



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232929

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 08 02 83
(21) (PV 860-83)

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³

C 07 J 1/00
C 07 J 5/00
C 07 J 9/00
C 07 J 19/00
C 07 C 69/40

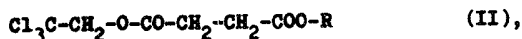
(75)
Autor vynálezu

DRAŠAR PAVEL RNDr. CSc., POUZAR VLADIMÍR RNDr. CSc.,
ČERNÝ IVAN RNDr., HAVEL MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy steroid-3-yl 3'-karboxypropanoátů

Vynález se týká způsobu přípravy steroid-3-yl 3'-karboxypropanoátů.

Uvedené sloučeniny se připraví tím, že steroid-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyrate obecného vzorce II



kde R je zbytek steroidního alkoholu s hydroxyskupinou v poloze 3 typu cholesterolu, estronu, digitoxigeninu nebo 3-hydroxyandrostenu, pregnanu nebo cholanu, v organickém rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu, ve směsi s kyselinou octovou a vodou v poměru 10:10 až 2,5:1,9 až 0,5 se nechá reagovat s práškovým zinkem, přidávaným po částech až do zreagování výchozí látky, za teploty ledové lázně po dobu 2 až 7 hodin.

Látky uvedeného typu (steroidní hemisukcináty) se užívají v biochemii i farmakologii a slouží také mj. jako komponenty mediátorů cíleného transportu antimetabolitů ke tkáním a příslušnými receptory aj.

Vynález se týká způsobu přípravy steroid-3-yl 3'-karboxypropanoátů.

Látky uvedeného typu jsou významnými členy série steroidních hemisukcinátů, které nalézají stále širší uplatnění ve farmakologických i biochemických metodách. Nejdůležitějšími zástupci používaných hemisukcinátů jsou sloučeniny odvozené od estronu (Preobraženskaja M. N. a kol. Bioorg. Chim. 8/10/1381 /1982/), digitoxigeninu (Yamada A.: Yakugaku Zasshi 79, 1441 /1959/), a cholesterolu (Protein Digest, European Edition, October 1982, str. 5, prod. č. 20273, /fy Pierce Holland/; Wichman A. Biochem. J. 181, 691 /1979/; Fukuyama M., a kol.: J. Biochem. 85, 1183 /1979/, US patent č. 3 859 047 a další).

Látky, kterých se vynález týká, slouží také jako komponenty mediátorů cíleného transportu antimetabolitů ke tkáním s příslušnými receptory (Preobraženskaja M. N. a kol. Bioorg. Chim. 8 /10/ 1381 /1982/), systémů používaných k adsorpci lipoproteinů lidské plazmy (Wichman A.: Biochem. J. 181, 691 /1979/), nebo používaných při procesu čištění cholesteryloxidázy (Fukuyama M. a kol.: J. Biochem. 85, 1183 /1979/ i popřípadě jako analoga kardiotonických glykosidů, u kterých ve srovnání s přírodními kardiotoniky nebyl zhlédán žádný významný růst toxicity (Yamada A.: Yakugaku Zasshi 79, 1441 /1959/).

Látky, kterých se vynález týká, byly dosud připravovány působením anhydridu kyseliny jantrové na steroidní alkoholy v pyridinu (Takamura K., a kol.: Chem. Pharm. Bull. 11, 613 (1963) i Yamada A.: Yakugaku Zasshi 79, 1441 (1959) a citace výše uvedené. Tato klasická metoda přípravy steroidních hemisukcinátů se při praktickém použití ukázala jako málo efektivní a v některých případech selhala docela. Nová metoda přípravy steroidních hemisukcinátů podle vynálezu se efektivně nejen připravuje, ale i izolaci produktů z reakční směsi.

Podstatou vynálezu je způsob přípravy steroid-3-yl 3'-karboxypropanoátů obecného vzorce I



kde R je zbytek steroidního alkoholu s hydroxyskupinou v poloze 3, typu cholesterolu, estronu, digitoxigeninu nebo 3-hydroxyandrostenonu, pregnanu nebo cholanu, se steroid-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyrátu obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu, ve směsi s kyselinou octovou, a vodou v poměru 10:10 až 2,5:1,9 až 0,5 reakcí s práškovým zinkem, přidávaným po částech až do zreagování výchozí látky za teploty ledové lázně po dobu 2 až 7 hodin.

Dále jsou uvedeny příklady způsobu přípravy dle vynálezu.

P ř í k l a d 1

Cholesterol-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyráť (950 mg, 1,4 mmol) byl smísen s tetrahydrofuranem (215 ml), kyselinou octovou ledovou (10 ml) a vodou (2 ml) a směs byla míchána za teploty ledové lázně. Po částech byl ke směsi přidáván práškový zinek (vždy po 30 min po 100 mg) a směs byla stále míchána se chlazením ledem (lázeň) po dobu 2 h. Potom byla směs sfiltrována a filtrát odpařen a koodpařen s toluenem a ethanolom (směs 5:1, 3x 25 ml). Odparek byl rozpuštěn ve směsi benzen-ethanol a sfiltrován s aktivním uhlím, opět odpařen a chromatografován na koloně silikagelu (50 g) etherem. Etherové eluáty byly odpařeny ke krystalizaci a ke směsi byl přidán petrolether. Krystaly byly odfiltrovány a omyty směsí ether-petrolether. Bylo získáno 350 mg (46 %) cholesterylhemisukcinátu, krystalizací matečných lounů bylo získáno dalších 150 mg (20 %) látky. Celkem bylo získáno 500 mg (66 %).

cholesterylhemisukcinátu o t.t. 164 až 167 °C, $[\alpha]_D^{25} = -44,6^\circ$ ($c=0,33$; chloroform), IČ spektrum (chloroform): 3 400 až 2 400 cm^{-1} (COOH), 1 727 a 1 176 cm^{-1} (COOR); $^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform s hexadeuteriodimethylsulfoxidem/teramethylsilan/TMS): 5,40 m (1H, $\text{C}_{(6)}\text{-H}$, $W=13$ Hz), 4,50 m (1H, $\text{C}_{(3)}\text{-H}$, $W=40$), 2,50 s (4H, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,22 d (2H, $\text{C}_{(7)}\text{-H}$, $J=8$ Hz), 0,98 s (3H, $\text{C}_{(19)}\text{-H}$), 0,92 d (3H, $\text{C}_{(21)}\text{-H}$, $J=5,5$ Hz), 0,80 d (6H, $\text{C}_{(26)}\text{-H} + \text{C}_{(27)}\text{-H}$, $J=5$ Hz), 0,63 s (3H, $\text{C}_{(18)}\text{-H}$). Pro $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4$ (486,7) vypočteno: 76,50 % C, 10,35 % H; nalezeno: 76,59 % C, 10,68 % H.

Příklad 2

3 β -hydroxy-21-norchol-5-en-24-20-olid 3-[4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyrát] /260 mg, 0,4 mmol/ byl smísen s tetrahydrofuranem (8 ml), kyselinou octovou (8 ml), vodou (1,5 ml) a práškovým zinkem (100 mg) a směs byla za teploty ledové lázně míchána 3 h. Během této doby byl v půlhodinových intervalech přidáván další práškový zinek (5x 100 mg). Potom byla směs sfiltrována a odpařena. Odparek byl roztřepán mezi středěnou kyselinu chlorovodíkovou (5 %) (100 ml) a dichlormethan (50 ml). Vodná fáze byla vytřepána dalším dichlormethanem (2x 50 ml) a spojené organické extrakty vodou (1x 100 ml).

Organická fáze byla potom odpařena na malý objem a k syropovitému odparku byl přidán ether. Bylo získáno 150 mg (82 %) krystalického 3 β -hydroxy-21-norchol-5-en-24-20-olid 3-[3-karboxypropanoátu] o t.t. 223 až 226 °C. IČ spektrum (chloroform): 3 400 až 2 450 cm^{-1} (COOH), 1 731, 1 171 cm^{-1} (COOR), 1 651 cm^{-1} (C=C), 1 795, 1 755, 1 638 cm^{-1} (butenolid); $^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform/TMS): 7,50 dd (1H, $\text{C}_{(22)}\text{-H}$, $J_{20,22}=1,5$ Hz, $J_{22,23}=6$), 6,10 dd (1H, $\text{C}_{(23)}\text{-H}$, $J_{20,23}=2,0$ Hz, $J_{22,23}=6$), 5,35 bd (1H, $\text{C}_{(6)}\text{-H}$, $J=4,5$), 4,93 bd (1H, $\text{C}_{(30)}\text{-H}$, $J=9$), 2,60 s (4H, $\text{OC-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,32 bd (2H, $\text{C}_{(7)}\text{-H}$, $J=7,5$), 1,04 a 0,86 2 s (2x 3H, angulární methylly). Pro $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (456,6) vypočteno: 71,03 % C, 7,95 % H; nalezeno: 71,32 % C, 7,90 % H.

Příklad 3

Estron-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyrát (286 mg, 0,5 mmol) byl smísen s tetrahydrofuranem (10 ml), kyselinou octovou ledovou (3,6 ml), vodou (0,7 ml) a zinkovým prachem (100 mg), za teploty ledové lázně a míchání po dobu 4 hodin. Během této doby byl ke směsi v půlhodinových intervalech přidán další zinkový prach (7x 100 mg). Po sfiltrování byla reakční směs odpařena. Odparek byl odpařen s toluenem a ethanolom (1:1, 3x 20 ml) a odparek směsi byl chromatografován na koloně silikagelu (50 g) dichlormethanem (400 ml) a etherem (250 ml).

Z etherového eluátu bylo získáno po krystalizaci s etheru 170 mg (92 %) estronu hemiacionátu. T.t.=221 až 222,5 °C; IČ spektrum (chloroform): 1 610, 1 684 cm^{-1} (aromatické jádro), 3 400 až 2 400, 1 718 cm^{-1} (COOH), 1 733, 1 155 cm^{-1} (COOR), 1 750 cm^{-1} (C=O na pětičlenném kruhu); $^1\text{H-NMR}$ spektrum (tetrachlor s hexadeuteriomethylsulfoxidem/TMS): 7,40 až 6,30 m (3H, aromatické protony), 2,62 s (4H, $\text{OC-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}$), 0,83 s (3H, $\text{C}_{(18)}\text{-H}$). Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (370,5) vypočteno: 71,35 % C, 7,07 % H; nalezeno: 71,31 % C, 7,21 % H.

Příklad 4

Digitoxigenin-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyrát (750 mg, 1,24 mmol) byl smísen s tetrahydrofuranem (10 ml), kyselinou octovou ledovou (2,5 ml), vodou (0,5 ml) a zinkovým prachem (100 mg) a směs byla za teploty ledové lázně míchána 5 h. Během této doby byl ke směsi přidáván další zinkový prach, v půlhodinových intervalech (9x 70 mg). Reakční směs byla sfiltrována a filtrát odpařen dosucha. Odparek byl potom roztřepán mezi vodu (300 ml) a dichlormethan (100 ml). Vodná vrstva byla vytřepána dichlormethanem (2x 100 ml) a etherem (1x 100 ml).

Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným a odpařeny. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu (50 g) směsí ehloroform-ether 5:3 a potom směsí chloroform-methanol 10:1 až 5:1. Bylo získáno po filtraci s aktivním uhlím a krystalizací z etheru 400 mg (68 %) digitoxigeninhemisukcinátu o t.t. 228 až 231 °C, $[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$ (c=0,8, ethanol); IČ spektrum (chloroform): 3 400 až 2 500 cm^{-1} , 1 715 sh cm^{-1} (COOH), 3 610 cm^{-1} (OH), 1 735 cm^{-1} (COOR), 1 780, 1 743 cm^{-1} (butenolid); $^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform a hexadeuteriodimethylsulfoxidem/TMS): 5,88 m (1H, C₍₂₂₎-H, W=9), 5,38 až 4,80 m (3H, C₍₃₎-H + C₍₂₁₎-H), 2,57 m (4H, OC-CH₂CH₂-CO, W=20), 0,98 a 0,88 2 s (2x 3H, angulární methyly). Pro C₂₇H₃₈O₇ (474,6) vypočteno: 68,33 % C, 8,07 % H; nalezeno: 67,94 % C, 8,16 % H.

Příklad 5

(E)-21-methoxykarbonyl-3 β -hydroxy-pregna-5,20-dien 3-[4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyát] (175 mg, 0,29 mmol) byl smísen s tetrahydrofuranem (5 ml), kyselinou octovou ledovou (5 ml), vodou (0,5 ml) a zinkovým prachem (50 mg) a směs byla za teploty ledové lázně míchána 7 hodin. Po sfiltrování byl roztok odpařen a odparek vlit do vody (150 ml), která byla vytřepána dichlormethanem (4x 50 ml). Spojené dichlormethanové extrakty byly vysušeny síranem sodným a odpařeny, vysušeny v exikátoru za tlaku 133 Pa nad oxidem fosforečným.

Látka byla potom krystalována ze směsí dichlormethan-ether-petrolether. Bylo získáno 73 mg (53 %) (E)-21-methoxykarbonyl-3 β -hydroxypregna-5,20-dien 3-[3-karboxypropanoátu] o t.t. 171 až 173 °C, $[\alpha]_D^{25} = -18,4^\circ$ (c=0,33; ethanol); IČ spektrum (chloroform): 1 715, 1 650, 1 435, 1 172 cm^{-1} (C=C-COO), 985 cm^{-1} (C=C), 3 500 až 2 400 cm^{-1} (COOH), 1 735 sh cm^{-1} (COO); $^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform/TMS): 7,01 m (1H, C₍₂₀₎-H, J_{17,20}=7,5, J_{20,22}=16,5), 5,82 d (1H, C₍₂₂₎-H, J_{20,22}=17), 5,41 m (1H, C₍₆₎-H, W=21), 4,67 m (1H, C₍₃₎-H, W=40), 3,72 s (3H, COOCH₃), 2,64 s (4H, CO-CH₂CH₂-CO), 2,31 bd (2H, C₍₇₎-H, J=8), 1,02 a 0,66 2 s (2x 3H, angulární methyly). Pro C₂₇H₃₈O₆ (458,6) vypočteno: 70,72 % C, 8,35 % H; nalezeno: 70,70 % C, 8,47 % H.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy steroid-3-yl 3'-karboxypropanoátu obecného vzorce I



kde R je zbytek steroidního alkoholu s hydroxyskupinou v poloze 3 typu cholesterolu, estro-
nu, digitoxigeninu nebo 3-hydroxyandrostenu, pregnanu nebo cholanu, vyznačený tím, že steroid-
-3-yl 4-(2,2,2-trichlorethoxy)-4-oxo-butyát obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu, ve směsi s kyselinou octovou a vodou v poměru 10:10 až 2,5:1,9 až 0,5, se nechá reagovat s práškovým zinkem, přidávaným po částech až do zreagování výchozí látky za teploty ledové lázně po dobu 2 až 7 hodin.