

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92573

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.07.74 (P. 181584)

Pierwszeństwo: 13.07.73 dla zastrz. nr 1–3
31.05.74 dla zastrz. nr 4–6
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.75

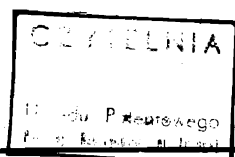
Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

MKP

C07c 169/02

Int. Cl².

C07J 1/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu : Schering A.G.,
Bergkamen (Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów. Związki te przedstawione wzorem ogólnym 1, w którym grupy alkilidenodwuoksy mogą być w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β -, R¹ oznacza atom wodoru, resztę acylową, alkilową, cykloalkilową lub nasyconą heterocykliczną resztę zawierającą atom tlenu, R² oznacza niższą grupę alkilową, R³, R⁴ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, resztę aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, wykazując korzystne działanie farmakologiczne.

Jako reszty acylowe stosuje się reszty kwasów fizjologicznie przyswajalnych. Korzystnymi kwasami są organiczne kwasy karboksylowe i kwasy sulfonowe o ilości atomów węgla 1–15, należące do szeregu alifatycznego, cykloalifatycznego, aromatycznego, aromatyczno-alifatycznego lub heterocyklicznego. Te kwasy mogą być również nasycone i/lub wielozasadowe i/lub podstawione w zwykły sposób. Jako przykłady podstawników można wymienić grupy alkilową, hydroksylową, alkoksylową, grupę keto lub grupy aminowe albo atomy chlorowca.

Na przykład stosuje się następujące kwasy: kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izomasłowy, kwas walerianowy, kwas izowalerianowy, kwas kapronowy, kwas onantowy, kwas kaprylowy, kwas pelargonowy, kwas kaprynowy, kwas dekanokarboksylowy, kwas laurynowy, kwas dodekanokarboksylowy, kwas mirystynowy, kwas tetradekanokarboksylowy, kwas trójmetylooctowy, kwas dwuetylooctowy, kwas III-rzęd.-butylooctowy, kwas cyklopentylooctowy, kwas cykloheksylooctowy, kwas cykloheksanokarboksylowy, kwas fenylooctowy, kwas fenoksyoctowy, kwas jedno-, dwu i trójchlorowcowy, kwas aminooctowy, kwas dwuetyloaminooctowy, kwas piperydynooctowy, kwas morfolinoctowy, kwas mlekowy, kwas bursztynowy, kwas adypinowy, kwas benzoesowy, kwas nikotynowy, kwas izonikotynowy, kwas furano-karboksylowy-2.

Jako kwasy sulfonowe stosuje się na przykład kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -chloroetanosulfonowy, kwas butanosulfonowy, kwas cyklopentanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas p-chlorobenzenosulfonowy, kwas N,N-dwumetyloaminosulfonowy, kwas N,N-dwuetyloaminosulfonowy, kwas N,N-bis-/ β -chloroetylo-/aminosulfonowy, kwas N,N-dwuzobutyloaminosulfonowy, kwas

N,N-dwubutyloamino-sulfonowy, kwas pirolidynosulfonowy, kwas piperidynosulfonowy, kwas piperazynosulfonowy, kwas N-metylopiperazynosulfonowy i kwas morfolinosulfonowy.

Resztami alkilowymi R^1 mogą być korzystnie niższe reszty alkilowe o ilości atomów węgla 1–5, podstawione w zwykły sposób lub rozgałęzione. Przykładowo podstawnikami mogą być atomy chlorowca lub grupy niższe alkoksylowe. Szczególnie są korzystne grupy metylowe lub etylowe.

Grupami cykloalkilowymi są na przykład grupy o ilości atomów węgla 3–8, z których korzystna jest grupa cyklopentylowa.

Nasyconymi resztami heterocyklicznymi zawierającymi atom tlenu są reszty, które wywodzą się z heterocykli z co najmniej jednym atomem tlenu w pierścieniu i są maksymalnie uwodornione w pierścieniu zawierającym atom tlenu, takie jak reszta tetrahydrofurylowa i reszta tetrahydropiranylowa, a zwłaszcza reszta tetrahydropiranylowa.

Podstawnikami R^2 są niższe grupy alkilowe, zwłaszcza grupa metylowa, etylowa, propylowa i grupa butylowa. Korzystnymi resztami są grupy metylowa lub etylowa.

Podstawnikami R^3 lub R^4 są niższe grupy alkilowe o ilości atomów węgla 1–5, jak na przykład grupa metylowa, etylowa, propylowa i butylowa. Korzystnymi resztami są grupy metylowa lub etylowa.

Grupami aryloalkilowymi są przeważnie grupy o ilości atomów węgla 7–10, jak na przykład reszta fenylo-wa, butylowa, fenyloetylowa i benzylowa, korzystnie reszta benzylowa.

Atomy chlorowca i niższe reszty alkilowe jak też grupy hydroksylowa, alkoksylowa, nitrowa są również podstawnikami w reszcie fenylowej.

Związki według wynalazku wykazują korzystne zdysocjowane działanie farmakologiczne. Na podstawie silnego działania na pochwę i słabego działania na macicę nadają się one korzystnie do leczenia kobiet w okresie przekwitania. I tak mogą one służyć do leczenia zjawisk braku estrogenów, w których należy unikać centralnie sterowanego działania na macicę, działanie na pochwę jest jednakże pożądane. Dadzą się one w dalszym ciągu użyć również jako produkty pośrednie do wytwarzania cennych farmakologicznych steroidów.

Korzystną dysocjację estrogenną można wykonać na przykład w próbie sprawdzającej kwas sialinowy na myszy. I tak związki według wynalazku, jak pokazano na tablicy I na przykładzie znanych estrogenów 17 α -etylo-estratrieno-1,3,5/10/-diolu-3,17 β /1/ i estratrieno-1,3,5/10/-diolu-3,17 β /6/ w porównaniu ze związkami nowymi 1,3,16 α -trójacetoksy-8 α - estratrien-1,3,5/10/-onem-17/7/, 1,3-dwuacetoksy- 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienem-1,3,5/10/8/ i 1,3,16 α - trójacetoksy-17 α -etynylo -8 α -estratrien-1,3,5/10/ -olem-17 β /9/ posiadają iloraz dysocjacyjny, który daleko przewyższa iloraz związków standartowych.

Tablica I

Nr	Nazwa	Wartość progowa (mg)		Iloraz dysocjacji	
		podskórnie	doustnie	podskórnie	doustnie
1	17 α -etynylo-estratrieno-1,3,5/10/-diol-3,17 β	0,0003	0,01	0,4	0,8
6	estratrieno-1,3,5/10/-diol-3,17 β	0,0005	0,05–0,1	1,0	1,0
7	1,3,16 α -trójacetoksy-8 α -estratrien-1,3,5/10/-on-17	–	–	4,0	–
8	1,3-dwuacetoksy-16 β -17 β -izopropylideno-dwuoksy-8 α -estratrien-1,3,5/10/-ol	0,3	–	–	2,1
9	1,3,16 α -trójacetoksy-17 α -etynylo-8 α -estratrien-1,3,5/10/-ol-17 β	0,01	–	1,9	–

Próbie sprawdzającą kwas sialinowy wykonuje się w następujący sposób. Myszy wycina się jajniki. Od 10 dnia po kastracji otrzymują zwierzęta raz dziennie w ciągu 3 dni badaną substancję. W czwartym dniu zwierzęta się zabija. Pochwę i macicę wypreparowuje się natychmiast i do hydrolizy odważa się w próbowce. Oznaczenie kwasu sialinowego przebiega według Svemerholma /Biochem. Biophys. Acta 24/1957/604/. Oznacza się przyrost ciężaru organu pochwy i macicy jak też ubytek zawartości kwasu sialinowego, z których uzyskuje się względną siłę działania badanej substancji w porównaniu do substancji standartowej estradiolu (7).

Względne działania wstawia się do stosunku i dają one stopień dysocjacji Q. Dla związku standartowego estradiolu $Q = 1$. Związki o $Q > 1$ są względnie działające na pochwę, o $Q < 1$ są względnie działające na macicę.

Wartość progową uzyskano w zwykłej próbie sprawdzającej na szczurach według Allen-Doisy.

Dozowanie środków leczniczych zawierających związki wytworzone sposobem według wynalazku może zmieniać się w zależności od postaci stosowania i każdorazowo wybranego związku. Ponadto może się ono zmieniać w zależności od każdorazowo lezonego. Na ogół związki według wynalazku stosuje się w stężeniu, które może powodować skuteczne efekty, bez wywoływania jakichkolwiek niekorzystnych lub szkodliwych działań ubocznych, i tak stosuje się je na przykład w wysokości dawki, która mieści się od około 0,02 mg do około 20 mg, chociaż można ewentualnie wysokość dawki stosować większą niż 20 mg, na przykład aż do 50 mg. Jednakże stosuje się przeważnie wielkość dawki w zakresie od około 0,03 mg do 5 mb.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się w ten sposób, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe mogą być w położeniu 16 α , 17 α lub 16 β , 17 β a R^1 oznacza atom wodoru, resztę acylową, alkilową, cykloalkilową lub nasyconą resztę heterocykliczną zawierającą atom tlenu, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, poddaje się kondensacji znanym ogólnie sposobem ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, resztę niższą alkilową, resztę aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenylową, w obecności silnego kwasu.

Podczas kondensacji diolu-16,17 ze stosowanym według wynalazku związkiem karbonylowym, który służy na ogół zarówno jako środek kondensacyjny jak też jako rozpuszczalnik, co jednakże nie powinno wykluczać, że reakcję można wykonać również w obecności obojętnego rozpuszczalnika, rozcieńczalnika zwłaszcza rozpuszczalnika jak na przykład dioksanu, tetrahydrofuranu, 2-metoksyetyloeteru (glimu) lub bis/2-metoksyetylo/eteru (dwuglimu). Związkami karbonylowymi stosowanymi w sposobie według wynalazku są zwłaszcza: formaldehyd, acetaldehyd, aceton, keton metylo-etylowy, keton metylowobutyłowy, keton etylowobutyłowy, acetofenon, benzofenon, keton metylowobenzylowy, benzaldehid, p-fluoroacetofenon, p-chloroacetofenon, p-hydroksyacetofenon i podobne. Jako katalizator żądanej kondensacji służą silne kwasy, zwłaszcza kwasy Lewisa. Na przykład można wymienić stężony kwas chlorowodorowy, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas nadchlorowy, borotrójfluoropochodną eteru i podobne. Na ogół wystarczy już kilka kropel takiego działającego katalitycznie kwasu, aby reakcja przebiegała w żądany sposób. Kondensacja przebiega wówczas na ogół w bardzo łagodnych warunkach reakcyjnych. Z reguły temperatura pokojowa lub lekko podwyższona temperatura reakcji i czas reakcji równy około 1-8 godzin są wystarczające.

Następującą ewentualnie estryfikację lub eteryfikację prowadzi się według ogólnie znanych metod. Acylowanie w położeniu 1- i 3- przebiega korzystnie za pomocą układu pirydyna/bezwodnik kwasowy ewentualnie pirydyna/chlorek kwasowy w temperaturze pokojowej. Do zetyfikowania w położeniu 1- i 3- stosuje się związki alkilujące, korzystnie dwuazometan, siarczan dwualkilowy, lub inne jak na przykład halogenki cykloalkilowe i dwuhydripiran. Estryfikację można prowadzić też w ten sposób, że działa się na steroid na przykład bezwodnikiem kwasowym w obecności silnych kwasów, jak kwas p-toluenosulfonowy, HClO_4 lub pirydyna/bezwodnik kwasowy ewentualnie w podwyższonej temperaturze.

Przykład I. 1,2 g 8 α -estratrieno-1,3,5/10/-tetrolu-1,3,16 α , 17 α rozpuszcza się w 50 ml acetonu, roztwór zadaje się 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Potem zadaje się 2 ml pirydyny, rozcieńcza octanem etylu i przemywa do odczynu obojętnego nasyconym roztworem chlorku sodu. Po suszeniu i zatężeniu otrzymuje się 1,1 g 16 α , 17 α -izopropylidendioksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3.

Przykład II. 300 mg 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, zadaje 10 ml bezwodnika kwasu octowego i odstawia w temperaturze pokojowej na przeciąg 16 godzin. Wprowadza się do wody z lodem, wytrząsa z eterem, fazę eterową przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu metodą chromatografii warstwowej na żelu krzemionkowym otrzymuje się 200 mg 1,3-dwuacetoksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład III. Roztwór 0,9 g 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 i 0,83 ml siarczanu dwumetylu w 5 ml acetonu cz.d.a. wkrapla się powoli do wrzącej zawiesiny 2,9 g węglanu potasu w 10 ml acetonu. Po 4 godzinach ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną wprowadza się do wody z lodem i poddaje ekstrakcji eterem. Fazę organiczną przemywa się, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym otrzymuje się 1,3-dwumetoksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrien-1,3,5/10/.

Przykład IV. 0,6 g 8 α -estratrieno-1,3,5/10/-tetrolu 1,8 16 α , 17 α rozpuszcza się w 10 ml acetofenonu cz.d.a., zadaje 0,1 ml 70% kwasu nadoctowego i miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Po dodaniu 0,5 ml pirydyny rozcieńcza się z eterem i przemywa do odczynu obojętnego. Po odparowaniu usuwa się acetofenon przez destylację z parą wodną, pozostałość ponownie pochłania się w eterze; roztwór eterowy suszy się i zatęża. Po oczyszczeniu metodą chromatografii warstwowej na żelu krzemionkowym otrzymuje się 16 α , 17 α -1'-metylo-1'-fenylo-metylenodwuoksy/-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diol-1,3.

Przykład V. 200 mg 16 α , 17 α -1'-metylo-1'-fenylo-metylenodwuoksy/-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 w pirydynie poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego podobnie do przykładu II otrzymując 120 mg 16 α , 17 α -1'-metylo-1'-fenylo-metylenodwuoksy/-1,3- dwuacetoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład VI. 350 mg 16 α , 17 α -1'-metylo-1'-fenylo-metylenodwuoksy/-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 poddaje się reakcji z siarczanem dwumetylu w obecności węgla potasu podobnie do przykładu III otrzymując 200 mg 1,3-dwumetoksy-16 α , 17 α -1'-metylo-1'-fenylo-metylenodwuoksy/-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład VII. 0,8 g 8 α -estratrieno-1,3,5/10/- tetrolu-1,3,16 β , 17 β rozpuszcza się w 40 ml acetonu i poddaje reakcji podobnie do przykładu I otrzymując acetonid. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymuje się 0,6 g 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3.

Przykład VIII. 0,5 g 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 acetyluje się bezwodnikiem kwasu octowego w pirydynie podobnie do przykładu II. Otrzymuje się 375 mg 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-1,3- dwuacetoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład IX. 0,4 g 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 poddaje się reakcji z siarczanem dwumetylu i węglanem potasu w acetonie podobnie do przykładu III. Otrzymuje się 0,2 g 1,3-dwumetoksy-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład X. Do roztworu 900 mg 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 w 45 ml absolutnego benzenu dodaje się 1,35 ml destylowanego dwuhydropiranu i 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Roztwór miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, potem przemywa się roztworem kwaśnego węgla sodu i wodą do odczynu obojętnego, suszy i zatęża. Otrzymuje się 850 mg 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-1,3-bis-tetrahydropiranyloksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład XI. 0,5 g 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 rozpuszcza się w 5 ml pirydyny i ogrzewa z 5 ml bezwodnika kwasu enantowego w ciągu 2 godzin w temperaturze 50°C. Potem dodaje się z mieszaniem i chłodzeniem 25 ml wody. Po 1 godzinie mieszania pochłania się w eterze. Fazę organiczną płucze się po kolei rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem Na₂CO₃ i wodą, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym otrzymuje się 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-1,3-bis-heptanoiloksy/-8 α -estratrienu-1,3,5/10/ jako olej.

Przykład XII. 400 mg 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 rozpuszcza się w 6 ml pirydyny, zadaje 4 ml bezwodnika kwasu walerianowego i w atmosferze N₂ ogrzewa się z mieszaniem w ciągu 8 godzin w temperaturze 160°C. Schładza się, wkrapla się wodę (25 ml) z chłodzeniem i miesza w ciągu 1 godziny aby rozłożyć bezwodnik. Potem pochłania się oleisty produkt w eterze, roztwór przemywa się po kolei rozcieńczonym kwasem siarkowym, wodą, roztworem Na₂CO₃ i wodą, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-1,3-bis-waleryloksy/-8 α -estratrienu-1,3,5/10/ jako olej.

Przykład XIII. 240 mg 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 ogrzewa się do wrzenia w 10 ml etanolu w atmosferze N₂ z 1,0 ml bromku cyklopentylu i 1 g węglanu potasu w ciągu 5 godzin. Po wytrąceniu w wodzie z lodem pochłania się w eterze, fazę organiczną przemywa się, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym otrzymuje się 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-1,3-bis-cyklopentylloksy/-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład XIV. Wytworzenie 1,3-bis-metylosulfonyloksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/. Roztwór 500 g 16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 w 3 ml pirydyny zadaje się w temperaturze 0°C 1 ml chlorku kwasu metanosulfonowego i miesza w ciągu 3 dni w temperaturze 0–10°C. Potem przenosi się do wody z lodem (zakwaszonej HCl), odsącza i rozpuszcza pozostałość w chlorku metylenu. Po oczyszczeniu metodą chromatografii na SiO₂ otrzymuje się 350 mg 1,3-bis-metylosulfonyloksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/. Podobnie wytwarza się: 1,3-bis-metylosulfonyloksy-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/ wychodząc z 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3.

Przykład XV. Otrzymywanie 1,3-bis-dwuetyloaminosulfonyloksy-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/. Roztwór 300 mg 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrieno-1,3,5/10/-diolu-1,3 w 7 ml dwumetylosulfotlenku (DMSO) zadaje się 300 mg NaH (50 procentowa zawiesina w oleju parafino-

wym) i miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Dodaje się potem roztwór 1,2 g sulfonylochlorku dwuetyloaminy w 2 ml DMSO i odstawia na przeciąg 25 godzin w temperaturze pokojowej z mieszaniem w atmosferze azotu. Przenosi się do wody z lodem, zobojętnia kwasem octowym i poddaje ekstrakcji eterem. Fazę eterową przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy i zatęża. Po oczyszczeniu chromatograficznym pozostałości na SiO_2 otrzymuje się 190 mg 1,3-bis-/dwuetyloamino-sulfonyloksy/-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Przykład XVI. Wytworzenie 1,3-bis-/pirolidyno-sulfonyloksy/-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Podobnie do przykładu II otrzymuje się z 16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/-diolu-1,3 przez reakcję z sulfonylochlorkiem pirolidyny 1,3-bis-/pirolidyno-sulfonyloksy/-16 β , 17 β -izopropylidenodwuoksy-8 α -estratrienu-1,3,5/10/.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza atom wodoru, resztę acylową, alkilową, cykloalkilową lub nasyconą resztę heterocykliczną zawierającą atom tlenu, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , a R^1 i R^2 mają znaczenie podane wyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie podane wyżej.

2. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza atom wodoru, resztę acylową, alkilową, cykloalkilową lub nasyconą resztę heterocykliczną zawierającą atom tlenu, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α lub 16 β , 17 β , a R^1 i R^2 mają znaczenie podane powyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie podane wyżej i wolne grupy hydroksylowe eteryfikuje się.

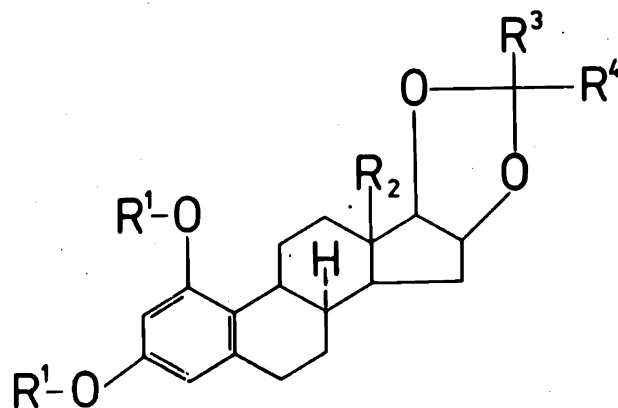
3. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza atom wodoru, resztę acylową, alkilową, cykloalkilową lub nasyconą resztę heterocykliczną zawierającą atom tlenu, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , a R^1 i R^2 mają znaczenie podane wyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie podane wyżej i wolne grupy hydroksylowe estryfikuje się.

4. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza resztę kwasu sulfonowego, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β a R^1 oznacza atom wodoru i R^2 ma znaczenie podane wyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie podane wyżej i następnie sulfonowaniu.

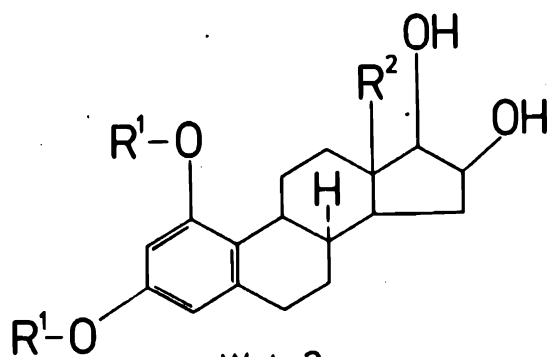
5. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza resztę kwasu sulfonowego, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy karboksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , a R^1 oznacza atom wodoru i R^2 ma znaczenie podane wyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie podane wyżej i następnie sulfonowaniu, a wolne grupy hydroksylowe eteryfikuje się.

6. Sposób wytwarzania nowych 16,17-alkilenodwuoksy-8 α -estratrienów o wzorze ogólnym 1, w którym grupy alkilenodwuoksy znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , R^1 oznacza resztę kwasu sulfonowego, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą resztę

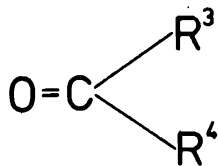
alkilową, aryloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę fenylową, z n a m i e n n y t y m, że 16,17-dwuhydroksy-8 α -estratrien o wzorze ogólnym 2, w którym grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu 16 α , 17 α - lub 16 β , 17 β , a R¹ oznacza atom wodoru i R² ma znaczenie podane wyżej, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym o wzorze 3, w którym R³ i R⁴ mają znaczenie podane wyżej, następnie sulfonowaniu, a wolne grupy hydroksylowe estryfikuje się.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3