



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205009

(11) (R)

(22) Přihlášeno 06 10 75
(21) (PV 6759-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 03 75
(P 25 35 997.1) a od
14 10 74 (P 24 49 327.4)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 07 80
(45) Vydáno 15 12 83

(51) Int C³
C 07 J 1/03//
A 61 K 31/565

(72)
Autor vynálezu

PETZOLDT KARL dr., VIDIC HANS-JÖRG dr., PREZEWOWSKY KLAUS dr.,
NISHINO YUKISHIGE dr., WIECHERT RUDOLF prof. dr. a LAURENT
HENRY dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

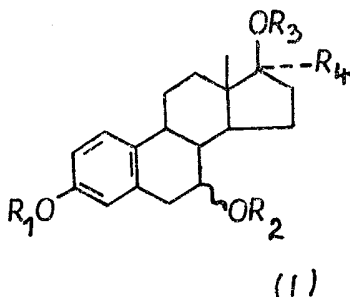
(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín) a
BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby 7-hydroxyestradiolů

1

Vynález se týká způsobu výroby 7-hydroxyestradiolů obecného vzorce I,



ve kterém

skupina OR_2 je vázána v poloze α nebo β ,
 R_1 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 15 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo nasycenou pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující kyslík, nebo zbytek sulfonové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 15 uhlíkovými atomy nebo nasycenou

2

nou pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující kyslík, přičemž R_2 popřípadě ještě znamená zbytek sulfonové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, a

R_4 znamená ethinylovou nebo chlorethinylovou skupinu.

Jako alkanoylové skupiny R_1 , R_2 a/nebo R_3 přicházejí v úvahu zbytky s 1 až 15 atomy uhlíku.

Jako příklad je možno uvést alkanoylové skupiny těchto karboxylových kyselin: kyseliny mravenčí, octové, propionové, máslé, isomáslé, valerové, isovalerové, kapronové, enanthové, kaprylové, pelargonové, kaprinové, undecylové, laurové, tridecylové, myristové, pentadecylové, trimethyloctové, diethyloctové a terc.butyloctové.

Jako alkylové zbytky ve významu substituentu R_1 přicházejí v úvahu nižší alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku. Obzvláště výhodné jsou skupiny methylová a ethylová.

Jako cykloalkylové skupiny přicházejí v úvahu skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, z nichž výhodná je cyklopentylová skupina.

Jako nasycené heterocyklické zbytky obsahující kyslík přicházejí v úvahu ty, které jsou odvozeny od heterocyklů nejméně s jedním atomem kyslíku a celkem o 5 až 6 členech v kruhu a které jsou perhydrogenovány na kruhu obsahujícím atom kyslíku. Je možno

uvést tetrahydrofurylový a tetrahydropyranový zbytek, z nichž výhodným je tetrahydropyranový zbytek.

Jako zbytky sulfonových kyselin ve významu substituentu R_1 a/nebo R_2 přicházejí v úvahu zbytky alifatických sulfonových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést tyto alifatické sulfonové kyseliny: kyselinu methansulfonovou, ethansulfonovou, β -chlorethansulfonovou, propansulfonovou, isopropansulfonovou a butansulfonovou.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se vyznačují příznivou disociovanou farmakologickou účinností. Na základě silně vaginotropního a slabě uterotropního účinku jsou zejména vhodné k léčení žen v

postmenstruačním období. Tak je možno jich použít pro léčení nedostatku estrogenu, při němž se má zabránit centrálně řízenému účinku na dělohu, při němž je však žádoucí účinek na pochvu. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou pak rovněž použitelné jako meziprodukty k výrobě farmakologicky cenných steroidů.

Příznivou estrogenní disociaci je možno dokázat například na myši testem s kyselinou sialovou jak po orální, tak i po subkutánní aplikaci. Tak se sloučeniny podle vynálezu vyznačují, jak je uvedeno v tabulce I na příkladu 17α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triolu, disociačním podílem, který daleko předstihuje disociační podíl standardních látek, estradiolu a 17α -ethinylestradiolu.

T a b u l k a I

Sloučenina	prahová hodnota [mg] p. o.	relativní účinnost		disociační podíl p. o.
		vaginotropní	uterotropní	
estradiol	0,05—0,1	1	1	1
17α -ethinylestradiol	0,01	9,1	10,9	0,9
17α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triol	0,03	0,898	0,099	9,1

Test s kyselinou sialovou se provádí takto:

Myším se vyjmu vaječníky. Počínaje 10. dnem po kastraci se pokusným zvířatům podává jednou denně po 3 dny zkoušená látka p. o., 4. dne se zvířata usmrtí. Pochva a děloha se ihned vypreparují a odváží k hydrolyze do zkumavky. Stanovení kyseliny sialové se provádí postupem podle Svennerholma [Biochem. Biophys. Acta 24 (1957) 604]. Stanoví se přírůstek hmotnosti pochvy a dělohy, závislý na dávce, jakož i úbytek obsahu kyseliny sialové, z nichž se určí poměrná velikost účinku zkoumané látky ve srovnání se standardní látkou estradiolem. Relativní účinnosti se vyjádří jako poměr, čímž se získá disociační stupeň Q. U standardní sloučeniny estradiolu je $Q = 1$. Sloučeniny s $Q > 1$ jsou poměrně vaginotropní, sloučeniny s $Q < 1$ jsou poměrně uterotropní.

Prahové hodnoty uvedené v tabulce I byly zjištěny na krysách obvyklým testem Allan-Doisy.

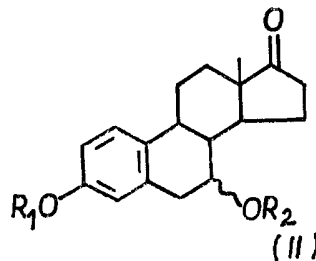
Vynález se týká též léčiv, které obsahují 7-hydroxyestradioly obecného vzorce I jako účinnou složku.

Výroba těchto léčiv se provádí obvyklým způsobem tím, že se účinné látky převedou s nosiči, ředidly, chuťovými přísadami atd., obvyklými v galenické farmacii, do požadované aplikační formy, jako jsou tablety, dražé, tobolky, roztoky atd. Koncentrace účinné látky v takto formulovaných léčivech závisí na aplikační formě. Tak například tableta obsahuje s výhodou 0,01 až 10 mg, roztoky k parenterální aplikaci obsahují 0,1 až 20 mg/ml roztoku.

Dávkování léčiv obsahujících sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se mů-

že měnit podle formy podávání a podle zvolené sloučeniny. Kromě toho se může měnit i podle pacienta. Obecně se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu podávají v koncentraci, která může dosáhnout příznivých výsledků, aniž by vyvolala nepříznivé nebo škodlivé vedlejší účinky: tak například se sloučeniny podle vynálezu podávají v dávce, která je v rozmezí přibližně 0,02 mg až asi 20 mg, i když za daných okolností je možno ji změnit, takže se použije dávky vyšší než 20 mg, například až do 50 mg. S výhodou však se používá dávek v rozsahu přibližně 0,05 mg až asi 5 mg.

Způsob podle vynálezu k výrobě 7-hydroxyestradiolů obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se 7-hydroxyestron obecného vzorce II,



kde

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, za účelem zavedení zbytku R_1 shora uvedeného významu v poloze 17α ethinyluje a podle posléze žádaného významu pro R_1 , R_2 a R_3 v konečném produktu, kde R_1 znamená ethinylovou nebo chlorethinylovou skupinu, se popřípadě odštěpují etherové skupiny nebo

acylové skupiny a/nebo se volně hydroxylové skupiny etherifikují nebo esterifikují.

Způsob podle vynálezu k výrobě 7-hydroxyestradiolů obecného vzorce I (uvedeného v úvodní části popisu vynálezu), ve kterém R₁, R₂, R₃ a R₄ mají význam tam uvedený, s tou výjimkou, že žádný ze zbytků R₁ a R₂ nepředstavuje zbytek kyseliny sulfonové, je možno provádět tak, že 7-hydroxyesteron obecného vzorce II, ve kterém R₁ a R₂ mají shora uvedený význam (se zmíněnou výjimkou, týkající se zbytku kyseliny sulfonové), se pro zavedení zbytku R₄ shora uvedeného významu v poloze 17 α ethinyluje a podle posléze žádaného významu pro R₁, R₂ a R₃ v konečném produktu, kde R₄ znamená ethinylou nebo chlorethinylou skupinu, se popřípadě odštěpují etherové skupiny nebo acylové skupiny a/nebo se volně hydroxylové skupiny etherifikují nebo esterifikují.

Zavádění zbytku R₄ je možno provést známými postupy za použití organokovové sloučeniny, v níž organický zbytek znamená substituent R₄ a u níž jde o ethinylmagnesiumhalogenid, jako je například ethinylmagnesiumbromid, nebo o acetylid alkalického kovu, jako je kaliumacetylid. Organokoková sloučenina, použitá jako ethinylační činidlo, se může též vytvořit in situ a uvést do reakce s 17-keťonem obecného vzorce II. Tak například se pro reakci s organokokovými ethinylými nebo chlorethinylými sloučeninami nechá na uvedený keťon působit ve vhodném rozpouštědle acetylen nebo chloracetylen a alkalický kov, s výhodou v přítomnosti terciárního alkoholu nebo amoniaku popřípadě za zvýšeného tlaku.

Podle jednoho z výhodných provedení vynálezu se chlorethinylová sloučenina vyrábí z dichlorethylenu a z roztoku methyllithia v etheru.

Volně hydroxylové skupiny lze po zavedení zbytku R₄ zesterifikovat nebo zetherifikovat. Esterifikované nebo etherifikované hydroxylové skupiny je možno převést na volně hydroxylové skupiny.

Pro esterifikaci přicházejí v úvahu postupy obvyklé v chemii steroidů. Poněvadž hydroxylové skupiny v poloze 3, 7 a 17 se vyznačují odlišnou reaktivností, je možno tyto hydroxylové skupiny zesterifikovat postupně. Podle volby reakčních podmínek se získají 3-mono-, 3,7-di- nebo 3,7,17-triacyllové sloučeniny. Acylace v poloze 3 a 7 se provádí s výhodou anhydridem, popřípadě halogenidem kyseliny v přítomnosti pyridinu při teplotě místnosti. Ukončí-li se acylace při nízké teplotě asi po 0,3 až 1 hodině, získá se 3-monoacylová sloučenina; nechá-li se však acylace probíhat po několik hodin, vznikne 3,7-diacyllová sloučenina. K acylaci 17 β -hydroxylové skupiny ve 3,7-diacylátech se na steroid působí za teploty místnosti, například anhydridem kyseliny v přítomnosti silných kyselin, jako je kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina chloristá, nebo za tepla anhydridem kyseliny v přítomnosti pyridinu.

Těchto postupů je možno též použít k bezprostřednímu převedení volně trihydroxysloučeniny v triacylát. Z triacylátů je možno uvolnit 3-hydroxyskupinu částečným zmýdelněním za mírných podmínek.

Trihydroxylovou sloučeninu, jakož i mono- a diester je možno převést v příslušné tetrahydropranylethery působením dihydropranu v přítomnosti silné kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové. Z 3-monoacyl-, popřípadě 3,7-diacyl-7,17-, popřípadě 17-tetrahydropranyletherů je možno alkalickým zmýdelněním uvolnit 3-, popřípadě 3,7-hydroxyskupiny.

Štěpení tetrahydropranyletherů se provádí za mírných podmínek přidáním kyseliny, například kyseliny šťavelové v methylenchloridu a methanolu za teploty varu.

Etherifikace alkylovým nebo cykloalkylovým zbytkem v poloze 3 se provádí s výhodou příslušným halogenidem v přítomnosti slabé zásady, jako je uhlíčan draselný, uhlíčan sodný atd., v alkoholickém roztoku při teplotě varu, nebo (cyklo-)alkylhalogenidem v přítomnosti silné zásady, jako je hydrid sodíku, při teplotě místnosti.

Sloučeniny etherifikované v poloze 3 se mohou pak esterifikovat v poloze 7 a 17 karboxylovými kyselinami nebo se mohou nechat reagovat s dihydropranem.

Sloučenina monoacylovaná v poloze 3 karboxylovou kyselinou se může převést v ester sulfonové kyseliny v poloze 7 tím, že se 3-monoacylová sloučenina známým způsobem nechá při teplotě místnosti reagovat s halogenidem sulfonové kyseliny v přítomnosti terciárního aminu. Obdobně je možno sloučeninu etherifikovat v poloze 3 sulfonylovat v poloze 7.

Nechá-li se trihydroxysloučenina reagovat při teplotě místnosti s halogenidem sulfonové kyseliny v přítomnosti terciárního amidu, získá se 3,7-diester sulfonové kyseliny. V případě reakce s chloridem kyseliny methansulfonové je účelné chránit 17-hydroxylovou skupinu, například převedením v 17-tetrahydropranylether, neboť nechráněná hydroxylová skupina v poloze 17 se může při působení chloridu kyseliny methansulfonové snadno odštěpit. Kromě toho je pak účelné pracovat při teplotách v rozmezí přibližně -10 až +15 °C.

3,7-Dihydroxy-17-tetrahydropranylether se získá tak, že se 3,7-diacyllová sloučenina, získaná působením anhydridu, popřípadě halogenidu kyseliny v přítomnosti pyridinu při teplotě místnosti, převede dihydropranem v přítomnosti silné kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová, v příslušný 17-tetrahydropranylether a hydroxylové skupiny v poloze 3 a 7 se uvolní alkalickým zmýdelněním.

K přípravě esteru monosulfonové kyseliny v poloze 3 se nechá reagovat 3-hydroxy-7,17-bis(tetrahydropranylether) s halogenidem sulfonové kyseliny při teplotě místnosti v přítomnosti terciárního aminu. Příprava 3-

-hydroxy-7,17-bis(tetrahydropyranyleru) se provádí například reakcí 3-monoacylové sloučeniny s dihydropyranem a následným alkalickým zmýdelněním esterové skupiny v poloze 3.

Příklad 1

Suspenzí 3,7 g kalium-terc.butylátu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -10°C provádí po 1 hodinu acetylen. Ke vzniklé kašovitě hmotě se za míchání přikape při teplotě -10°C roztok 500 mg 3,7 α -dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu, rozpuštěného ve 45 ml bezvodého tetrahydrofuranu, po další hodinu se provádí acetylen a pak se ještě 1/2 hodiny míchá. Ke zpracování se násada vnese do ledové vody nasycené chloridem sodným a okyselené kyselinou octovou, směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Surový produkt v množství 630 mg se překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu za použití aktivního uhlí. Získá se 474 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triolu o teplotě tání 230 až 232 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 2

K roztoku 100 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triolu v 5 ml ethylacetátu se při teplotě místnosti po sobě přidá 1 ml anhydridu kyseliny octové a 1 kapka 70% kyseliny chloristé. Po 3 minutách se přidá 1 kapka pyridinu, směs se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se 78 mg 3,7 α , 17 β -triacetoxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)estratrienu jako amorfní látka.

UV (methanol):

ϵ_{215}	=	9 760,
ϵ_{261}	=	541,
ϵ_{267}	=	715,
ϵ_{274}	=	696.

Příklad 3

K roztoku 150 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triolu ve 3 ml pyridinu se přidá 1 ml anhydridu kyseliny octové a směs se ponechá stát při teplotě místnosti po 16 hodin. Pak se reakční směs za přidání cyklohexanu nebo chloridu uhličitého odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje vodou. Po vysušení a odpaření se získá 120 mg surového produktu, který se přečistí chromatograficky na tenké vrstvě. Získá se 110 mg 3,7 α -diacetoxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu o teplotě tání 165 až 166 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 4

200 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,-

7 α ,17 β -triolu se rozpustí za zahřívání ve 3 ml methanolu a 1 ml cyklopentylbromidu, k roztoku se pak přidá 200 mg uhličitanu draselného a směs se zahřívá k varu po 12 hodin v atmosféře dusíku. Poté se směs vlije do ledové vody, okyselené kyselinou octovou, a extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Surový produkt v množství 150 mg se přečistí chromatograficky na tenké vrstvě, čímž se získá 110 mg 17 α -ethinyl-3-cyklopentyl-1,3,5(10)-estratrien-7 α ,17 β -diolu o teplotě tání 126 až 128 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 5

K roztoku 350 mg 17 α -ethinyl-3-cyklopentyl-1,3,5(10)-estratrien-7 α ,17 β -diolu v 5 ml ethylacetátu se přidá 1 ml anhydridu kyseliny octové a 1 kapka 70% kyseliny chloristé a směs se míchá při teplotě místnosti po 3 minuty. Pak se přidá 0,5 ml pyridinu, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se 310 mg 7 α ,17 β -diacetoxy-17 α -ethinyl-3-cyklopentyl-1,3,5(10)-estratrienu jako amorfní látka.

UV (methanol):

ϵ_{222}	=	9 060,
ϵ_{227}	=	8 730,
ϵ_{274}	=	1 460,
ϵ_{280}	=	1 920,
ϵ_{288}	=	1 770.

Příklad 6

Obdobně jako v příkladu 1 se z 600 mg 3,7 β -dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu získá 420 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 β ,17 β -triolu o teplotě tání 249 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 7

Obdobně jako v příkladu 2 se 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 β ,17 β -triol acetyluje za vzniku 7,7 β ,17 β -triacetoxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrienu, získaného jako amorfní látka.

UV (methanol):

ϵ_{210}	=	9 730,
ϵ_{259}	=	538,
ϵ_{264}	=	709,
ϵ_{271}	=	694.

Příklad 8

Obdobně jako v příkladu 4 se 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 β ,17 β -triol zetherifikuje cyklopentylbromidem za vzniku 17 α -ethinyl-3-cyklopentyl-1,3,5(10)-estratrien-7 β ,17 β -diolu. Po acetylaci je látka charakterizována podle příkladu 9.

Příklad 9

Obdobně jako v příkladu 5 se 17 α -ethinyl-3-cyklopentyloxy-1,3,5(10)-estratrien-7 β ,-17 β -diol acetyluje za vzniku olejovitého 7 β ,-17 β -diacetoxy-17 α -ethinyl-3-cyklopentyloxy-1,3,5(10)-estratrienu.

UV (methanol):

ϵ_{221}	= 9 030,
ϵ_{228}	= 8 710,
ϵ_{271}	= 1 450,
ϵ_{279}	= 1 910,
ϵ_{286}	= 1 750.

Příklad 10

500 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,-7 α ,17 β -triolu se rozpustí v 10 ml pyridinu, k roztoku se přidá 1 ml anhydridu kyseliny máslé a směs se míchá po dobu 60 minut při teplotě místnosti. Pak se roztok vmíchá do 100 ml ochlazené 8% kyseliny sírové a vyloučená sraženina se promyje do neutrální reakce. Po vysušení se překrystalizuje ze směsi etheru a hexanu, čímž se získá čistý 3-butyryloxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-7 α ,17 β -diol o teplotě tání 130 až 131 °C.

Výtěžek: 415 mg.

Příklad 11

500 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,-7 α ,17 β -triolu se rozpustí v 10 ml pyridinu přidají se 3 ml anhydridu kyseliny máslé a směs se míchá po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Pak se roztok vmíchá do 100 ml ochlazené 8% kyseliny sírové a vyloučená sraženina se promyje do neutrální reakce. K dalšímu přečištění se produkt chromatografuje přes sloupec silikagelu a překrystalizuje se ze směsi etheru a hexanu. Čistý 3,7 α -dibutyryloxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol taje při teplotě 132,5 až 133 °C.

Výtěžek: 380 mg.

Příklad 12

a) Suspenze 500 mg 3,7 α -dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu ve 20 ml benzenu se azeotropicky vysuší odpařením na objem 10 až 15 ml. Po ochlazení na teplotu místnosti se po sobě přidá 1,1 ml dihydropyranu a 504 mg kyseliny p-toluensulfonové (azeotropicky odvodněné oddestilováním benzenového roztoku), načež se směs míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti v atmosféře dusíku. Po skončení reakce se přidá 1 kapka pyridinu, roztok se promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou do neutrální reakce, načež se vysuší a odpaří. Získá se 750 mg 3,7 α -bis-tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu ve formě oleje, který se bez dalšího čištění použije v následné reakci b).

b) Z 1,35 g lithia a 7,9 ml methyljodidu se v 75 ml bezvodého etheru připraví roztok methylithia. Přidá se 3,75 ml dichlorethylenu v 15 ml bezvodého etheru a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. K tomuto roztoku lithiumchloracetyleny se přikape 600 mg 3,7 α -bis-tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě zpětného toku. Pak se směs ochladí a rozloží nasyceným roztokem chloridu sodného za chlazení ledem. Organická fáze se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Získá se 240 mg 3,7 α -bis-tetrahydropyranyloxy-17 α -chlorethynyl-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu jako olejovitá látka je charakterizována po etherovém štěpení podle příkladu 13.

Příklad 13

Roztok 200 mg 3,7 α -bis-tetrahydropyranyloxy-17 α -chlorethynyl-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu, 500 ml kyseliny šťavelové v 10 ml methanolu. 5 ml methylenchloridu a 5 ml vody se zahřívá k varu po 1 hodinu. Pak se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Po vysušení a odpaření se získá 150 mg 17 α -chlorethynyl-1,3,5(10)-estratrien-3,-7 α ,17 β -triolu o teplotě tání 209 až 221 °C (za rozkladu).

Příklad 14

a) K roztoku 250 mg 3,7 α -dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu v 1 ml dimethylsulfoxidu se za chlazení a míchání přidá 250 mg hydridu sodíku (50% suspenze v parafinovém oleji) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti při atmosféře dusíku. Pak se přidá 0,57 ml cyklopentylbromidu a míchá se po další 1,5 hodiny při teplotě místnosti v atmosféře dusíku. Poté se reakční směs vlije do ledové vody okyselené kyselinou octovou, zfiltruje a sraženina se vyjme ethylacetátem. Po promytí do neutrální reakce, vysušení a odpaření se získá surový produkt, který se přečistí sloupcovou chromatografií. Získá se 200 mg 3-cyklopentyloxy-7 α -hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu.

b) K ethinylaci se po 1 hodinu provádí acetylen suspenzí 1,5 g terc.butylátu draselného v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. K získané kašovité hmotě se za míchání při teplotě -10 °C přikape roztok 200 mg 3-cyklopentyloxy-7 α -hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu, získanou směsí se provádí po 1 hodinu acetylen a směs se pak ještě půl hodiny míchá. K dalšímu zpracování se násada vlije do ledové vody, okyselené kyselinou octovou, extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Po vysušení, odpaření a chromatografickém přečištění se získá 110

mg 17 α -ethinyl-3-cyklopentyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17 α ,17 β -diolu o teplotě tání 126 až 128 °C.

Příklad 15

K roztoku 450 mg 3-acetoxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-7 α ,17 β -diolu ve 30 ml absolutního benzenu se při teplotě místnosti přidá 7 ml triethylaminu a za silného míchání 1,4 ml chloridu kyseliny isopropylsulfonové, načež se směs míchá po dobu 48 hodin při teplotě místnosti. Pak se násada vlije na led a extrahuje se etherem. Etherová fáze se promyje, vysuší a odpaří a surový produkt se přečistí chromatograficky s gradientovou elucí. Získá se 250 mg 17 α -ethinyl-3-acetoxy-7 α -isopropylsufonyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu, jako amorfni látka.

UV (methanol):

ϵ_{215}	= 9 800,
ϵ_{260}	= 610,
ϵ_{268}	= 785,
ϵ_{276}	= 750.

Příklad 16

K roztoku 350 mg 17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α ,17 β -triolu ve 35 ml absolutního benzenu se při teplotě místnosti přidá 5 ml triethylaminu a za silného míchání 2 ml chloridu kyseliny isopropylsulfonové. Směs se míchá po dobu 38 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije na led a extrahuje se etherem. Etherová fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Surový produkt se přečistí chromatograficky s gradientovou elucí, čímž se získá 125 mg 17 α -ethinyl-3,7 α -bis-isopropylsufonyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu jako oleje.

UV (methanol):

ϵ_{214}	= 10 450,
ϵ_{223}	= 5 500,
ϵ_{262}	= 530,
ϵ_{267}	= 731,
ϵ_{278}	= 715.

Příklad 17

a) K roztoku 350 mg 3,7 α -diacetoxy-17 α -ethinyl-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu ve 20 ml absolutního benzenu se přidá 20 mg kyseliny p-toluensulfonové a 1 ml dihydropranu.

Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, zředí se etherem, promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou do neutrální reakce a odpaří. Získá se z acetonu a hexanu 300 mg 3,7 α -diacetoxy-17 α -ethinyl-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrienu.

b) 250 mg 3,7 α -diacetoxy-17 α -ethinyl-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrienu se rozpustí v 10 ml methanolu, přidá se roztok 200 mg uhlčitanu draselného ve 2 ml vody a směs se zahřívá po dobu 1,5 hodiny k varu v atmosféře dusíku. Pak se násada vlije do ledové vody a organická látka se extrahuje etherem. Po promytí vodou, vysušení a odpaření se získá z acetonu a hexanu 180 mg 17 α -ethinyl-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α -diolu, teplota tání: 163 až 170 °C.

c) K roztoku 230 mg 17 α -ethinyl-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrien-3,7 α -diolu v 5 ml pyridinu se za chlazení ledem v atmosféře dusíku přidá 0,5 ml chloridu kyseliny methansulfonové a směs se míchá po dobu 48 hodin v atmosféře dusíku při teplotě přibližně 4 °C. Pak se násada vlije do ledové vody, vzniklá sraženina se odfiltruje a rozpustí v methylenchloridu. Po promytí vodou, vysušení a odpaření se získá 200 mg 17 α -ethinyl-3,7 α -bis-mesyloxy-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrienu, jakožto surový produkt, který se zpracuje dále bez dalšího čištění.

UV (methanol):

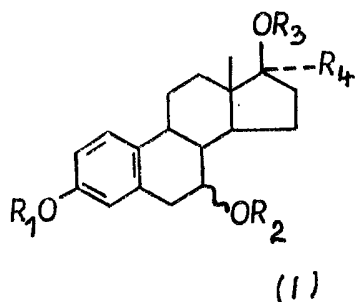
ϵ_{213}	= 10 650,
ϵ_{217}	= 10 105,
ϵ_{225}	= 5 245,
ϵ_{262}	= 565,
ϵ_{267}	= 745,
ϵ_{274}	= 740,
ϵ_{288}	= 66.

Příklad 18

K roztoku 200 mg 17 α -ethinyl-3,7 α -bis-mesyloxy-17 β -tetrahydropyranyloxy-1,3,5(10)-estratrienu v 5 ml methanolu se přidá roztok 500 mg kyseliny šťavelové ve 2 ml vody a směs se zahřívá půl hodiny k varu. Pak se násada vlije do ledové vody a organická látka se extrahuje methylenchloridem. Po promytí vodou, vysušení a odpaření se získá z methylenchloridu a hexanu 120 mg 17 α -ethinyl-3,7 α -bis-mesyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -olu, teplota tání: 133 až 143 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 7-hydroxyestradiolů obecného vzorce I,

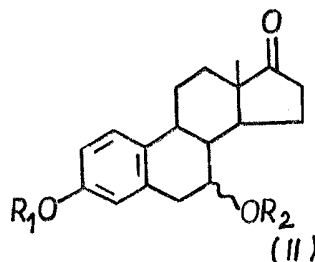


kde

skupina OR_2 je vázána v poloze α nebo β , R_1 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 15 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nebo nasycenou pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující kyslík, nebo zbytek sulfonové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 15 uhlíkovými atomy nebo nasycenou pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující kyslík, přičemž R_2 popřípadě ještě znamená zbytek sulfonové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

R_4 znamená ethinylovou nebo chlorethinylovou skupinu, vyznačující se tím, že se 7-hydroxyestron obecného vzorce II,



kde

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, za účelem zavedení zbytku R_4 shora uvedeného významu v poloze 17α ethinyluje a podle žádaného významu R_1 , R_2 a R_3 v konečném produktu vzorce I, kde R_4 znamená ethinylovou nebo chlorethinylovou skupinu, se popřípadě odštěpují etherové skupiny nebo acylové skupiny a/nebo se volné hydroxylové skupiny etherifikují nebo esterifikují.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 7-hydroxyestradiolů obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 s tou výjimkou, že žádný ze zbytků R_1 a R_2 nepředstavuje zbytek shora uvedené kyseliny sulfonové, vyznačující se tím, že se 7-hydroxyestron obecného vzorce II, ve kterém R_1 a R_2 mají v úvodní části bodu 2 uvedený význam, za účelem zavedení zbytku R_4 shora uvedeného významu v poloze 17α ethinyluje a podle žádaného významu R_1 , R_2 a R_3 v konečném produktu vzorce I, kde R_4 znamená ethinylovou nebo chlorethinylovou skupinu, se popřípadě odštěpují etherové skupiny nebo acylové skupiny a/nebo se volné hydroxylové skupiny etherifikují nebo esterifikují.