



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57940

Patent dodatkowy
do patentu

K1. 12 o, 25/04

Zgłoszono: 13.V.1966 (P 114 559)

Pierwszeństwo:

МКР С 07 с 169/02

Opublikowano: **6.IX.1969**

UKD

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin Wedding

Sposób wytwarzania pochodnych 1-hydroksyestradiolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1-hydroksyestradiolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru, niższe lub średnie grupy alkilowe o 1—7 atomach węgla, grupy aralkilowe, uwodornione reszty heterocykliczne zawierające tlen w pierścieniu lub reszty kwasów fizjologicznie nieaktywnych, takich jak kwas octowy, propionowy, hydroksypropionowy, β -chloropropionowy, cyklopentylpropionowy, kapronowy, enantowy, palmitynowy, trójmetylo-octowy, mono- lub dwuchlorooctowy, benzoesowy i bursztynowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższą nasyconą lub nienasyconą resztę alifatyczną.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 1-hydroksy-estron, mający grupę ketonową przy węglu w pozycji 17, ewentualnie po uprzednim zetyfikowaniu grup hydroksylowych w pozycjach 1 i 3, poddaje się reakcji ze związkami Grignarda o ogólnym wzorze $R_3C \equiv CMgX$, (w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, albo z alkinylowym związkiem metalu alkalicznego, po czym w otrzymanym 1-hydroksyestradiolu, mającym ugrupowanie 17β -hydroksy- 17α -alkinylowe, w zależności od pożądanej ostatecznej postaci podstawników R_1 i R_2 , wolne lub zetyfikowane grupy hydroksylowe poddaje się w dowolnej kolejności hydrolizie, estryfikacji lub eteryfikacji.

Z punktu widzenia zastosowania farmaceutycznego związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, szczególne znaczenie mają pochodne 1-hydroksyestradiolu zawierające reszty eterowe, korzystnie reszty metylowe, etylowe lub czterowodoropiranylowe.

W celu zalkinylowania grupy ketonowej w pozycji 17 1-hydroksyestronu, na związek ten działa się na przykład alkinem, chloroalkinem lub dwu-
10 alkinem oraz metalem alkalicznym w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, korzystnie w obecności trzyczorzędowego alkoholu lub amoniaku, ewentualnie pod zwiększonym ciśnieniem. W czasie tej reakcji, związki chloroalkinów lub dwual-
15 kinów z metalem alkalicznym wytwarza się najkorzystniej z chlorowcowanych alkenów lub chlorowcowanych alkinów, działając na nie alkaliarni. Zamiast związków alkinylowych metalu alkalicznego można również stosować halogenki alkinylomagnezowe.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami stosowanymi jako środowisko reakcji są na przykład etery, takie jak eter dwuetylowy, czterowodorofuran, dwuoksan lub węglowodory, takie jak benzen lub toluen.

Jako trzeciorzędowe alkohole stosuje się na przykład III-rzęd. alkohol butylowy lub III-rzęd. alkohol amylowy.

Ponieważ 1-hydroksyestron nie jest związkiem
30 trwałym, przeto jako produkt wyjściowy korzyst-

nie stosuje się jego pochodne, w których grupy hydroksylowe w pozycjach 1 i 3 są zetyfikowane. Jeżeli reszty eterowe wprowadza się tylko jako pośrednie grupy ochronne, wówczas eteryfikację przeprowadza się korzystnie za pomocą dwuwodoropiranu, ponieważ reszta eterowa dwuwodoropiranu daje się bardzo łatwo odszczepiać w znany sposób, po uprzednim alkinyłowaniu w pozycji 17. Wolne lub podstawione grupy hydroksylowe 1-hydroksyestradiolu można następnie przekształcać odpowiednio przez porcjinalną estryfikację i/lub eteryfikację i ewentualnie przez porcjinalne odszczepienie wprowadzonych uprzednio grup, bądź też przez transestryfikację.

Selektywne acylowanie 1-hydroksyestradiolu w pozycjach 1 i 3 przeprowadza się korzystnie za pomocą chlorku lub bezwodnika organicznego kwasu karboksylowego w obecności pirydyny, w temperaturze pokojowej.

Do eteryfikowania 1-hydroksyestradiolu w pozycjach 1 i 3 stosuje się substancje alkilujące, takie jak dwuazometan lub siarczany dwualkilu.

W celu zestyfikowania grupy 17 β -hydroksylowej w otrzymanym 1,3-dwuustrze lub 1,3-dwueterze, steryd poddaje się działaniu na przykład bezwodnika organicznego kwasu karboksylowego w obecności mocnych kwasów, takich jak kwas p-toluenosulfonowy, lub działaniu bezwodnika organicznego kwasu karboksylowego w środowisku pirydyny, w temperaturze podwyższonej. Metody te można również stosować do bezpośredniego acylowania związku trójhdroksylowego, w wyniku czego otrzymuje się trójacylan. W takim trójacylanie sterydu można przez ostrożne częściowe zmydlenie uwolnić grupy hydroksylowe w pozycjach 1 i 3.

1,3-dwuetry lub 1,3-dwuetera można przez działanie dwuwodoropirany w obecności mocnych kwasów, takich jak kwas p-toluenosulfonowy, przeprowadzić w odpowiednie etery 17-czterowodoropiranylowe.

Eteryfikację resztą alkilową grupy hydroksylowej w pozycji 17 w otrzymanych według wynalazku 1,3-dwueterach, przeprowadza się najkorzystniej halogenkami alkilowymi w ciekłym amoniaku.

Obydwie wymienione powyżej metody umożliwiają również eteryfikację wszystkich trzech grup hydroksylowych trójhdroksy związku podczas jednego stadium procesu.

W pochodnym 1,3-dwuacylo-17-czterowodoropiranylowych sterydu można przez zmydlenie alkaliczne uwolnić grupy 1- i 3-hydroksylowe.

Jeżeli jest pożądane, aby produktem końcowym był związek 1,3, 17 β -trójhdroksylowy, w którym grupa 17-OH byłaby zalkilowana lub zacylowana, wówczas jest szczególnie korzystnym zetyfikowanie 1-hydroksyestronu dwuhydropirany, wprowadzenie po alkinyłowaniu do grupy 17 β -hydroksylowej odpowiedniej reszty alkilowej lub acylowej i wreszcie selektywne oderwanie grup czterowodoropiranylowych z pozycji 1,3. Otrzymany związek 1,3-dwuhydroksylowy można następnie zestyfikować lub zetyfikować w pożądanym sposób.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku posiadają właściwości terapeutyczne. Wykazują one na przykład nadzwyczaj silne działanie estrogenne i hamujące owulację. Związki te mogą być podawane doustnie lub podskórnie.

W podanej niżej tablicy zestawiono wyniki testu hamowania owulacji oraz testu Allena i Doisy'ego, przeprowadzonych ze związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku, w porównaniu z odpowiednim działaniem związków znanych, a mianowicie 17 α -etynyloestradiolu i jego eteru 3-metylowego. Wyniki te dowodzą, że działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest znacznie silniejsze od działania wymienionych związków znanych.

Związek	Działanie estrogenne przy podawaniu doustnym (p.o.) Wartość proguwa w teście Allena i Doisy'ego	Działanie hamujące owulację przy podaniu doustnym (p.o.) WD ₅₀ = dawka przy której u 50% zwierząt nie miała miejsca owulacja
1-hydroksy-17 α -etynyloestradiol(I)	3 γ	10 γ
1,3-dwuocetan 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu (II)	1 γ	10—30 γ
1,3-dwuocetan 1-hydroksy-17 α -butadynyloestradiolu (III)	—	10—30 γ
17 α -etynyloestradiol (IV)	10 γ	100 γ
3-eter metylowy 17 α -etynyloestradiolu (V)	100 γ	100 γ

W celu przygotowania nowych pochodnych estradiolu do stosowania terapeutycznego dodaje się do nich normalnie, znane w farmacji substancje nośnikowe, substancje korygujące smak i przeobraża się je znanymi metodami na preparaty farmaceutyczne. Do stosowania doustnego wchodzi w grę zwłaszcza tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, zawiesiny i roztwory, zaś do stosowania parenteralnego w szczególności roztwory olejowe, na przykład roztwory w oleju sezamowym lub rycynowym, które zawierają dodatkowo środki rozcieńczające, na przykład benzoesan benzylu lub alkohol benzylowy. Stężenie substancji czynnej w preparacie farmaceutycznym jest oczywiście zależne od sposobu stosowania, i tak tabletki zawierają około 20 γ substancji czynnej, zaś roztwory olejowe do podawania domięśniowego zawierają około 50 γ substancji czynnej na 1 ml.

Leki zawierające związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się przy objawach chorobowych, przy których wskazane jest podawanie estrogenów ewentualnie w połączeniu z substancjami działającymi gestagennie. Przykładowo można wymienić klimakterium i choroby występujące w następstwie klimakterium, rak sutka po menopauzie; rak prostaty, zaburzenia układu krążenia, brak miesiączkowania. W połączeniu na przykład ze znanym octanem nortisteronu związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą być stosowane w celu zatrzymania funkcji jajników.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. Przygotowuje się roztwór Grignarda z 30 g wiórek magnezowych i 91,4 ml bromku etylu w 400 ml czterohydrofuranu, z którego przez 1–2-godzinne przepuszczanie acetyleny otrzymuje się bromek acetylenomagnezowy. Do otrzymanej zawiesiny wkrapla się roztwór 7 g 1-hydroksyestronu w 150 ml czterowodorofuranu, następnie miesza się przez 20 godzin w temperaturze 70°C w atmosferze argonu. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozkłada się nasyconym wodnym roztworem chlorku amonu, oddziela fazę organiczną, zaś fazę wodną ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Połączone fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego i następnie suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na żelu krzemionkowym, przy czym 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiol eluuje się mieszaniną benzenu i octanu etylu użytych w stosunku jak (97:3). Surowy produkt rozpuszcza się w octanie etylu, sączy przez warstwę węgla aktywowanego i przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i heksanu. Uzyskuje się 2 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu o temperaturze topnienia 189–191°C.

UV: $\epsilon_{207} = 38\,400$

$\epsilon_{286} = 2\,160$

b) 2 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu rozpuszcza się ochładzając roztwór w 5 ml pirydyny i 5 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 15 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie rozcieńcza się 15-krotną ilością wody z lodem. Wytrącony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny chlorku metylenu i eteru izopropylowego. Otrzymuje się 2 g 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu o temperaturze topnienia 197–199°C.

UV: $\epsilon_{207} = 18\,900$

$\epsilon_{266} = 412$

c) 2,5 g 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu rozpuszcza się w 30 ml bezwodnika octowego i podczas chłodzenia i mieszania wprowadza się stopniowo 1,9 g kwasu p-toluenosulfonowego w 18 ml bezwodnika octowego. Po pięciogodzinnym prowadzeniu reakcji wytrąca się osad wodą z lodem i wydzielony trójoctan po jednogodzinnym mieszaniu odsącza się, przemywa do odczynu obojętnego i suszy. Otrzymuje się

2,6 g trójoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

d) Mieszaninę 3 g 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu, 15 ml pirydyny i 10 ml bezwodnika octowego ogrzewa się przez 10 godzin na łaźni olejowej (temperatura łaźni 150°C) w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, dodaje się wody z lodem, miesza przez 1 godzinę a następnie odsącza osad, przemywa wodą i suszy. Uzyskuje się 2,8 g trójoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 18\,500$

$\epsilon_{266} = 410$

Przykład II. 3 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu acetyluje się jak w przykładzie Ic) lub Id) do trójoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 18\,500$

$\epsilon_{266} = 410$

Przykład III. a) Do roztworu 2 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu 2150 ml eteru wprowadza się roztwór eterowy dwuazometanu tak długo aż roztwór uzyska trwałе żółte zabarwienie pochodzące od dwuazometanu. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a suchą pozostałość stanowi 1,3-dwueter metylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

b) 1 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu rozpuszcza się w wodnym roztworze ługu potasowego zawierającym 2 równoważniki molowe KOH i chłodząc dodaje się 2 równoważniki molowe siarczanu dwumetylu. Po godzinie wydzielony dwueter metylowy ekstrahuje się eterem, fazę organiczną przemywa się wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 1,3-dwueter metylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\,200$

$\epsilon_{284} = 2\,060$

c) 1 g 1,3-dwueteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu estryfikuje się podobnie jak podano w przykładzie Ic) lub Id) do 17 β -octanu 1,3-dwueteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\,100$

$\epsilon_{284} = 2\,050$

Przykład IV. Do 100 ml ciekłego amoniaku dodaje się 0,134 g sodu w małych kawałkach w temperaturze –80°C do –60°C, w obecności śladów azotanu żelazowego. Po zniknięciu niebieskiego zabarwienia wkrapla się do niego w ciągu 10 minut roztwór 1,8 g 1,3-dwueteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 50 ml czterowodorofuranu i mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1–2 godzin. Następnie dodaje się 1 g jodku metylu w 10 ml czterowodorofuranu i miesza się przez dalsze 3 godziny. Mieszaninę przelewa się na lód, zobojętnia kwasem octowym do odczynu obojętnego i ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość stanowi 1,3-17 β -trójeter metylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\,300$

$\epsilon_{285} = 2\,040$

Przykład V. 550 mg 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu eteryfikuje się, tak jak to opisano w przykładzie IV, do trójetanu metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu, stosując 0,134 g sodu i 1 g jodku metylu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 040$

Przykład VI. 2 g 1,3,17 β -trójoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu zawiesza się w 100 ml metanolu. Do zawiesiny wprowadza się w temperaturze pokojowej, mieszając roztwór 1 g węglanu potasowego w 10 ml wody destylowanej. Po 1,5 godzinie mieszaninę reakcyjną lekko się zakwasza, dodaje się wody z lodem przy ciągłym mieszaniu i po pewnym czasie powstały osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeemywa wodą. Otrzymuje się 1,2 g 17 β -octanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{206} = 38\ 500$

$\epsilon_{284} = 2\ 150$

Przykład VII. Do 550 mg wiórek litowych w 200 ml absolutnego eteru wprowadza się 5,7 g jodku metylu w 100 ml absolutnego eteru. Po krótkim ogrzewaniu mieszaninę ochładza się do 0°C i wprowadza w ciągu 30 minut w atmosferze azotu 20 g transdwuchloroetyleny w 50 ml absolutnego eteru i miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie do otrzymanego roztworu zawierającego chlor, lit i acetylen wprowadza się w ciągu 30 minut 1,45 g 1-hydroksyestronu rozpuszczonego w 300 ml absolutnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając przez 1,5 godziny, a następnie chłodzi do -60°C. W tej temperaturze rozkłada się mieszaninę reakcyjną za pomocą 2,5 g chlorku amonowego w nasyconym wodnym roztworze. Po czym po ogrzaniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje się rozpuszczalnik. Uzyskuje się 1-hydroksy-17 α -chloroetynyloestradiol.

UV: $\epsilon_{206} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 200$

Przykład VIII. Do 300 ml ciekłego amoniaku o temperaturze -80 do -60°C zawierającego ślady azotanu żelazowego wprowadza się w małych kawałkach 13,8 g sodu. Po zniknięciu niebieskiego zabarwienia roztworu wprowadza się kroplami 1,4-dwuchlorobutyn-2. Po czym wprowadza się 5 g 1-hydroksyestronu rozpuszczonego w absolutnym czterowodorofuranie i miesza się przez dwie godziny w temperaturze -40°C. Mieszaninę reakcyjną rozkłada się wodnym nasyconym chlorkiem amonowym, amoniak odpędza się pozostawiając mieszaninę w temperaturze pokojowej, a następnie ekstrahuje się substancję chlorkiem metylenu. Ekstrakt przeemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpędza się rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1-hydroksy-17 α -butadiynyloestradiol.

UV: $\epsilon_{206} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 200$

Przykład IX. 1,2 g 17 β -octanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu eteryfikuje się tak jak opisano w przykładzie IIIa) eterowym roztworem dwuazometanu. Otrzymuje się 17 β -octan 1,3-dwu-

eteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 100$

$\epsilon_{284} = 2\ 050$

Przykład X. 1,8 g 1-hydroksy-17 α -chloroetynyloestradiolu acetyluje się jak opisano w przykładzie Ib) do 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -chloroetynyloestradiolu, który topnieje w temperaturze 225—227°C (heksan/ceton).

UV: $\epsilon_{206} = 22\ 600$

$\epsilon_{286} = 400$

Przykład XI. 1 g 1-hydroksy-17 α -butadynyloestradiolu acetyluje się tak jak opisano w przykładzie Ib) do 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -butadynyloestradiolu, który topnieje w temperaturze 184°C (heksan/aceton).

UV: $\epsilon_{206} = 19\ 200$

$\epsilon_{253} = 494$

$\epsilon_{286} = 171$

$\epsilon_{305} = 155$

$\epsilon_{264} = 449$

Przykład XII. Roztwory 1,06 g 1,3-dwuoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 70 ml benzenu oraz 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego w 20 ml benzenu, odparowuje się każdy do połowy objętości, ochładza, zlewa razem i zadaje 1 ml dwuwodoropiranu. Mieszaninę miesza się przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, a następnie wytrząsa z roztworem węglanu sodowego ochłodzonym lodem i przeemywa wodą do reakcji obojętnej. Po wysuszeniu, oddestylowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się 1,3-dwuoctan 17 β -eteru czterohidropiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu o temperaturze topnienia 134—135°C.

UV: $\epsilon_{207} = 16\ 800$

$\epsilon_{266} = 394$

Przykład XIII. a) 2 g 1-hydroksyestronu rozpuszcza się w 70 ml absolutnego benzenu. Roztwór zagęszcza się przez destylację do 50 ml. 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszcza się w 30 ml benzenu i zagęszcza się roztwór do 15 ml. Obydwa roztwory zlewa się razem po uprzednim ochłodzeniu. Mieszaninę zadaje się 4 ml świeżo przedestylowanego dwuwodoropiranu i miesza przez 2 godziny, w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem i przeemywa kolejno roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, potem suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się w ten sposób 1,3-dwuetero czterowodoropiranylowy 1-hydroksyestronu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 500$

$\epsilon_{284} = 2\ 100$

b) Przygotowuje się roztwór Grignarda z 15 g wiórek magnezowych i 45,7 ml bromku etylu w 400 ml absolutnego czterowodorofuranu i przepuszcza się przez niego acetylen przez 1—2 godzin. Do tak powstałej zawiesiny bromku etynylomagnezowego wkrapla się roztwór 5,5 g 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksyestronu w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu i miesza się całość przez 20 godzin w temperaturze 70°C i w atmosferze argonu. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się nasyconym wodnym roztwo-

rēm chlorku amonowego, oddziela się fazę organiczną a fazę wodną przemywa się kilkakrotnie eterem. Połączone fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1,3-dwueter czterowodoropiranylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 500$

$\epsilon_{284} = 2\ 100$

c) Do 1,1 g wiórek litowych w 400 ml absolutnego eteru wprowadza się kroplami 11,4 g jodku metylu w 200 ml absolutnego eteru. Po krótkim ogrzewaniu mieszaninę ochładza się do 0°C i wprowadza do niej w ciągu 30 minut w atmosferze azotu 40 g trans-dwuchloroetyleny. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Do tego roztworu związku litu z chlorem i acetylenem wprowadza się w ciągu 30 minut 4,6 g 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksy-estronu rozpuszczone w 150 ml absolutnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się przez 1,5 godziny mieszając a następnie ochładza się do -60°C. W temperaturze -60°C rozkłada się mieszaninę reakcyjną 5 g chlorku amonowego w wodnym nasyconym roztworze. Po czym po ogrzaniu do temperatury pokojowej mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakt suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1,3-dwueter czterohydopiranylowy 1-hydroksy-17 α -chloroetynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{206} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 200$

d) Do około 150 ml ciekłego amoniaku zawierającego ślady azotanu żelazowego dodaje się w temperaturze -80 do -60°C 6,9 g sodu w małych kawałkach. Po zniknięciu niebieskiego zabarwienia roztworu wkrapla się 12,3 g 1,4-dwuchlorobutynu-2, a następnie wprowadza się 4,2 g 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksyestronu w absolutnym czterofuranie i miesza się przez 2 godziny w temperaturze -40°C. Mieszaninę reakcyjną rozkłada się wodnym nasyconym roztworem chlorku amonowego, amoniak odpędza się z mieszaniną pozostawiając ją w temperaturze pokojowej, a następnie ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem amonowym a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik. Uzyskuje się 1,3-dwueter czterohydopiranylowy 1-hydroksy-17 α -butadynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{206} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 040$

$\epsilon_{297} = 5\ 370$

$\epsilon_{291} = 5\ 300$

$\epsilon_{230} = 7\ 800$

Przykład XIV. Do około 100 ml ciekłego amoniaku zawierającego śladowy dodatek azotanu żelazowego wprowadza się w temperaturze od -80 do -60°C 0,134 g sodu w małych kawałkach. Po zniknięciu niebieskiego zabarwienia wkrapla się w ciągu 10 minut 2,5 g 1,3-dwueteru czterohydopiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 50 ml absolutnego czterohydrofuranu i mieszaninę miesza się w ciągu 1 do 2 godzin. Następnie dodaje się 1 g jodku metylu w 10 ml

absolutnego czterohydrofuranu i miesza się przez dalsze 3 godziny. Następnie mieszaninę wylewa się na lód, zobojętnia kwasem octowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 1,3-dwu-(czterowodoropiranyloksy)-17 β -metoksy-1-hydroksy-17 α -etynyloestradiol.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 300$

$\epsilon_{285} = 2\ 040$

Przykład XV. 1 g 1,3-dwu(czterowodoropiranyloksy)-17 β -metoksy-1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu ogrzewa się z 1 g, kwasu szczawiowego i 1 ml wody w 50 ml etanolu przez 45 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę ochładza się, dodaje wody z lodem i odsąca się osad, który przemywa się i suszy. Otrzymuje się 17 β -eter metylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 38\ 500$

$\epsilon_{286} = 2\ 160$

Przykład XVI. 1 g 17 β -eteru metylowego i 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu rozpuszcza się chłodząc w 5 ml pirydyny i 5 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 15 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje się 10-krotną ilość wody z lodem. Wytrącony osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 1,3-dwuocan 17 β -eteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 18\ 800$

$\epsilon_{266} = 410$

Przykład XVII. Do roztworu 1,5 g 17 β -eteru metylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 150 ml eteru dodaje się eterowy roztwór dwuazometanu tak długo aż żółte zabarwienie dwuazometanu będzie się utrzymywać trwale. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 1,3,17 β -trójeter metylowy 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 200$

$\epsilon_{285} = 2\ 050$

Przykład XVIII. Mieszaninę 3 g 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu, 15 ml pirydyny i 10 ml bezwodnika octowego ogrzewa się przez 10 godzin w atmosferze azotu na łaźni olejowej (temperatura łaźni 150°C). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wprowadza się wodę z lodem, miesza przez 1 godzinę a następnie odsąca osad, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 17 β -ocan 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{205} = 38\ 400$

$\epsilon_{284} = 2\ 100$

Przykład XIX. 1,5 g 17 β -ocanu 1,3-dwueteru czterohydopiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu hydrolizuje się tak jak to opisano w przykładzie XV do 17 β -ocanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 38\ 500$

$\epsilon_{286} = 2\ 150$

Przykład XX. 2 g 17 β -ocanu 1-hydroksy-

-17 α -etynyloestradiolu acetyluje się tak jak opisano w przykładzie XVI do 1,3,17 β -trójoctanu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{207} = 18\,700$

$\epsilon_{266} = 420$

Przykład XXI. 1,5 g 1,3-dwueteru czterohydopiranylowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu hydrolizuje się tak jak to opisano w przykładzie XV do 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i heksanu substancja topi się w temperaturze 189–191°C.

UV: $\epsilon_{207} = 38\,400$

$\epsilon_{286} = 2\,160$

Przykład XXII. Przygotowuje się roztwór Grignarda z 3,65 g wiórek magnezowych i 16,3 g bromku etylu w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu i wprowadza się do niego kroplami 8 g propinu rozpuszczonego w 60 ml czterowodorofuranu. Temperaturę utrzymuje się przy tym na poziomie –60°C. Z chwilą gdy przestanie wydzielać się gaz wprowadza się 6,8 g 1,3-dwueteru czterowodoropiranylowego 1-hydroksy-estronu rozpuszczonego w 100 ml czterowodorofuranu i ogrzewa przez 20 godzin w temperaturze 70° w atmosferze azotu i bez dostępu wilgoci. Dalszą obróbkę przeprowadza się tak jak opisano w przykładzie XIIIb). Uzyskuje się w ten sposób 1,3-dwueter czterohydopiranylowy 1-hydroksy-17 α -propinyloestradiolu.

UV: $\epsilon_{204} = 38\,300$

$\epsilon_{285} = 2\,105$

Przykład XXIII. Do roztworu 3,1 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 25 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 6,4 ml chlorku kwasu palmitynowego i miesza w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej, w ciągu 48 godzin, po czym do mieszaniny dodaje się wody i odsąca powstały osad. Osad ten rozpuszcza się w eterze, przemywa wodą do uzyskania odczynu obojętnego, suszy i odparowuje do sucha. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym, otrzymując 3,95 g 1,3-dwupalmitynianu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w postaci żółtawego oleju.

Przykład XXIV. Do roztworu 1,25 g 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 10 ml pirydyny dodaje się w atmosferze azotu 3,8 ml bezwodnika kwasu enantowego i miesza w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie, mieszając w temperaturze 45°C wkrapla się w ciągu 2 godzin 5 ml wody i miesza w tej temperaturze w ciągu dalszych 3 godzin, po czym roztwór ekstrahuje się eterem wysiąg eterowy chłodzi wodą

z lodem, przemywa kolejno 2n roztworem kwasu siarkowego, wodą, 5% roztworem węgla sodowego i ponownie wodą do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym, otrzymując 1,9 g estru 1,3-dwuenantowego 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład XXV. Do roztworu 500 mg 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w 10 ml bezwodnego benzenu i 2 ml pirydyny dodaje się powoli 1 ml chlorku kwasu cyklopentylopropionowego, a następnie 5 ml dwuoksanu i miesza w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej, w ciągu 24 godzin. Następnie dodaje się 1 ml metanolu, miesza w ciągu 3 godzin i wlewa mieszaninę do wody z lodem. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, przemywa fazę organiczną wodą do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Po oczyszczeniu pozostałości metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym otrzymuje się 450 mg 1,3-dwucyklopentylopropionianu 1-hydroksy-17 α -etynyloestradiolu w postaci żółtawego oleju.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 1-hydroksyestradiolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru, niższe lub średnie grupy alkilowe o 1–7 atomach węgla, grupy aralkilowe, uwodornione reszty heterocykliczne zawierające tlen w pierścieniu lub reszty kwasów fizjologicznie nieaktywnych, takich jak kwas octowy, propionowy, hydroksypropionowy, β -chloropropionowy, cyklopentylopropionowy, kapronowy, enantowy, palmitynowy, trójmetylooctowy, mono- lub dwuchlorooctowy, benzoesowy i bursztynowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższą nasyconą lub nienasyconą resztę alifatyczną, **znamienny tym**, że 1-hydroksyestron, mający grupę ketonową przy węglu w pozycji 17, ewentualnie po uprzednim zetyfikowaniu grup hydroksylowych w pozycjach 1,3, poddaje się reakcji ze związkiem Grignarda o ogólnym wzorze $R_3C \equiv CMgX$, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, albo z alkinylowym związkiem metalu alkalicznego, po czym w otrzymanym 1-hydroksyestradiolu, mającym ugrupowanie 17 β -hydroksy-17 α -alkinylowe, w zależności od pożądanej ostatecznej postaci podstawników R_1 i R_2 , wolne lub zetyfikowane grupy hydroksylowe poddaje się w dowolnej kolejności hydrolizie, estyfikacji lub eteryfikacji.

