



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225013

(II) (III)

(22) Přihlášeno 25 08 81
(21) (PV 6329-81)

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

(40) Zveřejněno 30 11 82

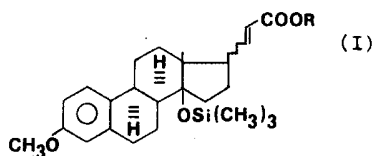
(45) Vydáno 15 02 86

(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)

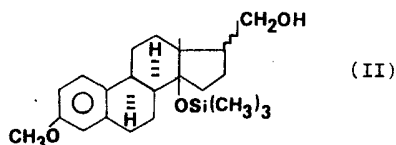
(54) (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethyl-
silyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraen a způsob jeho přípravy

Vynález se týká sloučenin typu (20 E)-
-3-methoxy-21-alkoxy-karbonyl-19-nor-14beta-
-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,-
5(10)20-pregnatetraenů obecného vzorce I



kde R je methyl nebo ethyl.

Látky uvedeného typu se používají v syn-
táze biologicky aktivních sloučenin s kar-
diotonickou účinností. Způsob přípravy
uvedených sloučenin pozůstává v tom, že se
nechá reagovat 17-hydroxymethylderivát
vzorce II



v organickém rozpouštědle s oxidačním
čínidlem (s výhodou Coreyho) a po pře-
čištění s Wittig-Hornerovým čínidlem na
bázi diethoxymethoxykarbonylmethylenfosfo-
nátu nebo triethoxykarbonylmethylenfosfo-
nátu.

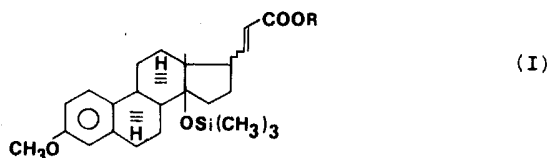
Vynález se týká (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10)-pregnatetraenů a způsobu jejich přípravy.

1 Látky uvedeného typu slouží k syntéze řady významných farmakodynamicky účinných látek z oblasti kardiotonických steroidů, jako jsou např. klasická kardiotonika s laktónovým kruhem v poloze 17beta (viz např. V. Černý a spol.: Chemie steroidních sloučenin, NČSAV, Praha 1960, str. 909 až 1110) i kardiotonicky aktivní steroidy, u nichž je laktónový kruh nahrazen acylickým systémem, obsahujícím polarizovatelné nenasycené konjugované systémy, jako 8alfa,9alfa nenasycené estery, nitrily nebo další deriváty, jako guanylhidrazony aj. (R. Thomas a spol. J. Pharm. Sci. 63, 1649 (1974), R. Thomas a spol. Supp. I., Circ. Res., Vol. 46, No. 6, str. 1 až 167 /June 1980/, popřípadě K. Repke a spol. J. Prakt. Chem. 322, Heft. 6, str. 991 až 1020 /1980/).

Látky, jichž se vynález týká, jsou vysoce zajímavé jako prekursory syntetických kardiotonik. Tím je umožněn plně syntetický přístup k významným léčivům, které byly dosud připravovány výhradně nákladnou izolací z přírodního materiálu, jako jsou rostliny náprstníky (*Digitalis*) nebo kůže ropuch (*Bufo*), kde jsou pohříchu obsaženy ve velmi malém množství, čímž je jejich výroba do značné míry komplikována.

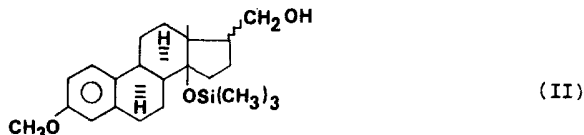
Naproti tomu u typu látek podle vynálezu je kromě snadné přípravy a možnosti plně syntetické výroby významná i nezávislost na přírodních zdrojích steroidních látek.

Podstatou vynálezu je sloučenina typu (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10)-pregnatetraenu obecného vzorce I



kde R je methyl nebo ethyl.

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



v organickém rozpouštědle, s výhodou dichlormethanu, s oxidačním činidlem, s výhodou Coreyho komplexem - oxid chromový - pyridin - chlorovodík, za teploty 5 až 50 °C po dobu 5 minut až 48 hodin a po přefiltrování přes sloupec oxidu hlinitého se na meziprodukt působí Wittig-Hornerovým činidlem připraveným z diethoxymethoxykarbonylmethylenfosfonátu nebo triethoxykarbonylmethylenfosfonátu, za teploty 5 až 50 °C po dobu 5 minut až 80 hodin.

P ř í k l a d 1

3-Methoxy-17ksi-hydroxymethyl-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estra-trien (270 mg) byl rozpuštěn v dichlormethanu (5 ml) a k roztoku byl přidán Coreyho komplex (oxid chromový-pyridin-chlorovodík) a směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti. Poté byla zfiltrována přes sloupec oxidu hlinitého (50 ml, Reanal II) a filtrát po vymytí kolonky etherem odpařen.

Hydrid sodný (84 mg) byl smísen s 1,2-dimethoxyethanem (17,5 ml) a ke směsi byl za míchání přikápan diethoxymethoxykarbonylmethylenfosfonát (735 mg, tj. 0,653 ml) pod atmo-

sférou argonu a směs byla 20 minut míchána za teploty místnosti; k této směsi byl poté přidán 1,2-dimethoxyethanový roztok (5 ml) etherového odparku filtrátu z předchozího odstavce a směs byla míchána za teploty místnosti 2 hodiny, poté zředěna vodou (5 ml) a ve vakuu byla oddestilována ze směsi organická rozpouštědla. Výsledná směs byla roztřepána mezi vodu a ether a etherová vrstva 3x vymyta vodou, vysušena síranem sodným a odpařena. Odparek byl chromatografován na koloně silikagelu (100 ml) benzenem.

Bylo získáno 290 mg olejovitého odparku (20 E)-3-methoxy-21-methoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraenu; $^1\text{H-NMR}$ spektrum (tetrachlor, ppm, δ stupnice): 7,2 až 6,2 m (4H, aromatické protony jádra A a $\text{C}_{(20)}\text{-H}$), 5,58 d (1H, $\text{C}_{(22)}\text{-H}$, $J_{20,22} = 16 \text{ Hz}$), 3,54 a 3,50 2s (2x 3H, 2x $-\text{OCH}_3$), 0,78 s (3H, angulární methyl), 0,0 s (9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$). Hmotnostní spektrum (M/z): 442 (M^+), 352 ($\text{M} - \text{Me}_3\text{SiOH}$), 240 ($352 - \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$), 159 ($\text{CH}_3\text{OC}_{10}\text{H}_7$), 157 ($\text{CH}_3\text{OC}_{10}\text{H}_7$). Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ (442,7) vypočteno: 70,55 % C, 8,65 % H; nalezeno: 70,64 % C, 8,81 % H.

P ř í k l a d 2

Příprava byla provedena stejně jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že místo diethoxy-methoxykarbonylmethylenfosfonátu byl použit triethoxykarbonylmethylenfosfonát v téže molární množství s týmž výtěžkem (20 E)-3-methoxy-21-ethoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraenu ve formě oleje. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (tetrachlor, ppm, δ stupnice): 7,2 až 6,2 m (4H, aromatické protony kruhu A, $\text{C}_{(20)}\text{-H}$), 5,60 d (1H, $\text{C}_{(22)}\text{-H}$, $J_{20,22} = 16 \text{ Hz}$), 3,99 q (2H, $-\text{OCH}_2-$ $J = 7 \text{ Hz}$), 3,57 s (3H, $-\text{OCH}_3$), 1,13 t (3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7 \text{ Hz}$), 0,84 s (3H, angulární methyl), 0,05 s (9H, $-\text{OSiMe}_3$). Pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ (456,7) vypočteno: 71,00 % C, 8,83 % H; nalezeno: 71,24 % C, 8,97 % H.

P ř í k l a d 3

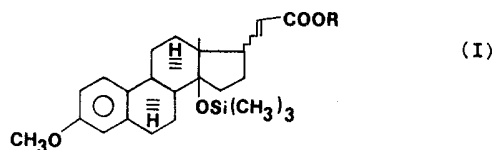
Příprava byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že v obou případech probíhala za teploty 10°C po dobu 4 a popřípadě 10 hodin se stejným výsledkem.

P ř í k l a d 4

Příprava byla provedena podle příkladu 2 s tím rozdílem, že v obou případech probíhala za teploty 40°C po dobu 15 a popřípadě 30 minut se stejným výsledkem.

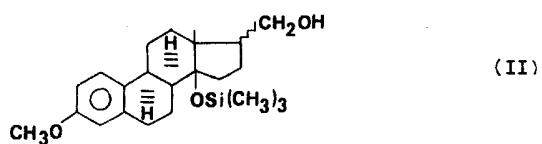
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraen obecného vzorce I



kde R je methyl nebo ethyl.

2. Způsob přípravy (20 E)-3-methoxy-21-alkoxykarbonyl-19-nor-14beta-trimethylsilyloxy-8alfa,9alfa,17ksi-1,3,5(10),20-pregnatetraenu vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 17-hydroxymethylderivát vzorce II



v organickém rozpouštědle, s výhodou dichlormethanu, s oxidačním činidlem, s výhodou komplexem oxid chromový-pyridin-chlorovodík, za teploty 5 až 50 °C po dobu 10 minut až 48 hodin a po přefiltrování přes sloupec oxidu hlinitého se na meziprodukt působí činidlem na bázi diethoxymethoxykarbonylmethylenfosfonátu nebo triethoxykarbonylmethylenfosfonátu, za teploty 5 až 50 °C po dobu 5 minut až 80 hodin.