



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 25 02 81
(21) (PV 1329-81)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 02 85

218360
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 1/00
C 07 D 277/20

(75)
Autor vynálezu

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

(54) 4-(3 β -Acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl)-
-2-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol a způsob jeho přípravy

1

2

Vynález se týká 4-(3 β -acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl)-2-ethoxykarbonyl-1,3-thiazolu a způsobu jeho přípravy.

Thiazol podle vynálezu se vyrábí tak, že příslušný 3,21-diacetoxyderivát pregna-20-onu byl parciálně zhydrolyzován na 21-hydroxysloučeninu, jejíž OH-skupina byla přes mesylát převedena na brom a takto vzniklý 21-bromketon byl kondenzován s thioxamátem na sloučeninu podle vynálezu. Podobné látky typu uvedeného steroidního thiazolu slouží jako analogy kardiotonicky aktivních steroidů s prokázanou účinností a nižší toxicitou.

Výhodou sloučeniny podle vynálezu je snazší příprava a skutečnost, že tato látka nevykazuje účinnost hormonálního typu.

Vynález se týká 4-[3 β -acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl]-2-ethoxykarbonyl-1,3-thiazolu a způsobu jeho přípravy.

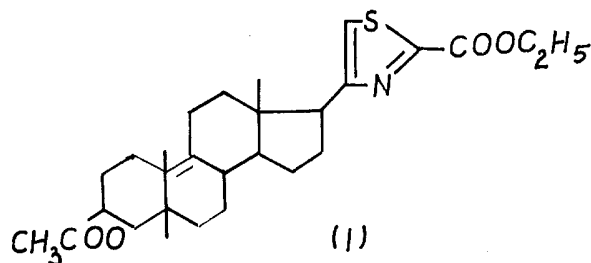
Podobné látky uvedeného steroidního thiazolu slouží jako analogy kardiotonicky aktivních látek s prokázanou účinností a s nižší toxicitou [Ralls J.W. et al. U.S. 2 793 207 (1957); Chem. Abstr. **52**, 464g (1958), případně též Takamura K. et al. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **11**, 604 a 613 (1963)], přičemž k účinnosti není nutná 14 β -hydroxyskupina (viz např. Černý V. et al. Chemie steroidních sloučenin, Nakladatelství ČSAV, Praha 1960, str. 909–1110), ba ani nemusí být 3 β -hydroxyskupina glykosylována. Systémy obsahující místo laktónového kruhu jiné polární nenasycené substituenty jsou běžné, avšak vyžadují přítomnost citované 14 β -hydroxyskupiny [Tho-

mas R. et al. J. Pharm. Sci. **63**, 1649 (1974)], která činí kardiotonické steroidy obtížně a nákladně připravitelnými.

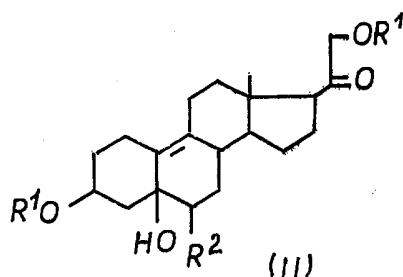
Vzhledem k tomu, že tato vysoce účinná léčiva byla dosud pro farmakologické účely izolována z přírodního materiálu, například z rostlin, jako jsou náprstníky (*Digitalis*), nebo z kůží ropuch (*Bufo*), kde jsou obsažena v malém množství, je jejich vysoká cena úměrná obtížnosti přípravy.

Naproti tomu u látek podle vynálezu je kromě snadné přípravy a citované nižší toxicity významné i to, že není z literatury známo, že by vykazovaly účinnost hormonálního typu.

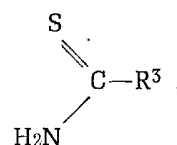
Podstatou vynálezu je nová sloučenina 4-(3 β -acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl)-2-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol chemického vzorce I.



Uvedená sloučenina se připraví tím, že se působí na derivát obecného vzorce II,



kde R¹ je H nebo acyl s jedním až čtyřmi uhlíky a R² je chlor, roztok tributylcínhydridu v benzenu v molárním poměru 1 : 1 za teploty 50 až 80 °C za přidání azo-bis-2-methylpropionitrilu nebo za působení UV světla a po odpaření se na zbytek, který je rozpuštěn ve směsi benzenu a methanolu, působí bází, s výhodou hydrogenuhličitanem draselným, v malém množství vody za teploty od 20 do 80 °C po dobu 5 minut až 5 hodin a po vyčištění se získaný meziprodukt nechá reagovat nejprve s methansulfonfylchloridem v pyridinu a pak se solí kyseliny bromovodíkové, s výhodou bromidem lithným nebo tetrabutylamoniumbromidem, a po přečištění meziproduktu s thioamidem obecného vzorce III,



kde R³ je COOC₂H₅, za teploty 0 až 180 °C po dobu 1 hodiny až 5 dní.

Dále jsou uvedeny příklady způsobu výroby nových sloučenin včetně meziproduktů podle vynálezu.

Příklad 1

3 β ,21-Diacetoxy-6 β -chloro-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-on (3,5 g) byl v benzenu refluxován s tributylcínhydridem (2,4 g) a azo-bis-2-methylpropionitrilem (10 mg). Po odpaření reakční směsi byl zbytek chromatografován na koloně silikagelu v soustavě petrolether-benzen (96 : 4). Získaný 3 β ,21-diacetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-on [2 g t. t. 92–94 °C, [α]_D²⁵ +140 °C (c 1,7; chloroform)] byl rozpuštěn ve směsi benzenu a methanolu (1 : 5) a na směs bylo působeno roztokem hydrogenuhličitanu draselného (3 g) ve vodě (60 ml) po dobu 1 hodiny za teploty 50 °C. Reakční směs byla odpařena na 1/5 a zbytek byl roztřepán mezi vodu a ether, etherová vrstva by-

la vymyta vodou a vysušena síranem sodným. Po odpaření byla směs krystalována ze směsi aceton-heptan. Bylo získáno 1,7 g 3 β -acetoxy-21-hydroxy-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-onu ve formě oleje o $[\alpha]_D^{25} +100$ °C (c 1,5, chloroform), který byl rozpuštěn v pyridinu (40 ml), a k roztoku byl přidán methansulfonylchlorid (1 ml) za chlazení reakční směsi v ledové lázni. Směs byla za teploty 0 °C ponechána 3 hodiny a pak roztřepána mezi ledovou vodou a ether. Etherové výtřepky byly vytřepány 5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou. Po filtrování s aktivním uhlím a síranem hořečnatým a krystalizací ze směsi benzen-ether bylo získáno 1,58 g 3 β -acetoxy-21-methansulfonyloxy-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-onu o t. t. 153–157 °C $[\alpha]_D^{25} +129$ (c 2,1, chloroform), který byl rozpuštěn v acetonu (50 ml), a ke směsi byl přidán bromid lithný (3,2 g). Směs byla míchána za zahřívání na 50 °C 30 minut, poté zfiltrována přes sloupec silikagelu, který byl vymyt benzenem. Filtrát obsahující 3 β -acetoxy-21-brom-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-on byl odpařen a rozpuštěn v acetonitrilu (50 ml) a ke směsi byl přidán ethylthioxamát (665 mg). Směs byla zahřívána k varu 18 hodin, poté roztřepána mezi benzen a vodu a vodné podíly vymyty etherem. Spojené organické výtřepky byly po vysušení síranem hořečnatým odpařeny. Odparek byl chromatografován na silikagelu v soustavě benzen-ether 4 : 1. Bylo získáno 800 mg 4-[3 β -acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl]-2-methoxykarbonyl-1,3-thiazol ve formě oleje o $[\alpha]_D^{25} +10,2$ °C (c 2, chloroform), IČ spektrum (chloroform): 1728, 1260, 1028 cm⁻¹ (CH-COO-), 1605, 1505 cm⁻¹ (thiazol), 1715, 1305,

1095 cm⁻¹ (ethoxykarbonylthiazol). Hmotové spektrum (m/z): 471 (M+). Pro C₂₇H₃₇O₄SN [471,66] vypočteno: 68,76 % C, 7,91 % H, 6,80 % S.

Příklad 2

Příprava thiazolu chemického vzorce I byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že při refluxování prvé reakční směsi s tributylcínhydridem nebyl ke směsi přidán azo-bis-2-methylpropionitril, ale na směs bylo působeno UV světlem 125W vysokotlaké rtuťové výbojky, za teploty 50 °C až do reagování.

Získaný 3 β ,21-diacetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-on (2 g) byl rozpuštěn ve směsi benzenu a methanolu (1 : 5) a na směs bylo působeno roztokem hydrogenuhlčitanu draselného (3 g) ve vodě (55 ml) po dobu 5 hodin za laboratorní teploty. Dále bylo postupováno podle příkladu 1.

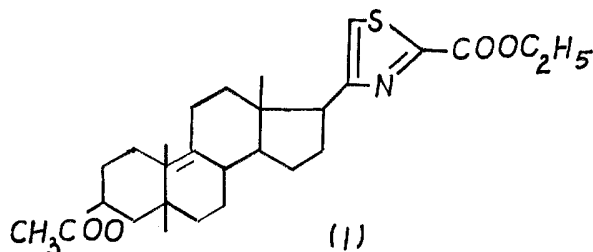
Příklad 3

Příprava thiazolu chemického vzorce I byla provedena podle příkladu 1 s tím rozdílem, že v závěrečné fázi byl odparek 3 β -acetoxy-21-brom-5-methyl-19-nor-5 β -pregn-9-en-20-onu rozpuštěn v dimethylformamidu (50 ml) a ke směsi byl přidán ethylthioxamát (670 mg). Směs byla zahřáta na 155 °C po dobu 110 minut, poté byla vлита na led.

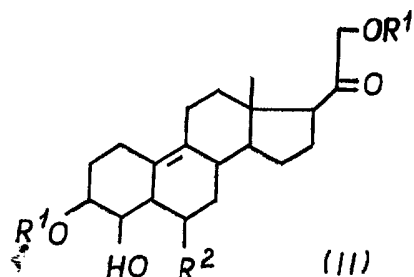
Po roztátí ledu byla sraženina odfiltrována a promyta vodou a vysušena. Po chromatografii v soustavě benzen-ether (4 : 1) bylo získáno 794 mg thiazolu chemického vzorce I, shodných vlastností jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 4-[3 β -Acetoxy-5-methyl-19-nor-5 β -androst-9-en-17 β -yl]-2-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol vzorce I.

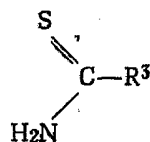


2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí na derivát vzorce II,



kde je R^1 H nebo acyl s jedním až čtyřmi uhlíky a R^2 chlor, roztokem tributylcínhydridu v benzenu v molárním poměru 1 : 1 za teploty 50 až 80 °C za přidání azo-bis-2-methylpropionitrilu nebo za působení UV světla a po odpaření se na zbytek, který je

rozpuštěn ve směsi benzenu a methanolu, působí báží, s výhodou hydrogenuhličitanem draselným, v malém množství vody za teploty od 20 do 80 °C po dobu 5 minut až 5 hodin a po vyčištění se získaný meziprodukt nechá reagovat nejprve s methansulfonylchloridem v pyridinu a pak se solí kyseliny bromovodíkové, s výhodou bromidem lithným nebo tetrabutylamoniumbromidem, a po přečištění meziproduktu s thioamidem obecného vzorce III,



(III)

kde R^3 je COOC_2H_5 , za teploty 0 °C až 180 °C po dobu 1 hodiny až 5 dní.