

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.10.75 (P. 206306)

Pierwszeństwo: 14.10.74 dla zastrz. 1 i 2
08.08.75 dla zastrz. 3 i 4
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1980

Int. Cl.²

C07J 7/00
C12D 13/00
A61K 31/565

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rodnik acylowy, alkilowy, cykloalkilowy, zawierającą tlen nasyconą grupę heterocykliczną lub resztę kwasu sulfonowego, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru lub rodniki acylowe a R₄ oznacza rodnik etynyłowy lub chloroetynyłowy.

Do rodników acylowych zaliczają się rodniki farmakologicznie dopuszczalnych kwasów. Korzystnymi kwasami są organiczne kwasy karboksylowe o 1—15 atomach węgla, należące do szeregu alifatycznego, cykloalifatycznego, aromatycznego, aromatyczno-alifatycznego lub heterocyklicznego. Kwasy te mogą także być nasycone i/lub wielozasadowe i/lub podstawione w znany sposób. Przykładami tych podstawników są grupy alkilowe, hydroksylowe, alkoksylowe, keto lub aminowe.

Do omawianych kwasów zalicza się np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, masłowy, izomasłowy, walerianowy, izowalerianowy, kapronowy, enantowy, kaprylowy, pelargonowy, kaprynowy, undecylowy, laurynowy, tridecylowy, mirystynowy, pentadecylowy, trójmetylooctowy, dwuetylooctowy, III-rz.butylooctowy, cyklopentylooctowy, cykloheksanokarboksylowy, fenylooctowy, fenoksyoctowy, mono-, dwu- i trójchlorooctowy, aminooctowy, dwuetyloaminooctowy, piperidyno-octowy, morfolinooctowy, mlekowy, bursztynowy,

2

adypinowy, benzoesowy, nikotynowy, izonikotynowy lub furanokarboksylowy-2.

Jako alkilowe rodniki R₁ występują korzystnie niższe rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, ewentualnie w znany sposób podstawione lub rozgałęzione. Przykładami takich podstawników są atomy chlorowca lub niższe grupy alkoksylowe. Szczególnie korzystne są grupy metylowe i etylowe.

Jako grupy cykloalkilowe wchodzi w rachubę np. takie grupy o 3—8 atomach węgla, a z nich korzystną jest grupa cyklopentylowa.

Do nasyconych, zawierających tlen grup heterocyklicznych zaliczają się takie grupy, które wiodzą się ze związków heterocyklicznych o co najmniej jednym atomie tlenu w pierścieniu i które w pierścieniu zawierającym tlen są wy-czerpująco uodpornione, takie jak grupa czterowodorofurylowa i czterowodoropiranylowa, ko-
korzystnie czterowodoropiranylowa.

Jako reszty kwasów sulfonowych R₁ występują reszty alifatycznych, cykloalifatycznych i aromatycznych kwasów sulfonowych o 1—15 atomach węgla oraz kwasów aminosulfonowych, które ewentualnie zawierają dalsze podstawniki. Alifatyczne kwasy sulfonowe zawierają korzystnie 1—6 atomów węgla i mogą być podstawione np. chlorowcem, takim jak chlor. Do alifatycznych kwasów sulfonowych zalicza się np. kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -chloroetanosu-

fonowy, propanosulfonowy, izopropanosulfonowy lub butanosulfonowy. Odpowiednimi jako cykloalifatyczne kwasy sulfonowe są przede wszystkim kwasy cyklopentanosulfonowy i cykloheksanosulfonowy. Aromatycznymi kwasami sulfonowymi są korzystnie kwasy: benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy i p-chlorobenzenosulfonowy. Jako kwasy aminosulfonowe stosuje się np. N,N-dwupodstawione kwasy aminosulfonowe, przy czym oba podstawniki stanowią rodniki alikilowe o 1–6 atomach węgla lub ewentualnie przedzielone heteroatomem, takim jak atom azotu, tlenu lub siarki, grupy alkilenowe o 4–6 atomach węgla. Są to np. kwas N,N-dwumetyloaminosulfonowy, N,N-dwuetyloaminosulfonowy, N,N-bis/ β -chloroetylo/-aminosulfonowy, N,N-dwuizobutyloaminosulfonowy, pirodinosulfonowy, piperidinosulfonowy, piperazinosulfonowy, N-metylopiperazinosulfonowy i morfolinosulfonowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują korzystną zdysocjowaną czyn-

ność farmakologiczną. Ze względu na silne działanie waginotropowe i słabe działanie uterotropowe są one korzystne w leczeniu kobiet po zaniku miesiączki. I tak mogą te związki być stosowane do leczenia objawów braku estrogenowego, w których należy unikać ośrodkowo sterowanego działania na macicę, lecz działanie na pochwę jest potrzebne. Związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą być także stosowane jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu cennych farmakologicznie steroidów.

Korzystna dysocjacja estrogena daje się stwierdzić np. w teście kwasu sjałinowego na myszach zarówno po podaniu doustnym jak i podskórnym. I tak związki wytworzone sposobem według wynalazku, co na przykładzie 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratieno-3,7 α , 17 β -triolu przedstawiono w podanej niżej tabeli, wykazują iloraz dysocjacyjny wyraźnie przewyższający substancje standardowe, takie jak estradiol i 17 α -etynylo-estradiol.

Tabela

Związek	Wartość progowa (mg) doustnie	Relatywna czynność		Iloraz dysocjacyjny doustnie
		wagino-tropowa	utero-tropowa	
estradiol	0,05–0,1	1	1	1
17 α -etynyloestradiol	0,01	9,1	10,9	0,9
17 α -etynylo-1,3,5,-/10/-estratieno-3,7 α ,17 β -triol	0,03	0,898	0,099	9,1

Test kwasu sjałinowego przeprowadza się w sposób omówiony niżej. Myszy poddaje się wycięciu jajników. Od 10 dnia po kastracji zwierzęta otrzymują raz dziennie w ciągu 3 dni doustnie substancję badaną. W czwartym dniu zwierzęta uśmierca się. Pochwę i macicę wypręparowuje się i w celu hydrolizy waży w probówce szklanej. Oznaczanie kwasu sjałinowego następuje według Svennerholm'a [Biochem. Biophys. Acta 24 (1957) 604]. Określa się zależny od dawki wzrost ciężaru organów pochwy i macicy oraz spadek zawartości kwasu sjałinowego, z których ustala się relatywną moc działania badanych substancji w porównaniu z substancją standardową — estradiolem. Z wartości czynności relatywnych tworzy się iloraz, stanowiący stopień dysocjacyjny Q. Dla związku standardowego — estradiolu stopień Q wynosi 1. Związki o stopniu Q większym od 1 są relatywnie waginotropowe a o stopniu Q mniejszym od 1 są relatywnie uterotropowe. Podane w tabeli wartości progowe określono na szczurach w próbie Allen-Doisy.

Wytworzone sposobem według wynalazku 7 α -podstawione estradiole o ogólnym wzorze 1 są stosowane jako substancje czynne leków.

Sporządzanie specyfików leczniczych prowadzi się w znany sposób, polegający na tym, że substancje czynne przekształca się łącznie z rozpo-

kami korygującymi smak itp. do postaci preparatów, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki, roztwory i podobne. Stężenie substancji czynnej w tak sporządzonych lekach jest zależne od postaci preparatu. I tak tabletki zawierają korzystnie 0,01–10 mg, a roztwory do podawania pozajelitowego zawierają 0,1–20 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu.

Dozowanie leków, zawierających substancję czynną wytworzoną sposobem według wynalazku może być zmienne i uzależnione od postaci podawanego preparatu oraz wybranej substancji czynnej. Nadto może ono zmieniać się stosownie do leczenia. Ogólnie związki wytworzone sposobem według wynalazku podaje się w stężeniu, które, może dawać skuteczne wyniki, nie powodując jakichkolwiek niekorzystnych lub szkodliwych działań ubocznych. I tak np. nowe związki aplikuje się w wielkości dawki od około 0,02 mg do 20 mg, aczkolwiek można wprowadzać zmiany w niektórych przypadkach, tak że stosuje się wielkość dawki wyższą niż 20 mg, np. nie przekraczającą 50 mg. Korzystnie stosuje się dawkę od około 0,05 mg do około 5 mg substancji czynnej.

Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że 17 α -R₄-estradiol o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₄ mają wy-

żej podane znaczenie, poddaje się fermentacji za pomocą hodowli grzybów z rodzajów *Absidia*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Pellicularia* lub *Diplodia*, a następnie wolne grupy hydroksylowe w pozycji — 7 i 17 ewentualnie estryfikuje się.

7 α -hydroksylowe związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się na drodze mikrobiologicznej z 17 α -R₄-estradiolu o ogólnym wzorze 2. 7 α -hydroksylowanie zachodzi za pomocą hodowli grzybów z rodzajów *Absidia*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Pellicularia* i *Diplodia*. Odpowiednimi szczepami są np.: *Absidia orchidis* (ATCC 8990), *Aspergillus luchuensis* (CBS), *Rhizopus nigricans* (ATCC 6227b), *Pellicularia filamentosa* (ATCC 13 289), *Diplodia natalensis* (ATCC 9055), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4859), *Rhizopus kazanensis* (ATCC 8998), *Rhizopus cohuii* (ATCC 8996), *Rhizopus shanghaiensis* (ATCC 10 329), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 10 404).

Przeprowadzenie fermentacji następuje w takich samych warunkach, jakie stosuje się podczas znanych fermentacyjnych przekształceń steroidów za pomocą hodowli grzybów. Fermentacyjne hydroksylowanie związków o ogólnym wzorze 3 korzystnie przeprowadza się w zanurzonych hodowlach w warunkach aerobowych. W tym celu hodzi się hodowlę grzybów wobec napowietrzania w pożywce, która zawiera węglowodany, substancje białkowe, sole pokarmowe i substancje wzrostowe, potrzebne dla wzrostu grzybów. Po zakończonym hodowaniu do hodowli dodaje się substrat w postaci zawiesiny wodnej lub roztworu w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, jednometylowy eter glikolu etylenowego, dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylowy, i poddaje się całość fermentacji aż do zakończenia reakcji. Przekształcenie substratu śledzi się celowo na drodze chromatograficznej analizy cienkowarstwowej ekstraktów probierczych. Jak w przypadku znanych mikrobiologicznych przekształceń steroidów, tak i w przypadku sposobu według wynalazku optymalne stężenie substratu i optymalny czas trwania fermentacji są zależne od specyfiki struktury substratu i od warunków fermentacji i muszą być określone za pomocą znanych fachowcom prób wstępnych.

Po zakończonej fermentacji wyodrębnia się produkty fermentacji w znany sposób. Wyodrębnianie można prowadzić w ten sposób, że szarzę fermentacyjną ekstrahuje się polarnym, nie rozpuszczalnym w wodzie rozpuszczalnikiem, takim jak octan etylowy, octan butylowy lub metyloizobutyloketon, ekstrakty zateża się a tak otrzymane produkty surowe ewentualnie oczyszczają się na drodze chromatografii i/lub krystalizacji. Wolne grupy hydroksylowe można następnie eteryfikować lub estryfikować. Zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe można przeprowadzić w wolne grupy hydroksylowe.

W celu estryfikacji stosuje się sposoby rozpoznane w chemii steroidów. Ponieważ grupy hydroksylowe w położeniach —3, —7 i —17 wykazują różną reaktywność, można grupy hydroksylowe estryfikować stopniowo. W zależności od doboru warunków reakcji otrzymuje się związki

3-monoacylowe, 3,7-dwuacylowe lub 3,7,17-tróacylowe. Acylowanie w położeniach —3 i —7 zachodzi korzystnie za pomocą układu pirydyna (bezwodnik kwasowy lub pirydyna) halogenek kwasowy w temperaturze pokojowej. Jeżeli acylowanie w niższych temperaturach przerwie się po upływie około 0,3—1 godziny, to otrzymuje się związek 3-monoacylowy, jeśli natomiast acylowanie kontynuuje się w ciągu kilku godzin, to tworzy się związek 3,7-dwuacylowy. W celu acylowania grup 17 β -hydroksylowych w 3,7-dwuacylanach działa się na steroid np. bezwodnikiem kwasowym w obecności mocnych kwasów, takich jak kwas p-toluensulfonowy lub kwas nadchlorowy w temperaturze pokojowej, lub układem pirydyna/bezwodnik kwasowy na ciepło. Metody te można też wykorzystać w celu przeprowadzenia wolnych związków tróhydroksylowych w trójacylany. Z trójacylanów tych można na drodze ostrożnego zmydlenia częściowego uwolnić grupę 3-hydroksylową.

Związki, zeteryfikowane w położeniu —3, można następnie zestryfikować w położeniu —7 i —17 za pomocą kwasów karboksylowych.

Przykład I. (7 α -hydroksylowanie mikrobiologiczne).

Kolbę stożkową o pojemności 2 litrów, zawierającą 500 ml roztworu pożywkowego, sterylizowanego w autoklawie w ciągu 30 minut w temperaturze 120°C i składającego się z 3% glikozy, 1% Corn steep 0,2% NaNO₃, 0,1% KH₂PO₄, 0,2% K₂HOP₄, 0,05 MgSO₄, 0,002% FeSO₄ i 0,05% KCl, zaszczepia się liofilową hodowlą *Diplodia natalensis* (ATCC 9055) i wytrząsa w ciągu 72 godzin w temperaturze 30°C na wstrząsarce obrotowej. Za pomocą tej hodowli wstępnej zaszczepia się następnie fermentator o pojemności 20 litrów, napełniony 15 litrami sterylizowanej w temperaturze 121°C pod ciśnieniem 1,1 atm pożywki o takim samym składzie, jak hodowla wstępna. Po dodaniu silikonu SH jako środka przeciwpianowego, prowadzi się kielkowanie w temperaturze 29°C wobec napowietrzania [10 litrów na minutę], mieszania (220 obrotów na minutę) pod ciśnieniem 0,7 atmosfer nadciśnieniowych w ciągu 24 godzin. 1 litr brzożki hodowlanej w warunkach sterylnych przenosi się do 14 litrów pożywki o jednakowym składzie, sterylizowanej jak wyżej, i hodzi w identycznych warunkach. Po upływie 12 godzin dodaje się sterylnie przesączony roztwór 3 g etynyloestradiolu w 100 ml sulfotlenku dwumetylowego.

Przebieg przemiany śledzi się na drodze chromatograficznej analizy cienkowarstwowej ekstraktów metyloizobutyloketonowych z próbek pobranych z fermentora. Po całkowitym przekształceniu (45 godzinny czas zetknięcia) miesza się zawartość fermentatora dwukrotnie z porcjami po 10 litrów metyloizobutyloketonu a ekstrakt odparowuje się pod próżnią na łaźni o temperaturze 50°C. Pozostałość w celu usunięcia środka przeciwpianowego, rozpuszcza się w metanolu, olej silikonowy oddziela się w rozdzielaczu, a następnie roztwór sączy się poprzez sączek karbowany i ponownie odparowuje do sucha. Otrzymany jako pozostałość produkt surowcowy rozpuszcza się w

chlorku metylenu i w celu oczyszczenia chromatografuje na kolumnie z żelalem krzemionkowym za pomocą zróżnicowanego układu rozpuszczalnikowego chlorek metylenu-chlorek metylenu/acetone. Po krystalizacji octanu etylenowego wykazuje biały 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriol-3,7 α ,17 β temperaturę topnienia 234—235°C (z rozkładem). Analiza elementarna wykazuje skład sumaryczny C₂₀H₂₄O₃ i ciężar cząsteczkowy 312,4.

Przykład II. 500 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, dodaje 0,5 ml bezwodnika octowego i chłodząc w lodzie miesza się w ciągu 20 minut. Następnie roztwór mieszając rozprowadza się w 100 ml ochłodzonego 8% kwasu siarkowego a wytrącony osad przemywa się do odczynu obojętnego. Po suszeniu przekrystalizowuje się z układu eter/heksan, otrzymując czysty 3-acetoksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienodiol-7 α ,17 β o temperaturze topnienia 133—135°C.

Przykład III. Roztwór 100 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β w 5 ml octanu zadaje się w temperaturze pokojowej kolejno 1 ml bezwodnika octowego i 1 kroplę kwasu nadchlorowego (70%). Po upływie 3 minut dodaje się jedną kroplę pirydyny, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje, otrzymując 78 mg 3,7 α ,17 β -trójacetoksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienu w postaci amorficznej substancji, która w nadfiolecie (metanol) wykazuje:

$$\epsilon_{215} = 9760$$

$$\epsilon_{261} = 541$$

$$\epsilon_{267} = 715$$

$$\epsilon_{274} = 696$$

Przykład IV. Do roztworu 150 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β w 3 ml pirydyny dodaje się 1 ml bezwodnika octowego i pozostawia całość w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Szarżę, po dodaniu cykloheksanu lub czterochlorku węgla, odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylowym i przemywa wodą. Po suszeniu i odparowaniu otrzymuje się 120 mg surowego produktu, który oczyszcza się na drodze chromatografii warstwowej, otrzymując 110 mg 3,7 α -dwuacetoksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienolu-17 β o temperaturze topnienia 165—166°C.

Przykład V. Ogrzewając rozpuszcza się 200 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β w 3 ml metanolu i 1 ml bromku cyklopentylu, po czym dodaje się 200 mg węgla potasowego i ogrzewa w ciągu 12 godzin w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Następnie szarżę wprowadza się do zakwaszonej kwasem octowym wody z lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemywa się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje. Surowy produkt (150 mg) oczyszcza się na drodze chromatografii warstwowej, otrzymując 110 mg 17 α -etynylo-3-cyklopentylloksy-1,3,5/10/-estratrienodiolu-7 α ,17 β o temperaturze topnienia 126—128°C.

Przykład VI. Roztwór 350 mg 17 α -etynylo-3-cyklopentylloksy-1,3,5/10/-estratrienodiolu-7 α ,17 β

w 5 ml octanu etylowego zadaje się 1 ml bezwodnika octowego i 1 kroplę kwasu nadchlorowego (70%) i miesza się w ciągu 3 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 0,5 ml pirydyny i odparowuje. Otrzymuje się 310 mg 7 α ,17 β -dwuacetoksy-17 α -etynylo-3-cyklopentylloksy-1,3,5/10/-estratrienu w postaci amorficznej substancji, która w nadfiolecie (metanol) wykazuje: $\epsilon_{222} = 9060$; $\epsilon_{227} = 8730$; $\epsilon_{274} = 1460$; $\epsilon_{280} = 1920$; $\epsilon_{288} = 1770$.

Przykład VII. 500 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, dodaje się 1 ml bezwodnika masłowego i miesza się w ciągu 60 minut w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór ten mieszając rozprowadza się w 100 ml ochłodzonego 8% kwasu siarkowego a strącony osad przemywa się do odczynu obojętnego. Osad po osuszeniu przekrystalizowuje się z układem eter/heksan, otrzymując czysty 3-butyryloksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienodiol-7 α ,17 β o temperaturze topnienia 130—131°C.

Przykład VIII. 500 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, dodaje się 3 ml bezwodnika masłowego i miesza się w ciągu 72 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór ten mieszając rozprowadza się w 100 ml ochłodzonego 8% kwasu siarkowego a strącony osad przemywa się do odczynu obojętnego. W celu dalszego oczyszczenia produkt chromatografuje się w kolumnie z żelalem krzemionkowym i przekrystalizowuje się z układu eter/heksan. Czysty 3,7 α -dwubutyryloksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienol-17 β wykazuje temperaturę topnienia 132,5—133°C.

Przykład IX. Do roztworu 450 mg 3-acetoksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienodiolu-7 α ,17 β w 30 ml absolutnego benzenu dodaje się w temperaturze pokojowej 7 ml trójetylaminy, a energicznie mieszając dodaje się 1,4 ml chlorku kwasu izopropanosulfonowego i miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie szarżę wylewa się na lód i ekstrahuje substancję eterem. Warstwę eterową przemywa się, suszy i odparowuje a surowy produkt oczyszcza się na drodze chromatografii gradientowej. Otrzymuje się 250 mg 17 α -etynylo-3-acetoksy-7 α -izopropyllosulfonyloksy-1,3,5/10/-estratrienolu-17 β .

Przykład X. Roztwór 350 mg 17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienotriolu-3,7 α ,17 β w 35 ml absolutnego benzenu energicznie mieszając w temperaturze pokojowej zadaje się 2 ml chlorku kwasu izopropanosulfonowego. Całość miesza się w ciągu 38 godzin w temperaturze pokojowej, następnie wylewa na lód i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Surowy produkt oczyszcza się na drodze chromatografii gradientowej, otrzymując 125 mg 17 α -etynylo-3,7 α -bis-izopropyllosulfonyloksy-1,3,5/10/-estratrienolu-17 β .

Przykład XI. a) Roztwór 350 mg 3,7 α -dwuacetoksy-17 α -etynylo-1,3,5/10/-estratrienolu-17 β w 20 ml absolutnego benzenu zadaje się 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego i 1 ml dwuwodopiracy-

nu. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, rozcieńcza eterem, przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą do odczynu obojętnego i odparowuje. Otrzymuje się 300 mg 3,7 α -dwuacetoksy-17 α -etynylo-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrienu.

b) 250 mg 3,7 α -dwuacetoksy-17 α -etynylo-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrienu rozpuszcza się w 10 ml metanolu, do roztworu dodaje się 200 mg węglanu potasowego w 2 ml wody i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 1,5 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie szarżę wprowadza się do wody z lodem a substancję organiczną ekstrahuje się eterem. Po przemyciu wodą, suszeniu i odparowaniu otrzymuje się 180 mg 17 α -etynylo-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrienodiol-3,7 α .

c) Do roztworu 230 mg 17 α -etynylo-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrienodiolu-3,7 α w 5 ml pirydyny chłodząc w lodzie dodaje się w atmosferze azotu 0,5 ml chlorku kwasu metanosulfonowego i miesza w ciągu 48 godzin w atmosferze azotu w temperaturze około 4°C. Następnie szarżę dodaje się do wody z lodem, osad odsącza się i rozpuszcza go w chlorku metylenu. Po przemyciu wodą, suszeniu i odparowaniu otrzymuje się 200 mg 17 α -etynylo-3,7 α -bis-metylosulfonyloksy-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrien w postaci surowego produktu, który można stosować w dalszej reakcji pominawszy oczyszczanie.

Przykład XII. Roztwór 200 mg 17 α -etynylo-3,7 α -bis-metylosulfonyloksy-17 β -czterowodoropiranyloksy-1,3,5/10/-estratrienu w 5 ml metanolu zadaje się roztworem 500 mg kwasu szczawowego w 2 ml wody i ogrzewa w ciągu 0,5 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie szarżę dodaje się do wody z lodem i ekstrahuje substancję organiczną chlorkiem metylenu. Po przemyciu wodą, suszeniu i odparowaniu otrzymuje się 17 α -etynylo-3,7-bis-metylosulfonyloksy-1,3,5/10/-estratrienol-17 β .

Zastrzeżenia patentowe

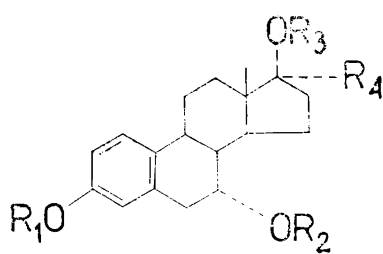
1. Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁

oznacza atom wodoru, rodnik acylowy, alkilowy, cykloalkilowy lub zawierającą tlen nasyconą grupę heterocykliczną, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru a R₄ oznacza rodnik etynyłowy lub chloroetynyłowy, **znamienny tym**, że 17 α -R₄-estradiol o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się fermentacji za pomocą hodowli grzybów z rodzajów Absidia, Aspergillus, Rhizopus, Pellicularia lub Diplodia.

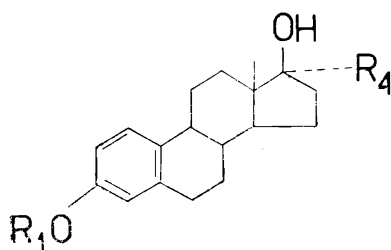
2. Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rodnik acylowy, alkilowy, cykloalkilowy lub zawierającą tlen nasyconą grupę heterocykliczną, R₂ oznacza rodnik acylowy, R₃ oznacza rodnik acylowy a R₄ oznacza rodnik etynyłowy lub chloroetynyłowy, **znamienny tym**, że 17 α -R₄-estradiol o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się fermentacji za pomocą hodowli grzybów z rodzajów Absidia, Aspergillus, Rhizopus, Pellicularia lub Diplodia, a następnie wolne grupy hydroksylowe w pozycji —7 i —17 estryfikuje się.

3. Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza resztę kwasu sulfonowego, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru a R₄ oznacza rodnik etynyłowy lub chloroetynyłowy, **znamienny tym**, że 17 α -R₄-estradiol o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się fermentacji za pomocą hodowli grzybów z rodzajów Absidia, Aspergillus, Rhizopus, Pellicularia lub Diplodia.

4. Sposób wytwarzania nowych 7 α -podstawionych estradioli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza resztę kwasu sulfonowego, R₂ oznacza rodnik acylowy R₃ oznacza rodnik acylowy a R₄ oznacza rodnik etynyłowy lub chloroetynyłowy, **znamienny tym**, że 17 α -R₄-estradiol o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się fermentacji za pomocą hodowli grzybów z rodzajów Absidia, Aspergillus, Rhizopus, Pellicularia lub Diplodia, a następnie wolne grupy hydroksylowe w pozycji —7 i —17 estryfikuje się.



Wzór 1



Wzór 2