

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningssskrift nr. 123943

Int. Cl. C 07 c 167/28 kl. 12 o-25/01

Patentsøknad nr. 152.768 Inngitt 9.4.1964

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 7.2.1972

Prioritet begjært fra: 9.4.1963 Storbritannia,
nr. 14160/63

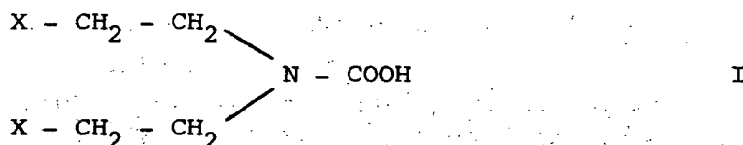
Aktiebolaget Leo,
Långvinkelsgatan 166, Hälsingborg, Sverige.

Oppfinnere: Bertil Högberg, Fäladsgatan 13, Hälsingborg,
Hans Fex, S.t. Clemensgatan 46, Hälsingborg og
Imre Könyves, Alvägen 5, Hittarp, Sverige.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Frengangsmåte for fremstilling av mono- og poly-N-bis-(β -halogenetyl)-karbaminsyreestere av estrogene, androgene og cortisoide steroidhormoner.

Nærværende oppfinnelse vedrører nye estre av estrogene, androgene og cortisoide steroidhormoner, hvilke estre oppviser en anti-tumor-aktivitet. Syrehalvdelen for disse estre er sure residier av N-bis-(β -haloetyl)-karbaminsyrer med formel:



hvor X betyr klor eller brom. De estrogene, androgene og

123943

2

cortisoide steroidhormoner som anvendes som utgangsmaterialer for fremstillingen av disse estre betegnes i det følgende for enkelthets skyld "steroider". De inneholder alle en eller flere hydroksylgrupper og kan inneholde ytterligere substituenten, slik som etergrupper, halogenatomer og alkylgrupper. En eller flere av hydroksylgruppene kan på forhånd forestres ved å innføre en acylgruppe fra en farmakologisk akseptert syre, slik som representert ved alifatiske, cykloalifatiske og aromatiske karboksylsyre, særlig en- og toverdige karboksylsyre såvel som uorganiske syrer, slik som fosforsyre, fosforsyringer og lignende flerbasiske syrer, som etterlater i det minste en hydroksylgruppe intakt.

Mere spesielt vedrører oppfinnelsen mono- og polyestre av estrogene, androgene og cortisoide steroidhormoner valgt fra gruppen bestående av estra-1,3,5-(10)-trien 17 β -ol (3-desoksy-estradiol), estra-1,3,5 (10)-trien-3,17 β -diol (17 β -estradiol), estra-1,3,5 (10)-trien-3,17 α -diol (17 α -estradiol), estra-1,3,5-(10)-trien-3,17 β -diol-16-on (16-keto-estradiol), estra-1,3,5 (10)-trien-3,16 α , 17 β -triol (estriol), 17 α -etynyl-estra-1,3,5 (10)-trien-3,17 β -diol (17 α -etynyl-17 β -estradiol), estra-1,3,5 (10)-trien-3,17 β -diol-3-metyleter (17 β -estradiol-3-metyleter), estra-1,3,5 (10)-trien-3,17 β -diol-17-metyleter (17 β -estradiol-17-metyleter), androstan-3 α , 17 β -diol, androstan-3 α -ol-17-on (androsteron), androstan-3 β -ol-17-on (epiandrosteron), 19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on (19-nortestosteron), 17 α -etynyl-19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on (noretisteron), androst-5-en-3 β -ol-17-on (dehydroepiandrosteron), pregnan-3 α -20 α -diol (pregnanediol), etiocholan-3 α -ol-17-on (eticholanolon), pregn-5-en-3 β -ol-20-on (pregnenolon), 4-klor-19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on (4-klor-19-nortestosteron), 1-metyl-androst-1-en-17 β -ol-3-on (metenolon), 17 α -metyl-androsta-1,4-dien-17 β -ol-3-on (metandrostenolon), pregn-4-en-17 α ,21-diol-3,11,20-trion (cortison), pregn-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (cortisol), pregn-4-en-11 β ,21-diol-3,20-dion (corticosteron), pregn-4-en-21-ol-3,11,20-trion (dehydrocorticosteron), pregn-4-en-21-ol-3,20-dion (desoksy-corticosteron), pregna-1,4-dien-17 α ,21-diol-3,11,20-trion (prednison), pregna-1,4-dien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (prednisolon), 6 α -metyl-pregna-1,4-dien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-

dion (6 α -metyl-prednisolon), 9 α -fluor-pregn-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (9 α -fluor-cortisol), 6 α -9 α -difluor-pregn-1,4-dien-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-dion (6 α ,9 α -difluor-prednisolon), 16 α -metyl-9 α -fluor-pregna-1,4-dien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (16 α -metyl-9 α -fluor-prednisolon), og forannevnte partielle estre av disse.

Estrene etter oppfinnelsen er anvendelige terapeutika, særlig ved behandlingen av endocrin cancer, hvor en viss hormoneffekt er ønsket. Denne hormoneffekt som er tilstede i steroidhalvdelen kan reguleres ved å innføre ved en gjenværende hydroksylgruppe i steroiddelen av de nye estre, et syrerresidum av den art som er velkjent på området for å regulere, modifisere eller forhale virkningen av steroidhormoner. Syrene som anvendes for dette formål er de samme som de farmakologisk aksepterbare organiske syrer nevnt foran, og fortrinnsvis slike med ikke mer enn 20 karbonatomer i molekylet.

De mest lovende forbindelser som inneholder estradiolkjernen er estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat, estradiol-3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat-17-fosfat, estradiol-3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat-17-propionat, estradiol-3-fosfat-17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat, estradiol-3,17-bis-[N-bis-(β -kloretyl)]-karbamat, estradiol-17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat, estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-acetat, estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17- β (p-propoksyfenyl)-propionat, estradiol-3-acetat-17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat, estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-trimetylacetat, estradiol-17-N-bis-(β -brometyl)-karbamat, estradiol-3-acetat-17-N-bis-(β -brometyl)-karbamat, estradiol-[3-N-bis-(β -kloretyl)-17-N-bis-(β -brometyl)]-dikarbamat.

Resultatet av de tre estradiolforbindelser først nevnt foran prøvet mot Ehrlich's ascites tumour er vist senere i beskrivelsen.

Et annet formål med oppfinnelsen er å fremskaffe en fremgangsmåte for fremstilling av forannevnte estre. Når det nedenfor

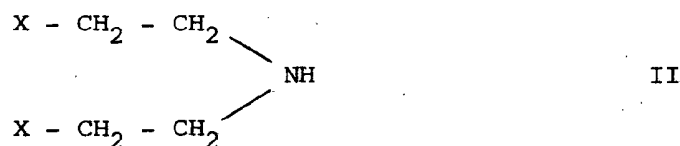
123943

4

henvises til "forestring ifølge oppfinnelsen" menes innføring av syrerresidiene av forbindelse I i steroidkjernen. Den nevnte forestring kan utføres i en eller flere stillinger i steroidkjernen etter ønske.

Ved en foretrukken utførelsesform for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes som utgangsmaterialer:

- a) et estrøgent, androgent eller cortisoid steroidmolekyl slik som definert foran med eller uten ester- eller etergrupper eller andre substituenten i kjernen, slik som halogenatomer eller alkylgrupper eller som inneholder en fri hydroksylgruppe, og
- b) et N-bis (β-halogenetyl)-amin med den generelle formel:



hvor X er klor eller brom, og et av utgangsmaterialene behandles med COY_2 , hvor Y er klor eller brom, hvorpå det resulterende haloformylderivat omsettes med det annet utgangsmateriale, og den resulterende steroide ester isoleres og/eller, hvis ønsket, forestres etterpå med en forbindelse valgt fra funksjonelle reaksjonsdyktige derivater av alifatiske, cykloalifatiske og aromatiske karboksylsyre, særlig mono- og dibasiske karboksylsyre såvel som uorganiske syrer, slik som fosforsyre, fosforsyringer, svovelsyre eller lignende uorganiske flerbasiske syrer for å innføre i det minste en ytterligere estergruppe, og den resulterende ester isoleres derpå.

I tilfelle av utgangsmaterialer med formel II er det foretrukne amin et i hvilket X betyr klor.

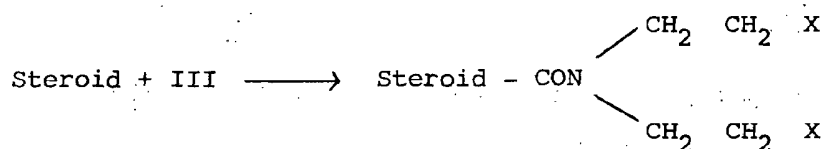
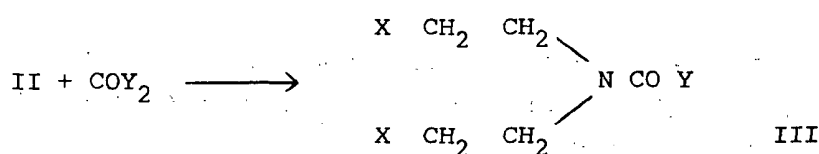
Den etterfølgende forestringsprosess for å innføre acylgruppen av en flerbasiske uorganisk syre er av spesiell interesse, fordi den vil vanligvis resultere i produkter som kan gjøres oppløse-

lige i vann for å gi vandige oppløsninger med en pH ved eller omtrent ved nøytralpunktet.

Estrene etter oppfinnelsen kan hensiktsmessig administreres etter vanlige veier som anvendes for administreringen av steroider, f.eks. i form av tabletter, kapsler eller i form av de vanlige sterile oppløsninger eller suspensjoner for injeksjon. Administrasjonsresultatene har vært meget lovende.

Som angitt foran kan forestringen ifølge nærværende oppfinnelse utføres ved å anvende som utgangsmateriale et steroid og et N-bis-(β -haloetyl)-amin med formelen II, hvor X er som foran definert. Et av utgangsmaterialene behandles med COY_2 , hvor Y betegner klor eller brom, hvorpå det resulterende haloformyl-derivat omsettes med det annet utgangsmateriale og den resulterende steroidester (IV) isoleres (se skjema I og II nedenfor), hvis ønsket etter forestringen med et funksjonelt reaksjonsdyktig derivat av en farmakologisk akseptert syre som definert foran.

Skjema I



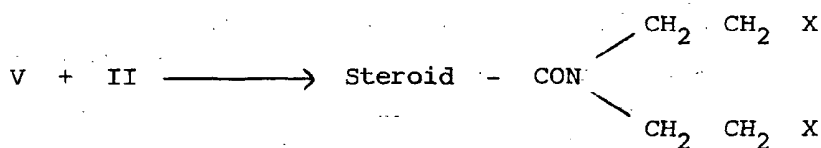
IV

123943

6

Skjema II

V



IV

Rekkefølgen for tilsetningen av reaksjonskomponentene kan influeres på rekkefølgen ved hvilken innføringen av estergruppene finner sted i forskjellige stillinger i steroidmolekylet. Således vil ved anvendelse av tilsetningsrekkefølgen vist i skjema I favorisere dannelsen av en estergruppe ved en fenolisk hydroksylgruppe (slik som 3-OH gruppen i estradiol) og ved en hydroksylgruppe i 21-stilling i steroidkjernen. Ved å reversere tilsetningsrekkefølgen slik som i skjema II favoriseres dannelsen av en estergruppe ved hydroksylgruppen i 3 α , 3 β og 17 stillingene i steroidkjernen.

Noen av klorformylforbindelsene V som oppnås som mellomprodukter er nye og deres smeltepunkter (m.p.) og optiske dreining ($[\alpha]_D$) er gitt nedenfor:

<u>Forbindelse</u>	<u>sm.p. °C</u>	<u>$[\alpha]_D$</u>
17-klorformat av estradiol-17 β	123 - 124	+ 71,2°
17-klorformat av estradiol-17 β -3-acetat	112,5 - 114	+ 64,1°
3,17-diklorformat av androstan-3 α ,17 β -diol	147 - 147,5	+ 32,6°
17-klorformat av estradiol-17 β -3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat	110 - 111,5	+ 44,8°
3-klorformat av androstan-3 α -ol-17-on	119,5 - 120,5	+ 84,3°
3-klorformat av androst-5-en-3 β -ol-17-on	126 - 127	+ 12,5°

Det er hensiktsmessig å utføre forestringen ifølge oppfinnelsen i nærvær av et syrebindende middel, og som eksempler på slike kan nevnes tertiære aminer, slik som vannfri trietylamin, pyridin, kinolin og dimetylanilin, men også et overskudd av forbindelse II kan tjene som syrebindende middel.

Det er også hensiktsmessig å utføre nærværende forestring i nærvær av et oppløsningsmiddel. Hvor de forannevnte tertiære aminer er tilstede i overskudd kan de tjene som oppløsningsmiddel, men ellers er et inert oppløsningsmiddel, slik som vannfri kloroform, benzen, toluen, xylen, tetrahydrofuran og dioksan funnet å være meget egnet. Andre inerte oppløsningsmidler, slik som høytkokende etere, er også tilfredsstillende.

Temperaturen holdes fortrinnsvis ved fra ca. -20°C opp til kokepunktet for blandingen.

Som funksjonelt reaksjonsdyktige derivater av farmakologisk aksepterbare syrer nevnt foran anvendes fortrinnsvis syreanhydridene eller syrekloridene, vanligvis i et vannfritt, syrebindende oppløsningsmiddel, slik som trietylamin, pyridin, kinolin, dimetylanilin eller lignende, ved en temperatur på fortrinnsvis fra -20°C til ca. kokepunktet for blandingen.

For å påvise estrenes terapeutiske virkning ble følgende dyreforsøk utført.

Estrene etter oppfinnelsen ble undersøkt på effektivitet for hemning av veksten av Ehrlich's ascites tumour ifølge fremgangsmåten angitt i Cancer Chemother. Rep. (1959) 42-62. Administrasjonen var i hvert tilfelle av intraperitoneal vei. Noen resultater er angitt i tabell 1.

123943

8

Tabell 1

<u>Forbindelse</u>	<u>Dose x dager mg/kg</u>	<u>Letalitet %</u>	<u>Tumorvekt behandlet/ kontroll %</u>
Estradiol-3-N-bis-(β -klor-etyl)-karbamat	5 x 155	0	42
- " -	5 x 412	0	10
Estradiol-3-N-bis-(β -klor-etyl)-karbamat-17 β -fosfat	5 x 66	0	42
- " -	5 x 135	0	10
Estradiol-3-N-bis-(β -klor-etyl)-karbamat-17 β -propi-onat	5 x 400	0	30

I tabell 2 er den estrogene effekt av estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat sammenlignet med den for estradiol-3-benzoat, idet kornifisert vaginal utstryk fra ovariektomerte mus anvendes som indeks for prolongert estrogen aktivitet. Hvert dyr ble injisert med en enkelt dose i olje. Ti dyr brukes i hver gruppe.

Tabell 2

<u>Forbindelse</u>	<u>Dose i steroid μg ekvivalent</u>	<u>Varighet i dager</u>
Estradiol-3-benzoat	8	8
- " -	24	15
- " -	72	18
Estradiol-3-N-bis-(2-kloretyl)-karbamat	8	8
- " -	24	15
- " -	72	17

I tabell 3 er den estrogene effekt av estradiol-3-N-bis(2-kloretyl)-karbamat-17-fosfat sammenlignet med den for estradiol-17-fosfat, idet uterusvekten for ovariektomerte mus anvendes som indeks for estrogen aktivitet fire dager etter en enkelt injeksjon av en vannopløsning av natriumsaltene av forbindelsene. Ti dyr ble brukt i hver gruppe.

Tabell 3

Forbindelse	Dose i μ g steroid ekvivalent	Uterusvekt i mg
Estradiol-17-fosfat	2	10
- " -	10	13
Estradiol-3-N-bis-(β -klor-etyl)-karbamat-17-fosfat	2	19
- " -	10	41

Den sterke grad av anti-tumoraktivitet for forbindelsene etter nærværende oppfinnelse og blandinger derav, slik som påvist ved prøver i lavere pattedyr, er indiserende for anvendelse hos mennesket og høyere dyr.

De følgende eksempler er ment bare som illustrasjon og er ikke å betrakte som begrensende.

EKSEMPEL 1

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

En oppløsning i tørr benzen av 82 g bis-(β -kloretyl)-amin ferskt frigjort fra sitt hydroklorid tilsettes gradvis til en oppløsning av 36 g karbonylchlorid i benzen ved en temperatur under 10°C. Blandingen omrøres mekanisk i tre timer, bunnfallet av bis-(β -kloretyl)-aminhydroklorid fjernes ved filtrering og benzenet destilleres fra på et vannbad. Residuet destilleres i vakuum og N-klorformyl-bis(β -kloretyl)-aminet oppnås som en blek gul olje med et kokepunkt på 114-116°C/1 mm Hg.

Til en oppløsning av 16,35 g estradiol i 75 ml tørt pyridin tilsettes 21,00 g av forannevnte klorformyl-bis-(β -klor-etyl)-amin under omrøring og kjøling med isvann.

123943

10

Reaksjonsblandingen får henstå ved romtemperatur i 60-70 timer under utelukkelse av fuktighet. Derpå hydrolyseres overskuddet av klorformylforbindelsen med knust is. Etylacetat tilsettes og etter rysting skilles etylacetatopløsningen og vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og fordampes i vakuum til tørrhet.

Residuet er 3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamatet av estradiol. Forbindelsen smelter ved 101-103°C etter omkrystallisasjon fra isopropyleter + heksan (1:1).

$$[\alpha]_D^{20} = + 44,8^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 2

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-acetat.

Analogt med eksempel 1 oppnås estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-acetat fra 6,28 g estradiol-17-acetat og 6,03 g N-klorformyl-bis(β -kloretyl)-amin. Denne forbindelse smelter ved 101-102°C etter omkrystallisasjon fra metanol.

$$[\alpha]_D^{20} = + 23,8^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 3

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17- β -para-propoksyfenyl)-propionat.

Analogt eksempel 1 oppnås estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17- β -(para-propoksyfenyl)-propionat fra 4,63 g estradiol-17- β -para-propoksyfenyl)-propionat og 3,08 g N-klorformyl-bis-(β -kloretyl)-amin som en olje ved romtemperatur.

$$[\alpha]_D^{20} = + 31,2^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 4

Cortison-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Analogt eksempel 1 oppnås cortison-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat fra 1,80 g cortison og 1,03 g N-klorformyl-bis-(β -kloretyl)-amin. Denne forbindelse smelter ved 172,5 - 173,5°C etter omkrystallisasjon fra metanol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 179,2^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 5

Prednison-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Analogt eksempel 1 oppnås prednison-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat fra 5,37 g prednison og 3,06 g N-klorformyl-bis-(β -kloretyl)-amin. Denne forbindelse smelter ved 180 - 181°C etter omkrystallisasjon fra metanol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 162,5^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 6

Prednisolon-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Analogt eksempel 1 oppnås prednisolon-21-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat fra 5,40 g prednisolon og 3,06 g N-klorformyl-bis-(β -kloretyl)-amin. Denne forbindelse smelter ved 179-180°C etter omkrystallisasjon fra heksan.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 109,7^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 7

Androsteron-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Til en oppløsning av 7,05 g 17-klormaursyreester av androsteron

123943

12

i 85 ml tørr kloroform tilsettes en ferskt fremstilt oppløsning av 6,25 g bis-(β -kloretyl)-amin i 80 ml tørr kloroform (fremstilt fra 7,85 g av hydrokloridet av bis-(β -kloretyl)-amin) under omrøring og avkjøling med isvann.

Reaksjonsblandingen må henstå ved romtemperatur i minst 6 timer under utelukkelse av fuktighet. Det dannede hydroklorid av bis-(β -kloretyl)-amin filtreres derpå fra, hvorpå kloroform-oppløsningen fordampes i vakuum til tørrhet.

Residuet er 3 α -N-bis-(β -kloretyl)-karbamatet av androsteron. Denne forbindelse smelter ved 109-110,5°C etter omkrystallisasjon fra heksan.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 57,4^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 8

Dehydroepiandrosteron-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Den forannevnte forbindelse oppnås analogt eksempel 7 fra 3,51 g 3 β -klormaursyreester av dehydroepiandrosteron og 3,12 g bis-(β -kloretyl)-amin (fremstilt fra 3,93 g av hydrokloridet). Forbindelsen smelter ved 129 - 130,5°C etter omkrystallisasjon fra vandig aceton.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 18,9^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 9

Estradiol-3-acetat-17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Analogt eksempel 7 oppnås 17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat av estradiol-3-acetat fra 3,76 g av 17-klormaursyreester av estradiol-3-acetat og 3,12 g bis-(β -kloretyl)-amin (fremstilt fra 3,93 g av hydrokloridet). Denne forbindelse smelter ved 98 - 99°C etter omkrystallisasjon fra heksan.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 55,8^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 10

Estradiol-17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

Til en oppløsning av 0,5 g kaliumkarbonat i 100 ml vandig metanol tilsettes 1,44 g estradiol-3-acetat-17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamat (fremstilt ifølge eksempel 9) til en blanding av 65 ml etanol og 15 ml aceton under omrøring.

Reaksjonsblandingen får henstå under omrøring ved en temperatur på ca. 20°C i 1/2 time og helles i 200 ml kald 0,1 n saltsyre. Etter en time tilsettes etylacetat og etter rysting skilles etylacetatoppløsningen og vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og fordampes i vakuum til tørrhet.

Residuet er 17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamatet av estradiol. Forbindelsen smelter ved 138-139°C etter omkrystallisasjon fra vandig metanol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = + 59,8^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 11

Androstan-3 α ,17 β -bis-[N-bis-(β -kloretyl)]-karbamat.

Denne forbindelse oppnås analogt til eksempel 7 fra 0,83 g 3 α ,17 β -bis-klormaursyreester av androstan-3 α ,17 β -diol og 1,25 g bis-(β -kloretyl)-amin (fremstilt fra 1,57 g av hydrokloridet). Forbindelsen smelter ved 87-88°C etter omkrystallisasjon fra isopropyleter.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = + 31,9^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 12

Estradiol-3,17-bis-[N-bis-(β -kloretyl)]-karbamat.

Denne forbindelse oppnås analogt eksempel 7 fra 2,01 g 17 β -klormaursyreester av estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat og 1,25 g bis-(β -kloretyl)-amin (fremstilt fra 1,57 g av hydro-

123943

14

kloridet).

Forbindelsen smelter ved 94,5-96,5°C etter omkrystallisasjon fra isopropyleter.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +44,1^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 13

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-propionat.

Til en oppløsning av 2,2 g 3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat av estradiol (fremstilt ifølge eksempel 1) i 25 ml tørt pyridin ble 6,5 g propionsyreanhydrid tilsatt under omrøring og avkjøling med isvann. Reaksjonsblandingen oppvarmes på et dampbad i 1 1/2 time under utelukkelse av fuktighet. Etter avkjøling hydrolyseres overskuddet av propionsyreanhydrid med knust is.

En blanding av like deler eter og etylacetat tilsettes og etter rysting skilles den organiske fase, vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat, hvorpå den fordampes i vakuum til tørrhet. Residuet er 3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat-17-propionat av estradiol. Denne forbindelse smelter ved 70-72°C etter omkrystallisasjon fra vandig metanol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +34,1^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 14

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-trimetylacetat.

På lignende måte som i eksempel 11 oppnås 3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat-17-trimetylacetat av estradiol fra 2,2 g 3-N-bis(β -kloretyl)-karbamat av estradiol (fremstilt ifølge eksempel 1) og 6 ml pivalinsyreklorid. Forbindelsen smelter ved 90-92°C etter omkrystallisasjon fra vandig metanol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +33,5^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 15

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat-17-fosfat.

Til en oppløsning av 2,3 ml fosforoksyklorid i 50 ml tørt pyridin tilsettes en oppløsning av 2,2 g 3-N-bis-(β -kloretyl) karbamat av estradiol under omrøring og ved en temperatur på ca. -10°C . Reaksjonsblandingen får henstå ved ca. 0°C i 1 1/2 time, hvorpå den hydrolyseres ved å helles på isvann. Hovedparten av pyridinet fordampes i vakuum, hvorpå residuet helles i 100 ml kald 3,5 n saltsyre under omrøring. Det slik oppnådde bunnfall isoleres og vaskes med 0,1 n saltsyre og vann.

Forbindelsen som består av 17-fosfåtet av estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat smelter under spaltning ved ca. 155°C . Den er oppløselig i en vandig oppløsning av alkali.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +30,0^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 16

Estradiol-3-fosfat-17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

På samme måte som i eksempel 15 oppnås estradiol-3-fosfat-17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamat fra 2,6 g 17 β -N-bis-(β -kloretyl)-karbamat av estradiol (fremstilt ifølge eksempel 10) og 2,75 ml fosforoksyklorid.

Forbindelsen smelter under spaltning ved ca. 125°C . Den er oppløselig i en vandig oppløsning av alkali.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +49,9^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ i kloroform}).$$

EKSEMPEL 17

Androsteron-3 α -N-bis-(β -brometyl)-karbamat.

Forannevnte forbindelse oppnås på samme måte som i eksempel 7 fra 1,00 g androsteron-3 α -kloroformsyreester og 1,43 g

123943

16

bis-(β -brometyl)-amin (fremstilt fra 1,94 g av hydrobromidet).

Forbindelsen smelter ved 87,5 - 89°C etter omkrystallisasjon fra isopropyleter.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 56,7^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 18

Estradiol-3-acetat-17-N-bis-(β -brometyl)-karbamat.

På samme måte som i eksempel 7 oppnås forannevnte forbindelse fra 1,25 g estradiol-3-acetat-17 β -kloroformsyreester og 1,68 g bis-(β -brometyl)-amin (oppnådd fra 2,27 g av hydrobromidet).

Forbindelsen smelter ved 95-96,5°C etter omkrystallisasjon fra heksan.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 51,7^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 19

Estradiol-17-N-bis-(β -brometyl)-karbamat.

På samme måte som i eksempel 7 oppnås forannevnte forbindelse fra 1,75 g estradiol-17 β -kloroformsyreester og 2,66 g bis-(β -brometyl)-amin (oppnådd fra 3,60 g av hydrobromidet).

Forbindelsen smelter ved 149,5 - 151,5°C etter omkrystallisasjon fra isopropyleter + heksan (1:1).

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = 66,3^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 20

19-nortestosteron-17-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat.

På samme måte som i eksempel 7 oppnås forannevnte forbindelse

fra 6,74 g 17-kloroformsyreester av 19-nortestosteron og 6,25 g av bis-(β -kloretyl)-amin, fremstilt fra 7,86 g av hydrokloridet. Denne forbindelse smelter ved 160,5 - 162°C etter omkrystallisasjon fra vandig aceton.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 67,3^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

EKSEMPEL 21

Estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-17-N-bis-(β -brometyl)-dikarbamat.

På samme måte som i eksempel 7 oppnås forannevnte forbindelse fra 2,00 g 17-kloroformsyreester av estradiol-3-N-bis-(β -kloretyl)-karbamat og 2,02 g bis-(β -brometyl)-amin (oppnådd fra 2,73 g av hydrobromidet).

Forbindelsen smelter ved 74-78°C etter omkrystallisasjon fra vandig isopropylalkohol.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = + 25,2^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i dioksan}).$$

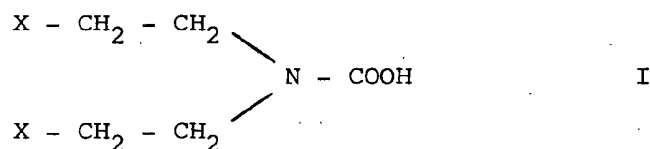
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av mono- og polyestre av de estrogene, androgene og cortisoide steroidhormoner:

estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-16-on, estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol, 17 α -etynyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-metyl-eter, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-17-metyleter, androstan-3 α , 17 β -diol, androstan-3 α -ol-17-on, androstan-3 β -ol-17-on, 19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on, 17 α -etynyl-19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on, androst-5-en-3 β -ol-17-on, pregnan-3 α ,20 α -diol, etiocholan-3 α -ol-17-on, pregn-5-en-3 β -ol-20-on, 4-klor-19-nor-androst-4-en-17 β -ol-3-on, 1-metyl-androst-1-en-17 β -ol-3-on, 17 α -metyl-androsta-1,4-dien-17 β -ol-3-on, pregn-4-en-17 α , 21-diol-3,11,20-trion, pregn-4-en-

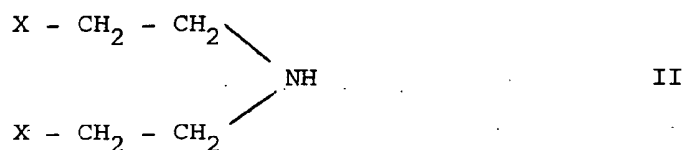
11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion, pregn-4-en-11 β , 21-diol-3, 20-dion, pregn-4-en-21-ol-3, 11, 20-trion, pregn-4-en-21-ol-3, 20-dion, pregna-1, 4-dien-17 α , 21-diol-3, 11, 20-trion, pregna-1, 4-dien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion, 6 α -metyl-pregna-1, 4-dien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion, 9 α -fluor-pregn-4-en-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion, 6 α , 9 α -difluor-pregn-1, 4-dien-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrol-3, 20-dion og 16 α -metyl-9 α -fluor-pregna-1, 4-dien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion,

med N-bis-(β -halogenetyl)-karbaminsyre med formel $\bar{e}$ n:



hvor X betyr klor og brom, k a r a k t e r i s e r t v e d at en karbonylforbindelse med formel $\bar{e}$ n COY $_2$, i hvilken Y betyr klor og brom, omsettes med en av de f $\ddot{o}$ lgende forbindelser:

- et steroidhormon som foran angitt,
- et N-bis-(β -halogenetyl)-amin med den generelle formel:



hvor X er som foran definert, og det resulterende halogenformyl-derivat omsettes derpå med den annen av nevnte forbindelser for å danne den $\ddot{o}$ nskede karbaminsyreester, hvoretter, hvis $\ddot{o}$ nsket, en tilstedeværende fri hydroksylgruppe i den resulterende karbaminsyreester forestres med en alifatisk, cykloalifatisk eller aromatisk syre med ikke mere enn 20 karbonatomer, eller en uorganisk flerbasisisk syre.

Anf $\ddot{o}$ rte publikasjoner:

Chem. Eng. News, 37, 53-71 (1959)