

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68476

Patent dodatkowy
do patentu _____

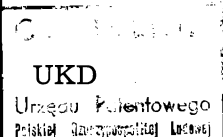
Zgłoszono: 21.V.1969 (P 133 746)

Pierwszeństwo: 10.VI.1968 Austria

Opublikowano: 1.VIII.1973

Kl. 12q,24

MKP C07c 173/02



Twórca wynalazku: Wilhelmine Beran

Właściciel patentu: Laevosan — Gesellschaft Chem. Pharm. Industrie
Franck und Dr. Freudl, Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych, nasercowych związków steroidowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych, nasercowych związków steroidowych, stosowanych w medycynie.

Znany jest fakt, że różne naturalne, występujące w postaci glikozydów, związki steroidowe wpływają na czynność serca, dlatego też grupę związków określono mianem glikozydów nasercowych. Zbudowane są one ze szkieletu steroidowego, związanego w położeniu 3 z jedną względnie kilkoma resztami cukrowymi.

W medycynie stosowane są powszechnie glikozydy, które mogą jednak być rozdzielone na resztę cukrową i czysty związek steroidowy oznaczony jako aglikon. Ogólnie biorąc aglikony posiadają również działanie biologiczne. Możliwym jest również sprzężanie aglikonu, po wydzieleniu go z naturalnego glikozydu, z jednym lub kilkoma innymi cukrami. Stosując tę metodę można wytwarzać glikozydy nie występujące w naturze.

Sposób według wynalazku obejmuje przeto również modyfikowanie, w sensie podstawiania szkieletu steroidowego, glikozydów nasercowych względnie ich aglikonów.

Wśród glikozydów nasercowych istnieją niektóre, nieliczne naturalne glikozydy, posiadające w położeniu 14,15 szkieletu steroidowego grupę epoksydową. Aglikon takich glikozydów nasercowych odpowiada ogólnemu wzorowi 1. Dla znanych aglikonów odpowiadających wzorowi 1 — podstawniki R', R'' i R''' posiadają następujące znaczenie:

2

Nazwa aglikonu	R'	R''	R'''
Resibufogenina	H	CH ₃	H
Marinobufagenina	OH	CH ₃	H
Bufotalinina	OH	CHO	H
Desacetylocinobufagina	H	CH ₃	OH
Cinobufagina	H	CH ₃	OAc
Cinobufotalina	OH	CH ₃	OAc
Desacetylocinobuforalina	OH	CH ₃	OH

Wymienione powyżej związki względnie ich glikozydy nie znalazły żadnego zastosowania w terapii serca.

Stwierdzono, że nowe nasercowe glikozydy o wzorze 3 względnie ich aglikony można wytwarzać utleniając związki o wzorze 2 w położeniu 4,5 przez działanie kwasu nadtlenowego lub molekularnego tlenu w obecności katalizatora. Symbole występujące we wzorze 2 posiadają następujące znaczenie: R¹ — oznacza wodór lub resztę cukrową, którą może być na przykład reszta monosacharydu jak na przykład glukoza lub ramnoza, reszta dwusacharydu jak na przykład glukoramnoza, lub reszta trójsacharydu lub reszta pochodnej cukru jak na

przykład reszta estru kwasu organicznego lub eteru lub produkty kondensacji ze związkami karbo-
nylowymi, R^2 — oznacza wodór lub grupę hydro-
ksylową, która może być zestryfikowana kwasem
organicznym, zwłaszcza kwasem octowym, lub ze-
teryfikowana alkoholem; R^3 — oznacza resztę alki-
lową zawierającą 1 atom węgla, która może być
ewentualnie podstawiona atomami tlenu, grupami
hydroksylowymi, grupami alkoksyl lub resztami
acylowymi, natomiast R^4 — oznacza wodór, lub
grupę hydroksylową, która może być ewentualnie
zesteryfikowana alkoholem lub zestryfikowana kwa-
sem organicznym.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe
związki steroidowe odpowiadają ogólnemu wzorowi
3, w którym symbole R^1 — R^4 mają znaczenie okre-
ślone powyżej, natomiast R^5 i R^6 oznaczają każdy
oddzielnie grupę hydroksylową, względnie razem
grupę epoksydową.

Jako kwasy nadtlenowe, w sposobie według wy-
nalazku, stosuje się zwłaszcza organiczne kwasy
nadtlenowe takie jak na przykład kwas nadbenzo-
esowy lub mononadftalowy. Zgodny z wynalazkiem
proces prowadzi się zwłaszcza w rozpuszczalniku
organicznym, przy czym w rachubę wchodzi przede
wszystkim chlorowany węglowodór i alkohole.

Jako katalizatory, stosowane w procesie utlenia-
nia molekularnym tlenem, wchodzi przykładowo
w rachubę takie jak na przykład naftenian ko-
baltu, manganu, ołowiu, żelaza lub wanadu, jak
również wanadan sodu, wolframian sodu.

Utlenianie można przeprowadzać w szerokim za-
kresie temperatur, wynoszącym 20—110°C, zwa-
szcza że wrzącym rozpuszczalniku takim jak na
przykład chloroform, dioksan lub podobne, z tym
że utlenianie za pomocą kwasu nadtlenowego pro-
wadzi się korzystnie w temperaturze około 20°C.

Zgodny z wynalazkiem proces prowadzi się
zwłaszcza w następujący sposób:

3 β -ramnozydo-14 β -hydroksy- $\Delta^{4,20,22}$ -bufatrienolid
rozpuszcza się w mieszaninie chloroform — meta-
nol i zadaje eterowym roztworem kwasu nadben-
zoesowego, po czym całość pozostawia się w tem-
peraturze pokojowej na okres 1 nocy. W czasie te-
go okresu wytrąca się epoksyd w postaci krystal-
icznej. Epoksyd odsącza się, przemywa eterem
i przekrystalizowuje z mieszaniny metanol — woda.

Epoksyd można otrzymać również stosując eter-
rowy roztwór kwasu mononadftalowego oraz
bardziej ostre warunki.

Najlepsze wydajności uzyskuje się stosując sze-
ściokrotny, molekularny nadmiar kwasu mononad-
ftalowego lub nadbenzoesowego. Sześcioczłonowy,
podwójnie nienasycony pierścień laktonowy pozos-
taje przy tym nienaruszony, co wykazuje widmo
ultrafioletowe (maksimum absorpcyjne przy 300 mi-
limikronach w metanolu). Nowe epoksydy wyka-
zują również charakterystyczną dla bufandienoli-
dów barwną reakcję Liebermana, Keller-Killianie-
go.

Wytworzone tą metodą, działające nasercowo gli-
kozydy wykazują bardzo dobre właściwości farma-
kologiczne.

Badania farmakologiczne nowych, otrzymanych
zgodnie ze sposobem według wynalazku, działają-

cych nasercowo związków steroidowych wykazały,
że wykazują one znacznie korzystniejsze właściwo-
ści w stosunku do dotychczas znanych nasercow-
ych związków steroidowych. Stwierdzono przede
wszystkim, że nowe epoksydy steroidowe ogólnie
biorąc wykazują przy równej względnie nieznacze-
nie wyższej toksyczności więcej niż dwukrotnie lep-
sze właściwości resorbujące i w związku z tym ob-
niżają koszty klinicznego leczenia. Oznacza to, że
nowe związki dzięki przedłużonemu okresowi dzia-
łania i skuteczności mogą być aplikowane w mniej-
szych ilościach. Przykładowo, epoksyd otrzymany
według przykładu I jest resorbowany w 70—80%
podczas gdy produkt wyjściowy resorbowany jest
przez organizm tylko w 25—30%.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób we-
dług wynalazku nie ograniczając jednak jego za-
kresu.

Przykład I. 1 g 3 β -ramnozydo-14 β - $\Delta^{4,20,22}$ -bu-
fatrienolidu (około 1,87 milimola) rozpuszcza się w
12 ml chloroformu i 2 ml metanolu, po czym doda-
je 60 ml eterowego roztworu kwasu nadbenzoeso-
wego (0,19 milimola kwasu nadbenzoesowego na
1 ml eteru). Całość wytrząsa się i pozostawia się
na okres 1 nocy w temperaturze pokojowej. Na-
stępnego dnia odsącza się wydzielone kryształy
epoksydowe, przemywa je i suszy. Uzyskuje się
0,9 g surowego produktu, co stanowi 87% wydaj-
ności teoretycznej. Surowy epoksyd rozpuszcza się
w gorącym metanolu i dodaje wodę aż do wystą-
pienia słabej opalizacji. Po odsączeniu i wysusze-
niu nad pięciochlorkiem fosforu otrzymuje się 0,8 g
najczystszej glikozydy co stanowi 78% wydajno-
ści teoretycznej. Czysty produkt topi się w tempe-
raturze 235—240°C barwiąc się przy tym na żółto.
Produkt charakteryzuje się następującymi właści-
wościami: maksimum absorbcyjne w ultrafiolecie —
300 milimikronów w metanolu; skręcalność właści-
wa $(\alpha)_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 2,0$ w metanolu). Analiza
elementarna: C 63,44%; H 7,86%. Widmo w podczer-
wieni załączone.

Przy dodaniu eterowego roztworu kwasu nadben-
zoesowego do ługu pokrystalicznego nie może się,
w przeciągu nocy, wydzielić epoksyd. Zgodnie
z literaturą (A. Kergomard, J. Philibert Bigon,
Bull. Soc. Chim. Franc. 1958/334; Organicum str.
404, 6 wydanie DVW) kwas nadbenzoesowy wytwa-
rza się z chlorku benzoulu i nadtlenku wodoru. Za-
lecanym jest stosować świeżo sporządzony kwas
nadbenzoesowy, ponieważ zawartość kwasu nad-
benzoesowego z biegiem czasu obniża się. Zawartość
kwasu nadbenzoesowego oznacza się przed jego uży-
ciem (Organic Reactions Bd. VII/3 str. 380).

Przykład II. 50 mg 3 β -glikoramnozydo-14 β -
hydroksy- $\Delta^{4,20,22}$ -bufatrienolidu rozpuszcza się w
4 ml chloroformu i 1 ml metanolu i zadaje 4 ml
eterowego roztworu kwasu benzoowego (0,19 mi-
limola/ml), po czym pozostawia na okres 1 nocy
w temperaturze pokojowej, a następnie odparowu-
je pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje
się eterem, następnie odsącza i przekrystalizowuje
z niewielkiej ilości mieszaniny metanol-woda. Pro-
dukt topi się w temperaturze 245—250°C, barwiąc
się przy tym na kolor żółty.

Przykład III. 50 mg 3β -dwugliko-ramnozydo- -14β -hydroksy- $-14^{20,22}$ -bufatrienolidu rozpuszcza się w 4 ml chloroformu i 1 ml metanolu, a następnie zadaje 4 ml eterowego roztworu kwasu nadbenzoesowego (0,19 milimola/ml) i pozostawia na okres 1 nocy w temperaturze pokojowej. Następnego dnia mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się niewielką ilością eteru, odsącza i przekrystalizowuje z niewielkiej ilości mieszaniny metanol-woda. Produkt topi się w temperaturze $235-240^{\circ}\text{C}$, barwiąc się przy tym na żółto.

Przykład IV. Wszystkie nowe glikozydy nasercowe wytworzone według przykładu I—III są identyczne, pod względem interwału temperatur topnienia i zachowania się w cienkowarstwowej chromatografii z preparatami, które otrzymuje się w wyniku reakcji odpowiednich glikozydów nasercowych z eterowym roztworem kwasu mononadftalowego. Kwas mononadftalowy otrzymuje się według receptury podanej w literaturze (L. F. Fieser i M. Fieser, *Steroide* 1961, str. 215; Verlag Chemie). Zawartość kwasu mononadftalowego oznacza się analogicznie jak zawartość kwasu nadbenzoesowego.

Przykład V. 50 mg aglikonu o wzorze 2, w którym $R^1 = \text{wodór}$; $R^2 = \text{wodór}$; $R^3 = \text{CHO}$; $R^4 = \text{wodór}$, wiązanie podwójne występuje pomiędzy C_4 i C_5 , rozpuszcza się w 10 ml chloroformie i 2 ml metanolu, następnie zadaje 6 ml eterowego roztworu kwasu nadbenzoesowego (0,23/ml) i pozostawia przez okres 1 nocy w temperaturze pokojowej. Następnego dnia mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje się niewielką ilością eteru, odsącza i przekrystalizowuje z niewielkiej ilości mieszaniny metanol-woda. Produkt topi się w temperaturze $247-252^{\circ}\text{C}$ rozkładając się przy tym.

Przykład VI. 3β -ramnozydo- -14β -hydroksy- $-14^{20,22}$ -bufatrienolidu (około 1,87 milimola) rozpuszcza się pod chłodnicą zwrotną w 12 ml wrzącego chloroformu. Następnie dodaje się 2 mg naftenianu kobaltowego i 20 mg MgO. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie doprowadza się do wrzącej mieszaniny, przez okres 3—4 godzin, przez rurkę szklaną strumień tlenu. Mieszaninę (zawiesinę) filtruje się na gorąco i następnego dnia odsącza wydzielone kryształy epoksydu, które w dalszej kolejności oczyszcza się według sposobu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 0,6 g glikozydu epoksydowego, co stanowi 59% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, nasercowych związków steroidowych o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 — oznacza atom wodoru lub resztę cukrową, którą może stanowić reszta monosacharydu jak na przykład glikoza lub ramnoza, reszta dwusacharydu jak na przykład glikoramnoza, lub reszta trójsacharydu lub reszta pochodnej cukru jak na przykład reszta estru kwasu organicznego lub eteru, lub produktu kondensacji ze związkami karbonyłowymi, R^2 — oznacza wodór lub grupę hydroksylową, która może być zestryfikowana kwasami organicznymi, a zwłaszcza kwasem octowym, lub zetyfikowana alkoholem, R^3 oznacza resztę alkilową zawierającą jeden atom węgla, która może być ewentualnie podstawiona atomami tlenu, grupami hydroksylowymi, resztami alkoksy lub acylowymi, R^4 — oznacza wodór lub grupę hydroksylową, która może być ewentualnie zestryfikowana kwasami organicznymi lub zetyfikowana alkoholem etylowym, natomiast R^5 i R^6 oznaczają każdy oddzielnie grupę hydroksylową lub łącznie grupę epoksydową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają określone powyżej znaczenie, utlenia się w położeniu 4,5 za pomocą kwasu nadtlenowego lub tlenu molekularnego w obecności naftenianu kobaltu, manganu, ołowiu, żelaza lub wanadu, lub wanadanu sodu lub wolframanu sodu jako katalizatora.

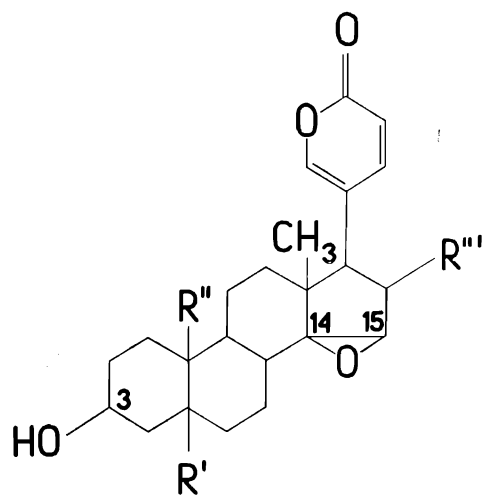
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas nadtlenowy stosuje się organiczny kwas nadtlenowy, a zwłaszcza kwas nadbenzoesowy lub kwas mononadftalowy.

3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że reakcję utleniania za pomocą kwasu nadtlenowego, prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym na przykład takim jak chlorowany węglowodór lub alkohol.

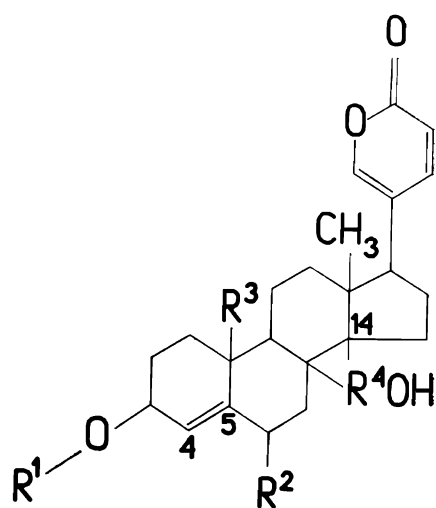
4. Sposób według zastrz. 1—3 **znamienny tym**, że organiczny kwas nadtlenowy w postaci eterowego roztworu dodaje się do roztworu związku o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w 1 zastrz.

5. Sposób według zastrz. 1—4 **znamienny tym**, że reakcję utleniania za pomocą kwasu nadtlenowego prowadzi się w temperaturze około 20°C .

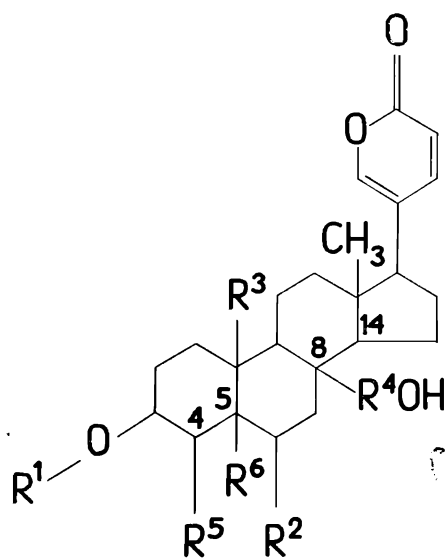
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję utleniania za pomocą molekularnego tlenu prowadzi się w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do 110°C , a zwłaszcza we wrzącym rozpuszczalniku na przykład chloroformie lub dioksanie.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3