



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225023

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 15 09 81
(21) (PV 6789-81)

(40) Zveřejněno 30 11 82

(45) Vydáno 15 02 86

(51) Int. Cl.³

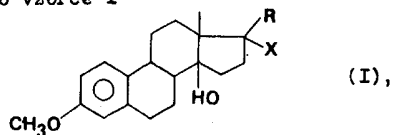
C 07 J 3/00//
A 61 K 31/565

(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)

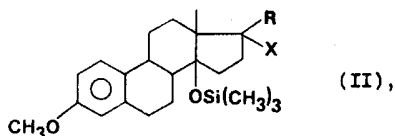
(54) 3-Methoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien a způsob jeho
přípravy

Vynález se týká sloučenin typu 3-methoxy-
-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)-
estratrienu s různou substitucí v poloze 17
obecného vzorce I



kde X je vodík, R je $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo X a R
společně značí $=\text{O}$ nebo $=\text{CH}_2$.

Výchozí látkou pro jejich přípravu je
14beta-trimetylsilyloxyderivát obecného
vzorce II



kde R a X mají stejný význam jako u vzor-
ce I, který se nechá reagovat v organickém
rozpouštědle s Lewisovou kyselinou, např.
bromidem zinečnatým, nebo s minerální ky-
selinou za přítomnosti alkoholu při teplo-
tě -5 až 60°C .

Látky uvedeného typu se používají k che-
mické syntéze a namnoze samy jsou biolo-
gicky aktivní sloučeniny s kardiotonickou
účinností.

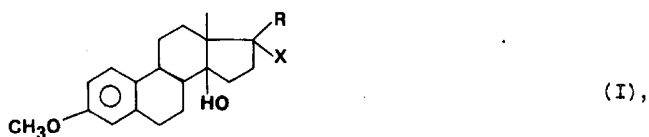
Vynález se týká 3-metoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)-estratrienu a způsobu jeho přípravy.

Látky uvedeného typu slouží k syntéze řady významných biologicky účinných sloučenin z oblasti kardiotonických steroidů, jako jsou např. klasická kardiotonika s laktanovým kruhem v poloze 17beta (viz např. V. Černý a kol. Chemie steroidních sloučenin, Nakladatelství ČSAV, Praha 1960, str. 909 až 1110) i kardiotonicky aktivní steroidy, u nichž je laktanový kruh nahrazen acyklickým systémem, obsahujícím dvojnou vazbu a esterovou, nitrilovou či jinou skupinu schopnou konjugace a tím mechanismem i distribuce parciálních nábojů v bočním řetězci steroidu, i další deriváty, jako guanylhydrazony 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 sloužící k přípravě 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 možská cibule (*Scilla*) nebo kůže ropuch (*Bufo*), kde jsou bohužel obsaženy ve velmi malém množství, takže jejich výroba je značně nesnadná.

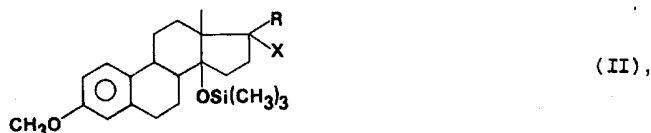
Naproti tomu u typu látek podle vynálezu je kromě snadné přípravy a možnosti plně syntetické přípravy, významná nezávislost na přírodních zdrojích steroidních látek.

Podstatou vynálezu jsou nové deriváty 3-metoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)-estratrienu obecného vzorce I



kde X je vodík, R je $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo X a R společně značí $=\text{O}$ nebo $=\text{CH}_2$.

Uvedené sloučeniny se připraví tím, že se nechá reagovat 14beta-trimetylsilyloxyderivát obecného vzorce II



kde R a X mají stejný význam jako ve vzorci I, v organickém rozpouštědle, s výhodou dichlormetanu, za teploty -5 až 60°C s Lewisovou kyselinou, s výhodou bromidem zinečnatým, chloridem titaničitým, nebo minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, za přítomnosti látky zvyšující rozpustnost vody v organickém rozpouštědle, s výhodou alkoholu, po dobu 5 minut až 48 hodin.

Dále jsou uvedeny příklady způsobu přípravy podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

K roztoku 3-metoxy-14beta-trimetylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5-(10)-estratrien-17-onu (50 mg) v dichlormetanu (2 ml) byl přidán metylelkohol (1 ml) a 35% vodná kyselina chlorovodíková (0,5 ml) a směs byla za teploty místnosti míchána 4 hodiny.

Poté byla reakční směs vlita do éteru (40 ml) a vytřepána nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu draselného s vodou (cca 5 ml). Éterický roztok byl vysušen sírenem hořečnatým a odpařen. Odparek byl zpracován preparativní chromatografií na tenké vrstvě. Bylo získáno 30 mg 3-metoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien-17-onu ve formě krystalické látky s teplotou tání 182 °C, ¹H-NMR spektrum (tetrachlor, exteR, STANDARD, ppm, delta-stupnice); 6,01 až 6,95 m (3H, aromatické protony kruhu A), 3,58 s (3H, CH₃O-), 0,84 s (3H, angulární metyl na C₍₁₃₎).

Pro C₁₉H₂₄O₃ (300,4) vypočteno 75,97 % C, 8,05 % H, nalezeno: 76,01 % C a 8,27 % H.

P ř í k l a d 2

Příprava byla provedena stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že namísto metylalkoholu byl použit etylalkohol ve stejném množství a se stejným výsledkem.

P ř í k l a d 3

Příprava byla provedena stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že namísto při teplotě místnosti probíhala při chlazení ledem a do zreagování trvala 30 hodin.

P ř í k l a d 4

Příprava byla provedena stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že namísto chlorovodíkové kyseliny byla ve stejném množství použita 40% vodná kyselina sírová se stejným výsledkem.

P ř í k l a d 5

Příprava byla provedena stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že namísto metylalkoholu a kyseliny chlorovodíkové byl ke směsi přidán bromid zinečnatý (50 mg) a za teploty místnosti byla reakční směs míchána 6 hodin se stejným výsledkem.

P ř í k l a d 6

Příprava byla provedena stejně jako v příkladu 5, s tím rozdílem, že namísto bromidu zinečnatého byl použit chlorid titaničitý (30 ml) s týmž výsledkem.

P ř í k l a d 7

K roztoku 3-metoxy-17-metylen-14beta-trimetylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrienu (50 mg) v dichlormetanu (2 ml) byl přidán bromid zinečnatý (50 mg) a směs byla míchána 2 hodiny za teploty místnosti. Po stejném zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 24 mg 3-metoxy-17-metylen-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrienu ve formě oleje, ¹H-NMR spektrum (deuteriochloroform): 6,51 až 7,0 m (3H, aromatické protony jádra A), 4,64 br (2H, =CH₂), 3,59 s (3H, CH₃O-), 0,94 s (3H, angulární metyl na C₍₁₃₎).

Pro C₂₀H₂₆O₂ (298,4) vypočteno: 80,50 % C, 8,78 % H; nalezeno: 80,59 % C, 8,77 % H.

P ř í k l a d 8

Příprava byla provedena podle příkladu 7 s tím rozdílem, že reakce probíhala za varu ve vodní lázni během 5 minut s týmž výsledkem.

Příklad 9

3-Metoxy-17ksi-Hydroxymetyl-14beta-trimetylsilyloxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien (80 mg) byl rozpuštěn v dichlormetanu (3 ml) a k roztoku byl přidán bromid zinečnatý a směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti a poté byla zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 20 mg olejovitého 3-metoxy-17ksi-hydroxymetyl-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrienu. Hmotnostní spektrum (m/z): 298 (M^+). IČ spektrum (chloroform): 2 845, 1 263, 1 242 cm^{-1} (CH_3O - na aromatickém jádře), 3 639, 3 648, 3 627 cm^{-1} (OH volné), 3 436 cm^{-1} (OH vázané).

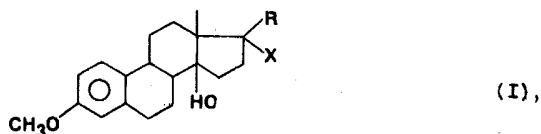
Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (316,44) vypočteno: 75,91 % C, 8,82 % H; nalezeno: 75,67 % C, 9,28 % H.

Ke kontrole čistoty látek a stupně konverze reakcí byla použita vysoce účinná kapelná chromatografie (HPLC) na sorbentu SEPARON SI VSK 8 až 12 μm s dichlormetanem jako mobilní fází, za tlaku 206 MPa s UV detekcí při 245 nm.

Látky uvedeného typu se používají k chemické syntéze a nemnoze samy jsou biologicky aktivní sloučeniny s kardiotonickou účinností a byly připravovány dosud výhradně nákladnou izolací z přírodního materiálu. Způsob podle vynálezu umožňuje jejich snadnou syntetickou přípravu.

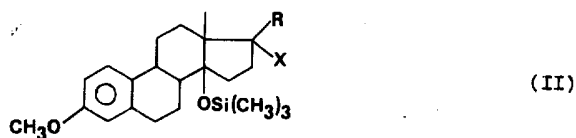
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 3-Metoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrien obecného vzorce I



kde X je vodík, R je $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo X a R společně značí $=\text{O}$ nebo $=\text{CH}_2$.

2. Způsob přípravy 3-metoxy-14beta-hydroxy-8alfa,9alfa-1,3,5(10)-estratrienu vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 14beta-trimetylsilyloxyderivát obecného vzorce II



kde R a X mají stejný význam jako ve vzorci I, v organickém rozpouštědle, s výhodou v dichlormetanu, za teploty -5 až 60°C s Lewisovou kyselinou, s výhodou bromidem zinečnatým, chloridem titaničitým, nebo minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, za přítomnosti látky zvyšující rozpustnost vody v organickém rozpouštědle, s výhodou alkoholu, po dobu 5 minut až 48 hodin.