné soli dimethylsulfoxidu, generovaného in situ z hydridu sodného a dimethylsulfoxidu, za teploty 50 až 110 °C po dobu 1 až 35 hodin.