



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225014

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 17 04 81
(21) (PV 2949-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 3/00
//A 61 K 31/565

(40) Zveřejněno 29 04 83

(45) Vydáno 15 02 86

(75)

Autor vynálezu .

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

(54) 17ksi-Hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-
-1,3,5(10)estratrien a způsob jeho přípravy

1

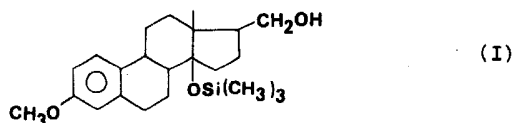
Vynález se týká 17ksi-hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-
-1,3,5(10)-estratrienu a způsobu jeho přípravy.

Látky uvedeného typu slouží k syntéze řady významných biologicky aktivních sloučenin, které mají kardiotonickou účinnost, jako například klasická kardiotonika s laktonovým kruhem v poloze 17beta (viz například V. Černý a kol. Chemie steroidních sloučenin, Nakladatelství ČSAV, Praha 1960, str. 909 až 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 guanylhydrazony aj. nebo heterocyklické jádro (R. Thomas a spol. J. Pharm. Sci. 63, 1649 /1974/).

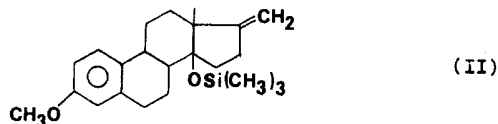
Látka, již se vynález týká, je velice zajímavá jako prekursor značně aktivních kardiotonických steroidů, jako kardiotonik s bočním řetězcem v poloze 17beta neobsahujícím cyklické uspořádání (T. Godfraind, Récepteurs digitaliques, Pharmacologie moléculaire, Y. Cohen dir. Masson, Paris, 1978, str. 167 a další), umožňující plně syntetický přístup k významným léčivům jako je (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5-(10),20-pregnatetraen (autorské osvědčení č. 225 013), které byly dosud připravovány 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 typu látek podle vynálezu je kromě snadné přípravy a možnosti plně syntetické přípravy významná nezávislost na přírodních zdrojích steroidních látek.

Podstatou vynálezu je sloučenina 17ksi-hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)estratrien vzorce I



Uvedená sloučenina se připraví tím, že se nechá reagovat 17-methylanderivát vzorce II



v organickém rozpouštědle, s výhodou etheru, za teploty -20 až 0°C a za přítomnosti bortrifluoridetherátu s lithiualuminiumhydridem ve hmotnostním poměru 1:2 až 10 po dobu 30 minut až 4 hodiny a potom za teploty místnosti dalších půl až 3 hodiny, načež meziprodukt se rozpustí v organickém rozpouštědle, s výhodou tetrahydrofuranu, a poté se na směs působí hydroxidem alkalického kovu a peroxidem vodíku v hmotnostním poměru 1:1 až 4 ve vodě za teploty od -5 do $+25^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 až 100 minut.

Dále jsou uvedeny příklady způsobu nové sloučeniny podle vynálezu.

Příklad 1.

K roztoku 3-methoxy-17-methylen-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)estratrienu (100 mg) a bortrifluoridetherátu (0,5 ml) v etheru (3 ml) ochlazenému na -15°C byl přidán lithiualuminiumhydrid (100 mg) ve 4 ml etheru. Směs byla míchána za teploty -15°C 1,5 hodiny a pak 30 minut při teplotě místnosti. Ke směsi byl poté přidán nasycený roztok síranu sodného, pak byla zředěna vodou a extrahována etherem. Extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny.

Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (3 ml) a ke směsi byl přidán vodný roztok hydroxidu draselného (10% roztok, 2,5 ml) a 30% vodný roztok peroxidu vodíku (1,5 ml) za chlazení na 0°C . Za této teploty byla směs míchána 30 minut. Poté byla zředěna vodou a extrahována etherem. Extrakt byl vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Bylo získáno 90 mg 17ksi-hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)estratrienu ve formě oleje. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (tetrachlor, exter. lock. ppm., δ stupnice): 6,2 až 6,9 m (3H, protony jádra A), 3,57 s (3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 0,84 s (3H, $\text{C}_{(13)}-\text{CH}_3$), 0,05 s (9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Hmotnostní spektrum (m/z): 388 (M^+), 298 ($\text{M}-\text{HOSi}(\text{CH}_3)_3$). Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$ (388,6) vypočteno: 71,08 % C, 9,34 % H a 7,23 % Si, nalezeno 71,27 % C, 9,56 % H.

Příklad 2

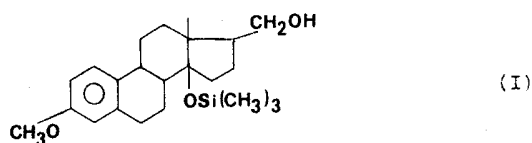
Příprava byla provedena stejně jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že lithiualuminiumhydrid byl přidáván za teploty -20°C a směs byla míchána po dobu 3 hodiny za teploty -20°C .

Příklad 3

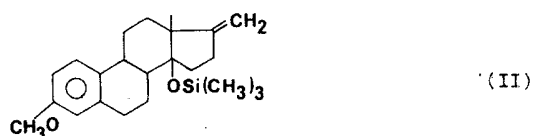
Příprava byla provedena stejně, jak je uvedeno v příkladu 1, s tím rozdílem, že v druhé části přípravy, po rozpuštění předčištěného meziproduktu v tetrahydrofuranu byl ke směsi přidán vodný roztok hydroxidu sodného (10% roztok, 3 ml) a 30% vodný roztok peroxidu vodíku (1,5 ml) za chlazení na $+8,5^{\circ}\text{C}$, za kteréžto teploty byla reakční směs míchána 15 minut. Dále bylo postupováno podle příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 17ksi-Hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)estratrien vzorce I



2. Způsob přípravy 17ksi-hydroxymethyl-3-methoxy-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)estratrienu vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 17-methylen-derivát vzorce II



v organickém rozpouštědle, s výhodou etheru, za teploty -20 až 0°C a za přítomnosti bor-trifluoridetherátu s lithiualuminiumhydridem ve hmotnostním poměru 1:2 až 10 po dobu 30 minut až 4 hodiny a potom za teploty místnosti dalších půl až 3 hodiny, načež se meziproduct rozpustí v organickém rozpouštědle, s výhodou tetrahydrofuranu, a poté se na směs působí hydroxidem alkalického kovu a peroxidem vodíku v hmotnostním poměru 1:1 až 4 ve vodě za teploty od -5 do $+25^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 až 100 minut.