

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

## B

(11)

# 192654

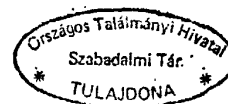
Bejelentés napja: (22) 1984.12.21. (21) (4804/84)

Elsőbbsége: (33) US: (32) 1983.12.22.  
(31) (564, 595)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.10.28.

Megjelent: (45) 1988.10.05.

Nemzetközi  
osztályozás:  
(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 J 1/00



Feltalálók: (72)  
Ward John Stanley,  
Jones Charles David,  
Indianapolis, Indiana, US

Szabadalmas: (73)  
Eli Lilly and Company,  
Indianapolis, Indiana, US

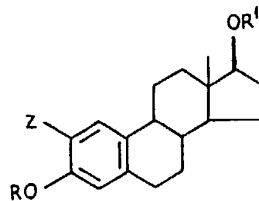
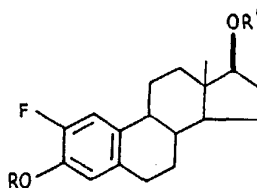
## (54) ELJÁRÁS 2-FLUOR-17 $\beta$ -ÖSZTRADIOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### 1 (57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a gyógyászatban alkalmazható (1) általános képletű 2-fluor- $\beta$ -ösztadiol-származékok előállítására, e képletben

R és R<sup>1</sup> jelentése rövidszénláncú alkanoil-csoport vagy hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárás lényege, hogy acetyl-hipofluorittal reagáltatnak valamely (2) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése CF<sub>3</sub>COOHg-csoport, és R és R<sup>1</sup> jelentése a fenti, majd kívánt esetben a termékben levő alkanoil-csoportot lehasítják.



192654

A találmány 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol-származékok előállítására alkalmas új eljárásra vonatkozik.

Liehr a *Molecular Pharmacology*, 23, 278 (1983) irodalmi helyen leírta azt a tényt, hogy a 17 $\beta$ -ösztradiollal szemben a 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol nem okoz veseszűrősejtrákot szíriai him hörcsögöknél egyenlő hatású ösztrogén-adagok esetén.

Ennek eredményeként újult érdeklődés támadt a 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol iránt, amelyet először Utne és társai írtak le a *J. Org. Chem.* [33, 2469 (1968)] folyóiratban. Az Utne-féle eljárás szerint az ösztroint a 2-es és a 4-es helyzetben nitrálták, utána elválasztották a két izomert, majd a 2-nitro-ösztron 3-fenolos hidroxycsoportját éterré alakították, a nitrocsoportot aminná redukálták, a kapott amint diazotálták és egyben a fluorborátsót képezték, utána a sót elbontották és így 2-fluor-ösztron-3-metil-étert kaptak. A 17 oxo-csoportot nátrium-bórhidriddel redukálták, ezt követően pedig az étert demetilizték. A módszer sok lépést foglal magában, a kezdeti nitrálás izomerelegyet eredményez és a hozamok nem olyan kedvezőek, mint amilyenek valamely ipari eljárásnál kívánatosak lennének.

Neemen és társai, [*J. Chem. Soc. (Perkin Tansactioist 1)*, 1972, 2300] eltérő módon állítottak elő 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiolt. Az egyik módszerrel 10 $\beta$ -hidroxil-ösztr-4-én-3,17-diont használtak kiindulási anyagként. Ezt a vegyületet epoxidálták, így 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -epoxiszármazékot állítottak elő, az epoxidegyületet gázalakú hidrogénfluoriddal fluorozták és így 2-fluor-10 $\beta$ -hidroxil-ösztr-4-én-3,17-diont kaptak. Ezt a vegyületet tionilkloriddal dehidratálták, így 2-fluor-ösztronhoz jutottak, amelyet nátrium-bórhidriddel redukáltak és 2-fluor-3,17 $\beta$ -ösztradiolt kaptak.

Az ós kiindulási anyag a Neeman-szintézishez, a 19-nortesztozteron, nem könnyen hozzáférhető anyag. A szerzők hivatkoznak a 4-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol korábbi specifikus szintézisére is, amelyet Palmer és társai [*Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 16, 14-16 (1979)] és Eakins és társai [*International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 30, 695 (1975)] is előállították. Ez utóbbi szerzők 4-fluor-ösztront, 2,4-dijód-ösztradiolt és 2-jód-ösztradiolt is előállították. A 2-jód-17 $\beta$ -ösztradiolt 17 $\beta$ -ösztradiolból és nátrium-jodidból állították elő. Az előállítást úgy végezték, hogy az oldószert lepárolták és a két szilárd anyagot együtt megolvastották 180 °C-on. Mivel radioaktív jódot használtak, autoradiográfiát tudtak alkalmazni arra, hogy megkülönböztessék a kívánt 2-jód-17 $\beta$ -ösztradiolt az elegyben lévő többi anyagtól és az elkülönítést is kromatográfiásan végezték. Ezeket a radioaktívan megjelölt vegyületeket, a J<sup>125</sup>-2-jód-ösztradiolt és az F<sup>18</sup>-4-fluor-ösztradiolt, jelölték ki

az ösztrogéntől függő daganatok vagy a prosztata vizsgálatára.

Heimann és társai [*J. Med. Chem.*, 23, 994 (1980)] jobb módszereket kerestek halogénezett ösztrogének készítésére, ösztrogénfelvevő alapanyagokként való használatra. A szerzők 3-fluor-hexösztrolt állítottak elő az Utne és társai által alkalmazott módszerhez hasonló módon.

Ng és társai [*J. Org. Chem.*, 46, 2520 (1981)] a hexösztronnak (fenolos ösztrogén) a fluorozását írták le, amelynek során a fluorozást a fenol-csoporthoz orto-helyzetben végezték. Az eljárás folyamán egy amincsoportot arilaziddá alakítottak és ezt követően az azidot elbontották HF jelenlétében. Ebben az utolsó lépésben a fluoratom az azidcsoport helyébe lépett.

Santaniello és társai [*J. C. S. Chem. Comm.*, 217, (1981)] megkísérelték az ösztadiol vagy a megfelelő éterek vagy akrilvegyületek orto-halogén-származékainak az előállítását. A szerzők reioszelektíven higanykloriddal kezelték a 3-metoxi-17 $\beta$ -acetoxi-ösztra-1-, 3,5-triént a C<sub>2</sub>-es helyzetben. Ezt a higanyklorid-származékot könnyen átalakították valamely 2-bróm- és 2-jód-származékká Br<sub>2</sub>-vel vagy J<sub>2</sub>-vel való reakcióban. Az eredeti cikk folytatása található a *J.C.S. Chem. Comm.*, 1157 (1982)] irodalmi helyen.

Njar és társai a *J. Org. Chem.* [48, 1007 (1983)] folyóiratban 4-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol, 4-fluor-ösztron és hasonló vegyületek szintézisét írták le. A 4-fluor-17 $\beta$ -ösztradiolt 4-fluor-19-nor-tesztoszteronból állították elő szelén-dioxiddal való dehidrogénezés útján.

Egy új reagenst, acetyl-hipofluoritot, írtak le Rozen és társai a *J. C. S. Chem. Comm.*, 443 (1981) irodalmi helyen, amely eletrofil fluorozó szerként használható.

Shiue és társai a *J. Nucl. Med.* [23, 899 (1982)] folyóiratban leírták, hogy <sup>18</sup>F-jelölt acetyl-hipofluoritot használtak 2-dezoxi-D-glukóz fluorozására.

Mantescu és társai [*Radiopharm. and Label. Cmpds.*, 395 (1973)] jégecet és K<sup>18</sup>F elegyét használták fluorozó szerként bizonyos radioaktív fluort tartalmazó szteroid-hormonok előállítására. Ezek a hormonok a 4-fluor-tesztoszteron és a 2,4-difluor-tesztoszteron. A szerzők a 2-es és a 4-es helyzetben jódot tartalmazó származékokkal dolgoztak és azután a jódot radioaktív fluorral helyettesítették, amelyhez a KF-ecetsavanhidrides módszert használták.

Jelenleg nincs megfelelő szintetikus, ipari eljárás, amely alkalmas lenne 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol előállítására. Valamely megfelelő eljárásnak könnyen hozzáférhető és nem költséges kiindulási anyagokat kell használnia, kisszámú eljárási lépésből kell állnia és jó kitermelést kell szolgáltatnia. A találmány olyan eljárást biztosít, amely mindezeknek a követelményeknek eleget tesz.

A találmány tárgya tehát eljárás (1) általános képletű 2-fluor- $\beta$ -osztradiol-származékok előállítására, e képletben

R és R<sup>1</sup> jelentése rövidszénláncú alkanoil-csoport vagy hidrogénatom.

Az eljárás abban áll, hogy acetyl-hipofluorittal reagáltatunk valamely (2) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése CF<sub>3</sub>-COOH-g-csoport, R és R<sup>1</sup> jelentése a fenti; majd kívánt esetben a termékben levő alkanoilcsoportot lehasítjuk.

A folyamatot a mellékelt reakcióvázlat mutatja. A (2) általános képletű kiindulási anyaghoz higanybevivő szerként trifluorecetsavban oldott merkuri-trifluoracetátot használunk, de más merkurivegyület is számba jöhet erre a célra.

Rövidszénláncú alkanoilcsoportok például az acetyl-, propionil-, izobutiril- vagy n-butiril-csoportok lehetnek.

A reakcióvázlaton bemutatott előállításnál alkalmazott higanybevivő szer például a merkuri-trifluoracetát és az oldószer a trifluorecetsav, de lehet ecetsav is. Más higanybevivőszer lehet pl. a merkuri-acetát, merkuri-nitrát vagy a merkuri-fluorid trifluorecetsavban vagy ecetsavban. A merkuri-rész ennek megfelelően -Hg(OCOCF<sub>3</sub>), de lehet -Hg(OAc), -HgNO<sub>2</sub>, -HgCl és -HgF csoport is.

A higanybevitel mértéke és szelektivitása a C-2 ill. C-4 helyzetbe függ a védőcsoport természetétől. Abban az esetben, ha acetyl-védőcsoportot használunk [R és R<sup>1</sup> jelentése CH<sub>3</sub>-CO-csoport az (I), (II) és (III) általános képletekben], akkor a higanybevitel csaknem kizárólag a C-2 helyzetbe történik, ennél fogva a szintetikus eljárás 2-merkuri-származékokat eredményez, amelyet úgy alakíthatunk át 2-fluor- $\beta$ -osztradiollá, hogy lényegében mentes marad 4-fluor-terméktől. Más védőcsoportok használata esetén a C-2 és C-4 helyzetbe történik a higanybevitel. Abban az esetben, ha a 4-merkuri- $\beta$ -osztradiolokat kromatográfiás úton elválasztjuk a 2-merkuri- $\beta$ -osztradioloktól, akkor olyan 2-fluor- $\beta$ -osztradiolt kapunk, amely mentes olyan termékektől, amelyek 4-fluor-csoportot tartalmaznak. Abban az esetben járunk el tehát legelőnyösebben, ha 3,17 $\beta$ -diacetátot használunk kiindulási anyagként, mivel ekkor az izomer termékek keletkezése a lehető legkisebb.

Ezenkívül, ha lényegében tiszta 2-fluor- $\beta$ -osztradiolt akarunk előállítani, akkor a használandó védőcsoportokat úgy kell megválasztanunk, hogy az oldószer és a reagens mentesek legyenek olyan halogénektől, amelyek a reakciókörülmények között képesek kicserélni a fluoratomot. Abban az esetben, ha klorid lenne jelen a reakcióközegben, vagy az a higanytartalmú csoport része lenne a C-2 helyzetben, akkor párhuzamosan 2-klor- $\beta$ -osztradiol is képződne.

Az acetyl-hipofluoritos reakciónál a trifluorecetsav a közös közömbös oldószer, de a szakember belátása szerint más egyenértékű oldószereket is használhat. Hangsúlyozzuk azonban, hogy az oldószerek, valamint az acetyl-hipofluorit-reagensnek magának is mentesnek kell lennie más halogéntől, annak érdekében, hogy elkerüljük más 2-halogén- $\beta$ -osztradiolok véletlen képződését.

Végül az R és R<sup>1</sup> védőcsoportokat el kell távolítanunk a (III) általános képletű termékről annak érdekében, hogy a (IV) általános képletnek megfelelő 2-fluor- $\beta$ -osztradiolt kapjunk. A lúgos hidrolízis a szokásos eltávolítási mód, amelyhez alkálifém-hidroxidot vagy -karbonátot használunk bázisként. LiAlH<sub>4</sub>-gyel való redukciót is használhatunk, vagy átészterezhetjük a terméket egy alkohollal, így metanollal és savas katalizátorral.

Abban az esetben, ha R és R<sup>1</sup> mindegyike acetyl-csoport, akkor egészen 30%-ig terjedő arányban kaphatunk 2-fluor- $\beta$ -osztradiol-diacetátot, amely lényegében mentes a szennyező 4-fluor-termékektől. A két acetát-csoport hidrolízise gyakorlatilag mennyiségi (95%), így a  $\beta$ -osztradiol-diacetát kiindulási anyagként való használata előnyös.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban kiviteli példákon is bemutatjuk.

1. példa

3,17 $\beta$ -osztradiol-diacetát előállítása:

A 3,17 $\beta$ -osztradiol-diacetátot a 3,17 $\beta$ -osztradiolból a következő módszer szerint állítjuk elő:

Reakcióelegyet készítünk 10,8 g 3,17 $\beta$ -osztradiolból, 40 ml ecetsavanhidridből és 15 g polimer polivinil-piridinből 200 ml vízmentes kloroformban. A reakcióelegyet, amely szuszpenzió, éjszakát át visszafolytatás közben melegítjük. Az illékony alkotókat körülbelül 40 °C-on eltávolítjuk. A kapott maradékot 1200-1500 ml etil-acetát és 500 ml víz elegyében oldjuk. A új elegyet körülbelül 15-20 percig keverjük környezeti hőmérsékleten és utána a polimert szűrővel elkülönítjük. A szűrt polimert további etil-acetáttal öblítjük. Az etilacetátos szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és az egyesített réteget vízzel kétszer mossuk. A vizes réteget is extraháljuk etil-acetáttal és ezt az etil-acetátos kivonatot hozzáadjuk az etil-acetát-szűrlethez. A kombinált etil-acetát-frakciókat végül vízzel mossuk és szárítjuk. Az etil-acetátot vákuumban eltávolítjuk, így olajat kapunk, amely az edény oldalának a kaparásakor kikristályosodik. A fenti mennyiségek két menetben 13 g és 13,1 g 3,17 $\beta$ -osztradiol-3,17 $\beta$ -diacetát kívánt terméket adnak, amely 92-93%-os kitermelésnek felel meg.

A 3,17 $\beta$ -osztradiol-diacetát olvadáspontja 125-126 °C.

## 2. példa

2-(trifluor-acetoxi-merkuri)-3,17 $\beta$ -ösztradiol-diacetát előállítása:

Körülbelül 10 g 3,17 $\beta$ -ösztradiol-3,17 $\beta$ -diacetátot feloldunk 15 ml trifluor-ecetsavban és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Ezután 12 g merkuri-trifluor-acetátot adunk az oldathoz és a reakcióelegyet a jeges fürdő hőmérsékletén keverjük körülbelül 3,5 óra hosszat. Az oldószert ezután vákuumban lepároljuk és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A metilén-dikloridos oldatot vízzel extraháljuk és a vizes kivonatot elöntjük. A metilén-dikloridos réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a metilén-dikloridot vákuumban eltávolítjuk a szűrletből. A keletkező habalakú maradékot hexánnal trituráljuk, körülbelül egy óra elteltével kristályosodni kezd. A kristályokat tartalmazó elegyet szűrjük és a szűrőlepenyt hexánnal öblítjük. Ily módon körülbelül 17,2 g 2-(trifluoracetil-merkuri)-származékot kapunk 92%-os kitermeléssel.

Op. 122 °C (bomlás közben).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,82 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  2,04 (s, 3H, acetyl),  $\delta$  2,32 (s, 3H, acetyl),  $\delta$  4,66 (t, 1H, 17 $\alpha$ -H), 6,88 (s, 1H, 4-H),  $\delta$  7,14 (s, 1H, 1-H).

## 3. példa

2-fluor-3,17 $\beta$ -ösztradiol-diacetát előállítása:

Acetil-hipofluorit-reagenst a következő módon állítunk elő:

5 g nátrium-acetát 50 ml jégcettel készített szuszpenzióját keverés közben hozzáadjuk 550 ml Freon 11-hez. Az elegyet körülbelül -80 °C-ra hűtjük szárazjég-aceton-fürdőn és közben nitrogéngázt buborékoltatunk át a reakcióelegyen. Mihelyt a reakcióelegy a kívánt hőmérsékletet eléri, 18% fluorotartalmú nitrogéngázt buborékoltatunk keresztül rajta.

5-6 óra elteltével 2 ml egyenértéknyi mennyiséget adunk az elegyből 20 ml 60%-os vizes ecetsavhoz, amely 1,5 g kálium-jodidot tartalmaz. A képződő jódot nátrium-tioszulfáttal titráljuk, amelynek eredménye azt mutatja, hogy az oldat közelítőleg 0,145 mól acetil-hipofluoritot tartalmaz.

2 g 2-(trifluor-acetil-merkuri)-17 $\beta$ -ösztradiol-diacetátot feloldunk 25 ml kloroformban. Az oldathoz keverés közben hozzáadjuk 25 ml 0,145 mól os acetil-hipofluoritot, amelyet a fenti módon készítettünk. Körülbelül 10 perc elteltével az elegyet más hasonló reakcióelegyekkel kombináljuk. A kombinált reakcióelegyeket ezután vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és ismét

vízzel mossuk. A kivonatokat szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Maradékként sárga színű olajat kapunk.

76 g 2-(trifluor-acetil-merkuri)-17 $\beta$ -ösztradiol-diacetát kiindulási anyagot tartalmazó 38 hasonló menetet kombinálunk és a feldolgozás után kapott kombinált maradékokat HPLC-módszerrel szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 10% etilacetátot és 90% izooktánt tartalmazó oldószerrel végezzük. A 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol-diacetátot tartalmazó frakciókból összesen 9,5 g kívánt terméket kapunk. Ezt az anyagot toluolban oldjuk és szilikagélen ismét kromatografáljuk, az eluálást toluollal végezzük, így 7,7 g kívánt 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol-diacetátot kapunk.

Op. 122-124 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,84 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  2,02 (s, 3H, acetyl),  $\delta$  2,30 (s, 3H, acetyl),  $\delta$  4,66 (t, 1H, 17 $\alpha$ -H),  $\delta$  6,78 (s, 1H, J<sub>H-F</sub> = 6 Hz, 4-H),  $\delta$  7,04 (d, 1H, J<sub>H-F</sub> = 13,5 Hz, 1-H).

## 25 4. példa

2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol előállítása:

3,6 g 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol-diacetátot 48 ml metanol és 15 ml víz elegyében szuszpendálunk. Ezután a szuszpenzióhoz hozzáadjuk 2,4 g káliumhidroxid 29 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük környezeti hőmérsékleten. Az illékony alkotókat vákuumban eltávolítjuk és a kapott maradékot 1 n vizes hidrogénklorid-oldatban szuszpendáljuk. A szuszpenziót etil-acetáttal feliszapoljuk addig, ameddig két átlátszó réteg nem keletkezik. A vizes réteget elkülönítjük és további etil-acetáttal mossuk. Az etil-acetátos kivonatokat egyesítjük, vízzel kétszer mossuk, utána pedig Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítjuk. Az egyesített oldatokat 50 ml-nél kisebb térfogatra betöményítjük és az edény falának kaparásával megindítjuk a kristályosodást. A kristályosodó oldatot körülbelül 0 °C-on éjszakán át állni hagyjuk. A kristályos terméket szűrővel elkülönítjük és a szűrőlepenyt előhűtött metanollal mossuk, így módon 2,9 g 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiolt kapunk 75%-os kitermeléssel. A vegyület 1/2 mól metanollal kristályosodik ki.

Op. 168-169 °C.

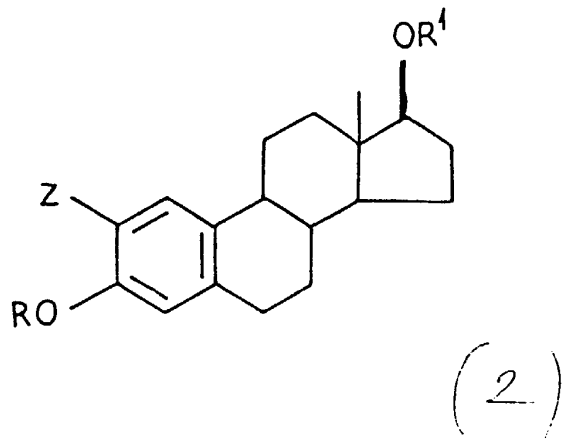
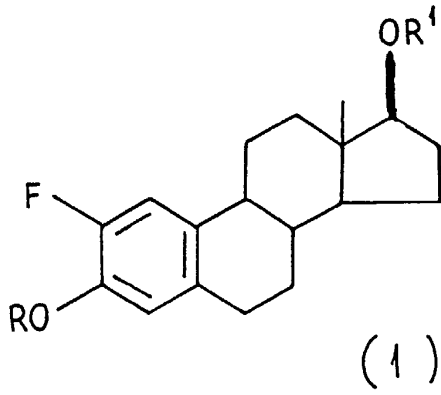
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,66 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  4,44 (d, 1H, J = 5Hz, 17 $\alpha$ -H),  $\delta$  6,54 (d, 1H, J<sub>H-F</sub> = 9Hz, 4-H),  $\delta$  6,88 (d, 1H, J<sub>H-F</sub> = 13 Hz, 1-H).

Analízis a 2-fluor-17 $\beta$ -ösztradiol-hemimetanolátra a következő:

számított:	C 72,51;	H 8,22%,
talált:	C 72,30;	H 8,49%.

A fenti módszer egyaránt használható 2-fluor-17 $\alpha$ -ösztradiol előállítására is.





reakcióvázlat

