



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221616

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 19 11 81
(21) (PV 8497-81)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 05 85

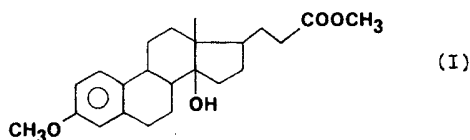
(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00//
A 61 K 31/57

(75)
Autor vynálezu

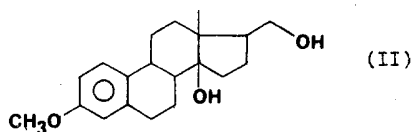
DRAŠAR PAVEL RNDr. CSc., POUZAR VLADIMÍR RNDr. CSc.,
HAVEL MIROSLAV ing. CSc., PRAHA (ČSSR)
JEGOROVA VĚRA VLADIMIROVNA CSc.,
ANANČENKO SOFIA NIKOLAJEVNA DrSc., MOSKVA (SSSR)

(54) (20 E)-3-methoxy-21-methoxykarbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-
-8alfa, 9alfa, 17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraen a způsob jeho přípravy

Vynález se týká nové sloučeniny
(20 E)-3-methoxy-21-methoxykarbonyl-19-nor-
-14beta-hydroxy-8alfa, 9alfa, 17ksi-1,3,5-
(10),20-pregnatetraenu vzorce I



Nový způsob přípravy umožňuje synte-
tickou přípravu výše uvedené sloučeniny ne-
závislou na přírodních látkách. Pozůstává
v tom, že 17-hydroxymetylderivát vzorce II



se nechá reagovat v dichlormetanu s oxidač-
ním komplexem oxid chromový-pyridin za tep-
loty 0 až 60 °C po dobu 10 minut až 30 ho-
din a po přefiltrování přes sloupec oxidu
hlinitého se na meziprodukt působí za tep-
loty 0 až 60 °C po dobu 6 minut až 85 hodin
činidlem připraveným působením hydridu sod-
ného na diethylfosfonosacetát metylnatý v di-
metoxyetanu.

Látky uvedeného typu se používají
v syntéze biologicky aktivních sloučenin
s kardiotonickou účinností, případně jsou
samy kardiotoniky.

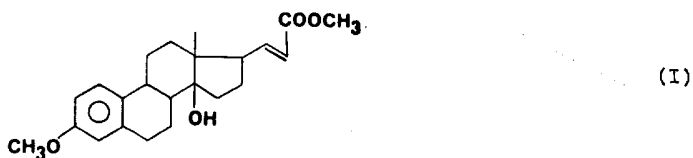
Vynález se týká (20 E)-3-metoxy-21-metoxykarbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa,-17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraenu a způsobu jeho přípravy.

Látka uvedeného typu slouží k syntéze řady významných farmakodynamicky účinných látek v oblasti kardiotonických steroidů, jako např. klasická kardiotonika s laktonovým kruhem v pozici 17beta (viz např. V. Černý a kol.: Chemie steroidních sloučenin, NČSAV, Praha, 1960, str. 909 až 1110) i kardiotonicky aktivních steroidů, u nichž je laktonový kruh nahrazen acyklickým systémem, obsahujícím polarizovatelné nenasycené konjugované systémy, jako alfa-beta nenasycené estery, nitrily či další deriváty, jako guanylhydrazony aj. (R. Thomas a spol.: J. Pharm. Sci. 63, 1 649 /1974/, R. Thomas a spol.: Supp. I., Circ. Res., Vol. 46, No. 6, str. 1 až 167 /June 1980/, případně K. Repke a spol.: J. Prakt. Chem. 322, Heft 6, str. 991 až 1 020 /1980/).

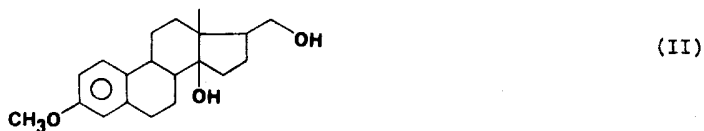
Látka, již se vynález týká je použitelná jako prekursor syntetických kardiotonik, ev. i jako kardiotonikum (T. Godfraind: Pharmacologie moleculaire /Y. Cohen Ed./ Masson, Paris, /1978/, str. 167, Günter T. W. Linde H. H. A. Experientia 33, 697 /1977/, Thomas R., Boutagy J., Gelbart A.: J. Pharm. Sci. 63, 1 649 /1974/). Tím je umožněn plně syntetický přístup k významným léčivům, která byla dosud vyráběna výhradně nákladnou izolací z přírodního materiálu, jako jsou rostliny náprstníky (*Digitalis*) či mořská cibule (*Scilla*) nebo kůže ropuch (*Bufo*), kde jsou však obsaženy pohřichu ve velmi malém množství, čímž je jejich výroba komplikována.

Naproti tomu u látek typu látky dle vynálezu je kromě snadné přípravy a možnosti plně syntetické výroby významná i nezávislost na přírodních zdrojích steroidních látek.

Podstatou vynálezu je nová sloučenina (20 E)-3-metoxy-21-metoxykarbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraen vzorce I



Uvedená sloučenina se připraví tím, že se nechá reagovat 17-hydroxymetylderivát, tj. 3-metoxy-17ksi-hydroxymetyl-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien vzorce II



v dichlormetanu s oxidačním komplexem oxid chromový-pyridin za teploty 0 až 60 °C po dobu 10 minut až 30 hodin a po přefiltrování přes sloupec oxidu hlinitého se na meziprodukt působí za teploty 0 až 60 °C po dobu 6 minut až 85 hodin činidlem, připraveným působením hydridu sodného na diethylfosfonoacetát metylnatý v dimetoxetanu.

Místo oxidačního komplexu oxid chromový-pyridin lze použít i jiné oxidační činidlo nepřilíš kyselé povahy.

P ř í k l a d 1

V dichlormetanu (20 ml) byl smísen oxid chromový (300 mg) a sušený síran hořečnatý (300 mg) s pyridinem (0,58 ml) a směs byla míchána 20 minut. Poté byl ke směsi přidán 3-metoxý-17ksí-hydroxymetyl-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien (200 mg) a směs byla míchána při teplotě 18,5 °C. Mezitím byl smísen v dichlormetanu (10 ml) oxid chromový (180 mg), sušený síran hořečnatý (150 mg) a pyridin a po 30 minutách míchání za teploty 18,5 °C byly obě směsi smíchány a míseny za udané teploty dalších 30 minut.

Suspenze 50 % hydridu sodného v parafinu (154 mg) byla promyta petroléterem (3 x 17 mililitrů) a bylo k ní přidáno v atmosféře argonu za tlaku 0,101 MPa 3,5 ml dimetoxýetanu a diethylfosfonoacetát metylnatý (0,6 ml), a směs byla míchána 12 minut.

Výše popsaná směs po oxidaci byla sfiltrována přes vrstvu oxidu hlinitého (oxid hlinitý poté promyt směsí éteru a benzenem 2:1, 36 ml), odpařena ve vakuu a po rozpuštění v dimetoxýetanu (5 ml) přidána k činidlu připravenému z fosfonoacetátu. Reakční směs byla ponechána za teploty 18,5 °C 7 hodin a 20 minut a po kontrole složení chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v soustavě benzen-éter 4:1 byla odpařena ve vakuu dosucha. Odparek byl roztrpán mezi vodu a éter, vodné podíly vytřepány éterem a éterové výtřepky po spojení sfiltrovány přes kolonku síranu sodného bezvodého a odpařeny ve vakuu dosucha. Krystalizací odparku ze soustavy éter-petroléter bylo získáno 80 mg (39 %) (20 E)-3-metoxý-21-metoxý-karbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa,17ksí-1,3,5(10),20-pregnatetraenu. Dalších 40 mg (19,5 %) látky bylo získáno z matečných louhů. T. t. 153 až 157 °C.

Infračervené spektrum (chloroform): 3 610 cm^{-1} (OH), 1 713, 1 652, 1 162 cm^{-1} (C=C-COOCH₃), 2 845, 1 267, 1 242 cm^{-1} (CH₃O- na aromatickém jádře), 1 642, 1 588, 1 505 cm^{-1} (aromatické jádro);

¹H-NMR spektrum (60 MHz), deuteriochloroform, tetrametylsilan jako interní standard): 7,45-6,50 m (4H, aromatické protony, C₍₂₀₎-H), 5,62 d (1H, C₍₂₂₎-H, J = 16 Hz), 3,74 a 3,70 2x s (2 x 3H, 2 x OCH₃), 0,91 s (3H, angulární metyl).

Hmotové spektrum (m/z): 370 M⁺, 339 (M - CH₃O), 352 (M - H₂O), 240 (352 - C=C-C=C-COOCH₃), 225 (240 - CH₃).

Pro C₂₃H₃₀O₉ (370,49)

vypočteno: 74,56 % C, 8,16 % H;
získáno: 74,70 % C, 8,36 % H.

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že v obou případech byla provedena za teploty 8,5 °C, po dobu 5 a 12 hodin se stejným výsledkem.

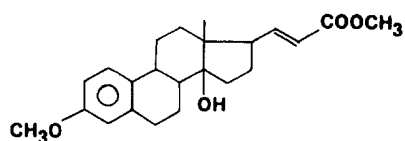
P ř í k l a d 3

Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že v obou případech byla provedena reakce při teplotě 43 °C, po dobu 13 a 28 minut, se stejným výsledkem.

Látka, již se vynález týká, je použitelná jako prekursor syntetických kardiotionik i jako kardiotionikum. Tím je umožněn plně syntetický přístup k významným léčivům, která byla dosud vyráběna výhradně nákladnou izolací z přírodního materiálu.

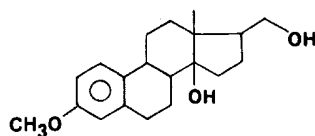
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. (20 E)-3-metoxy-21-metoxykarbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5-(10)-20-pregnatetraen vzorce I



(I)

2. Způsob přípravy (20 E)-3-metoxy-21-metoxykarbonyl-19-nor-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraen vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 3-metoxy-17ksi-hydroxymetyl-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien vzorce II



(II)

v dichlormetanu s oxidačním komplexem oxid chromový-pyridin za teploty 0 až 60 °C po dobu 10 minut až 30 hodin a po přefiltrování přes sloupec oxidu hlinitého se na meziprodukt působí za teploty 0 až 60 °C po dobu 6 minut až 85 hodin činidlem připraveným působením hydridu sodného na diethylfosfonoacetát metylnatý v dimetoxetanu.