

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

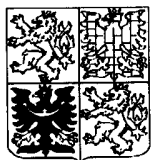
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1340-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 04. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.05.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/97201333**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 J 75/00

(71) Přihlášovatel:

AKZO NOBEL N.V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Raijmakers Petrus Hendricus, Uden, NL;

Hofstraat Robert Gerrit, Oss, NL;

Van Den Boom Henricus Petrus Ant. Joh.
Mar., Volkel, NL;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby sulfatovaných estrogenů

(57) Anotace:

Způsob výroby směsi sulfatovaných estrogenů obsahujících delta /8, 9/-dehydroestron [delta/8,9/DHE] nebo jeho derivátů sulfatací.

CZ 1340-98 A3

Způsob výroby sulfatovaných estrogenů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby směsi sulfatovaných estrogenů, zvláště sulfatace směsi obsahující 3-hydroxy-estra-1,3,5(10),8,(9)-
5 tetra-en-17-on [delta(8,9)-dehydroestron; delta(8,9)DHE; delta 8 estron; 8,9 dehydroestron; CAS no. 61612-83-7].

Dosavadní stav techniky

Sodná sůl sulfátu delta(8,9) derivátu estronu [delta(8,9)DHES]
10 je přítomen v menších množstvích přibližně 3 až 4 % v přírodních konjugovaných estrogeních směsích, například v komerčně dostupném produktu Premarin®, který se používá při hormonální náhražkové terapii.

Navíc k sodné soli sulfátu estronu byly identifikovány
15 v přírodních směsích konjugovaných estrogenů mimo jiné sodné soli sulfátů equilinu (v množstvích 22,5 až 30,5 %), 17 alfa dihydroequilinu (13,3 až 19,5 %), 17 beta dihydroequilinu (0,5 až 4,0 %), 17 alfa estradiolu (2,5 až 9,5 %), 17 beta estradiol (< 4,5 %) a delta (8,9)-dehydroestron (< 12,5 %) (US lékopis, 1995, str. 627).

20 V SCRIP no. 2049 (1995), str. 15 byla vyslovena domněnka, že menší množství delta(8,9)DHES by mohla významně přispívat k účinku konjugovaných estrogenů. Dále bylo navrhováno, že delta(8,9)DHES, který má relativně nízkou afinitu k estrogenovému receptoru, má vysokou funkční aktivitu, která může mít úlohu při udávaných
25 vlastnostech týkajících se redukce LDL-cholesterolu a při kardiovaskulárních účincích konjugovaných estrogenů, zvláště u prostředku Premarin®. Získaná data ukazují, že delta(8,9)DHES přispívá k cirkulujícím estrogenům Premarinu až do přibližně 18 %. Je

tedy důležité získat snadný způsob výroby sulfatovaných směsí delta(8,9)DHE.

Neuvvažujeme-li nevýhodnou celkovou syntézu, J. C. Jacquesy a další, Chem. Abstr. 76 (1992), 154000f popsal izomerizaci equilinu v překyseleném prostředí. Přeměna delta(8,9)DHE byla dosažena použitím fluorovodíku nebo směsi fluorovodík/fluorid antimonitý při teplotě - 30 °C. Je zřejmé, že takové nebezpečné reakční podmínky jsou zcela nevhodné a nepřijatelné pro výrobu delta(8,9)DHE ve velkém měřítku. Navíc bylo uvedeno v US patentu 5,395,831, ve kterém se používá způsobu podle Jacquesy, že tato metoda využívající fluorovodíku neposkytuje čistý delta(8,9)DHE, ale ještě 10 % nežádoucího delta(9,11) izomeru. Nebyly tedy dosud popsány způsoby výroby, které by byly komerčně přijatelné, ať již s použitím izomerizace equilinu nebo bez jejího použití.

Syntéza sulfatovaných esterů steroidů byla popsána v literatuře. Jak je souhrnně uvedeno v Jenkins and Sandberg (Methods in Enzymology, 15, 351 - 358, 1969), jeden ze způsobů zahrnuje sulfataci mono- a dihydroxy C-18 a C-19 steroidních sloučenin s použitím komplexů pyridinu a kyseliny sírové. Tento způsob však byl použit na jednotlivé látky, tj. neobsahující jiné steroidní sloučeniny. Způsob podle předkládaného vynálezu má výhodu, že v jediné reakční směsi mohou být získány sulfatované estrogény ve specifickém poměru. Překvapivě bylo zjištěno, že ačkoliv estrogény přítomné v přírodních prostředcích obsahujících konjugované estrogény, mají různé fyzikální vlastnosti, jako je chování při krystalizaci a rozpustnost, poměr sulfatovaných produktů v sulfatační reakční směsi odráží množství vstupních složek. Proto dostačuje reakce v jednom reaktoru pro přípravu směsi sulfatovaných estrogenů. Navíc může být v případě potřeby tato reakce přímo spřažena s izomerizační reakcí, kterou se připravuje delta(8,9)DHE, tj. izomerizací equilinu nebo jeho derivátu na uvedený derivát. V této reakci se na equilin

23.07.98

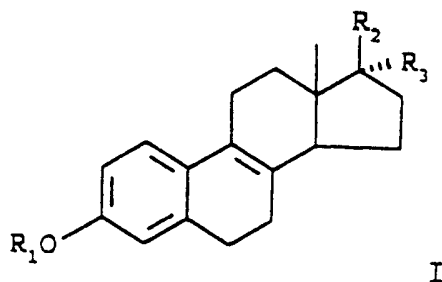
- 3 -

nebo jeho derivát působí lithnou solí ethylendiaminu nebo roztokem amidu lithného v dimethylsulfoxidu.

Podstata vynálezu

5 Předkládaný vynález tedy poskytuje první jednoduchý a nenákladný způsob výroby sulfatovaných steroidních směsí obsahujících delta(8,9)DHE s použitím sulfatace směsi estrogenů obsahující delta(8,9)DHE nebo jeho deriváty, která může být získána izomerizací equilinu nebo jeho derivátu.

10 Ačkoliv směsi estrogenů obsahující sloučeninu podle obecného vzorce I



15 kde

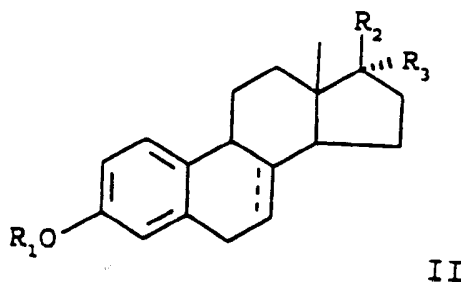
R_1 znamená atom vodíku,

R_2 znamená atom vodíku a R_3 je O-acyl; nebo

R_3 znamená atom vodíku a R_2 je O-acyl; nebo

R_2 a R_3 spolu znamenají atom kyslíku

20 mohou být sulfatovány ve směsi s jednou nebo více sloučenin ze skupiny sloučenin obecného vzorce II



25

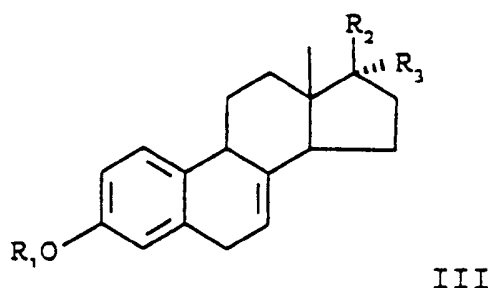
kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam a tečkovaná čára v poloze 7-8 znamená popřípadě přítomnou dvojnou vazbu.

Ve výhodném provedení podle vynálezu znamenají R_2 a R_3 ve vzorci I a/nebo II atom kyslíku. Ještě výhodněji se sulfatuje delta(8,9) estron ve směsi s equilinem.

Podle dalšího provedení vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce II jedním nebo více prekuzory složek přítomných v menších množstvích v přírodních konjugovaných směsích estrogenů, jako jsou sulfátové estery 17 alfa dihydroequilinu, 17 beta dihydroequilinu, 17 alfa estradiolu a 17 beta estradiolu.

Poměr sloučenin v reakční směsi není kritický, ale z ekonomických důvodů je výhodným poměrem stejný poměr jaký se vyskytuje v přírodních směsích.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být vyrobeny izomerizací equilinu a uvedených derivátů obecného vzorce III:



kde R_1 znamená silyl(alkyl)₃ nebo O-tetrahydropyranyl, R_2 a R_3 znamenají spolu atom kyslíku nebo R_2 a R_3 spolu znamenají acetal nebo cyklický acetal.

Termín alkyl, jak se používá v definici vzorců, znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s výhodou s jedním až sedmi atomy uhlíku, jako je hexyl, izobutyl, terciární butyl, propyl, izopropyl, ethyl a methyl. S výhodou je silyl(alkyl)₃ Si(Me)₂ terc.-butyl. Termín acyl znamená acylovou skupinu odvozenou z alkylkarboxylové kyseliny, kde alkylová skupina má výše uvedený význam, nebo odvozenou z kyseliny mravenčí. Acetaly se odvozují od

alkoholů obsahujících s výhodou 1 až 6 atomů uhlíku. Termínem tetrahydropyranyl se míní také ekvivalentní směsné acetaly nebo směsné hemithioacetaly, jako je například ethoxyethyl, methoxyethyl (MOM), methylethoxyethyl, methoxyethoxymethyl (MEM),
5 tetrahydrofuranyl, methylthiomethyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiofuranyl nebo ethery, jako methyl a terc.-butyl, jak se popisují v části Protective Groups v Organic Synthesis, Greene, Th. a Wuts, P. (1991), kapitola 2, str. 14 - 87.

Izomerizace může být prováděna s použitím lithných solí ethylendiaminu. Tento způsob vede k výrobě velmi čistého
10 delta(8,9)DHE. Uvedené lithiové soli mohou být připraveny působením lithia nebo alkylolithia, s výhodou methylolithia na ethylendiamin. Mohou být přidána (pomocná) rozpouštědla, jako tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid apod. Jestliže se přidají (pomocná) rozpouštědla,
15 získají se obvykle derivátů delta(8,9)DHE a equilinu. Lithiumamid v dimethylsulfoxidu (DMSO) poskytuje rovněž směsi delta (8,9)DHE a equilinu nebo jejich derivátů, které mohou být přeměněny podle předkládaného vynálezu na sodné soli jejich sulfátů, kterých je možno použít při výrobě farmaceutických prostředků obsahujících
20 konjugované estrogeny.

S výhodou je poloha C3 obsazena tetrahydropyranyleterem, protože ether může být snadno na aromatické skupině připraven, je stabilní za podmínek izomerizace a po izomerizaci může být snadno odstraněn za získání hydroxylové skupiny pro sulfataci.

25 Jestliže R_1 ve vzorci III znamená silyl(alkyl)₃, izomerizace se s výhodou provádí při teplotě mezi přibližně 0 a 90 °C, výhodněji přibližně 30 °C, jestliže se na equilin nebo jeho deriváty působí lithnou solí ethylendiaminu, nebo při teplotě přibližně 65 °C, jestliže se na equilin nebo jeho deriváty působí lithiumamidem v dimethylsulfoxidu.
30 Jestliže je na druhou stranu skupina R_1 tetrahydropyranyl, na směs substrátu a výše uvedeného rozpouštědla se působí lithnou solí

ethylendiaminu při teplotě mezi přibližně - 78 °C a 50 °C, s výhodou mezi přibližně 0 °C a - 20 °C s použitím THF jako pomocného rozpouštědla.

Jestliže se izomerizační reakce provádí pouze částečně, vytváří
5 se směs sloučenin obecného vzorce III a delta 8,9 derivátů, která může být dále zpracována za získání směsí sulfátů konjugovaných estrogenů. Je možno také popřípadě přidat deriváty obecného vzorce II a v jediném reakčním kroku mohou být všechny sloučeniny sulfatovány současně. Výhodné sloučeniny pro izomerizaci a sulfataci
10 podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny, kde R_2 a R_3 ve vzorcích znamenají atom kyslíku.

Jestliže ve sloučenině vzorce III znamená R_1 silyl(alkyl)₃ nebo tetrahydropyranyl, deriváty mohou být izomerizovány a následně hydrolyzovány, což vede ke sloučeninám podle vzorce I nebo směsi
15 sloučenin podle vzorců I a III, kde R_1 znamená atom vodíku, působením mírné kyseliny jako je zředěná ($\leq 0,2$ N) kyselina chlorovodíková, a 50 % kyseliny octové s pomocnými rozpouštědly jako THF, aceton, methylenchlorid, ethanol nebo působením látek jako trimethylsilyljodid/trimethylsilylbromid v methylenchloridu; methyljodid
20 v acetonu, H_2O , $NaHCO_3$; pyridinium-p-toluensulfonát, terc.-butanol; tetrabutylamoniumfluorid v methylenchloridu; $AgNO_3$ v acetonu na deriváty za neutrálních podmínek, jak se popisuje v Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, Th. a Wuts, P. (1991), kapitola 2, str. 14 - 87.

25 Takto získaná směs estrogenových derivátů může být sulfatována podle vynálezu ve směsi s jedním nebo více monoacylovými deriváty ze skupiny 17 alfa dihydroequilinu, 17 beta dihydroequilinu, 17 alfa estradiolu a 17 beta estradiolu.

Následující příklady jsou ilustrativní a v žádném případě by
30 neměly být chápány jako limitující rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5 Lithium (13 g) bylo po částech přidáno do 920 ml ethylendiaminu v atmosféře dusíku při teplotě 95 °C a směs byla míchána 30 min při 100 °C. Reakční směs byla ochlazena na 23 °C, potom bylo přidáno 100 g equilinu při teplotě ≤ 30 °C. Směs byla míchána další 2 h při 30 °C. Suspenze byla nalita do 2,5 l ledové vody,
10 při teplotě ≤ 25 °C byla přidávána kyselina octová do dosažení pH 7. Vodná vrstva byla extrahována 3 x 2,5 l ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta vodou, bylo přidáno 5 g aktivního uhlí (Norit®) a suspenze byla míchána při 21 °C 30 min. Suspenze byla filtrována přes dicalit a filtrát byl odpařen pod vakuem do dosažení objemu
15 přibližně 500 ml. Suspenze byla míchána 1 h při 0 °C a potom byl krystalický materiál odfiltrován, promyt ethylacetátem a sušen ve vakuu při 40 °C za získání 81 g delta(8,9)dehydroestronu, s čistotou přibližně 90 %.

 Obsah delta(8,9)DHE a equilinu byl stanoven s použitím ^1H
20 NMR spektroskopie, kde charakteristické vrcholy jsou 0,90 ppm (C18) pro delta (8, 9) DHE a 5,53 ppm (C7) a 0,79 ppm (C18) pro equilin.

Příklad 2

 Lithiumamid (5 g) byl přidán do směsi 5 g equilinu ve 150 ml
25 DMSO. Směs byla zahřáta na 65 °C a míchána 70 min. Reakční směs byla vlita do 500 ml vody a okyselena na pH 6,5 s použitím 4 N kyseliny chlorovodíkové. Krystaly byly odfiltrovány, promyty vodou a sušeny pod vakuem při 40 °C za získání 5 g směsi 4:5 equilinu a delta(8,9)-dehydroestronu.

Příklad 3

- 6% roztok methyllithium-lithiumbromidového komplexu v diethyletheru (23,5 ml) byl přidán v průběhu přibližně 15 min do
- 5 46 ml ethylendiaminu v atmosféře dusíku při teplotě přibližně 25 °C. Teplota směsi byla zvýšena na 55 °C a diethylether byl oddestilován. Potom byla reakční směs míchána 1 hod při 55 °C. Směs byla ochlazená na 20 °C a bylo přidáno 2,5 g equilinu. Směs byla míchána ještě dalších 70 min při 30 °C.
- 10 Suspenze byla vlita do ledové vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Po odpaření ethylacetátového extraktu na objem 20 ml a ochlazení na 0 °C bylo získáno 2 g krystalického delta-8-estronu.

Příklad 4

- 15 Lithium (1,1 g) bylo po částech přidáno do 80 ml ethylendiaminu v atmosféře dusíku při 100 °C a směs byla míchána 30 min při 100 °C. Reakční směs byla ochlazená na 23 °C, potom bylo přidáno 4 g 17β-dihydroequilinu při teplotě ≤ 30 °C. Směs byla míchána další 4 hod při 30 °C. Suspenze byla vlita do 250 ml ledové vody a při teplotě ≤ 25 °C
- 20 byla přidávána kyselina octová do dosažení pH 7. Suspenze byla ochlazená na 5 °C a krystaly byly odfiltrovány. Krystaly byly suspendovány ve 150 ml vody a bylo přidáno 100 ml ethylacetátu. Vrstvy byly odděleny a ethylacetátový roztok byl odpařen pod vakuem do dosažení objemu 20 ml. Suspenze byla míchána při - 15 °C 1 hod,
- 25 potom byly krystaly odfiltrovány, promyty ethylacetátem a sušeny pod vakuem při 40 °C za získání 2,5 g 8,9-dehydro-17β-estradiolu, s čistotou > 95 %.

Příklad 5

Roztok methyllithium-lithiumbromidu (20 ml, 2,1 M) v diethyletheru byl přidán v průběhu 10 min do 40 ml ethylendiaminu v atmosféře dusíku při 36 °C. Teplota směsi byla zvýšena na 55 °C a diethylether byl oddestilován. Směs byla míchána 1 h 55 °C. Reakční směs byla ochlazena na 3 °C, a potom bylo přidáno 2 g equilin-3-methyletheru při teplotě ≤ 10 °C. Směs byla míchána další 2 hod při 12 °C a potom bylo přidáno 200 ml ledové vody. Ke směsi byla přidávána kyselina octová do dosažení pH 8. Suspenze byla míchána 1 hod při 15 °C a potom byly krystaly odfiltrovány, promyty vodou a sušeny ve vakuu při 45 °C za získání 2,0 g 8,9-dehydro-estron-3-methyletheru, s čistotou přibližně 80 %.

Příklad 6

Postupem popsaným v příkladu 5 bylo působeno na 17 β -dihydroequilin-3,17-diacetát, směsí methyllithium/ethylendiamin 30 °C za získání 8,9-dehydro-17 β -estradiol v kvantitativním výtěžku s čistotou přibližně 90 %.

Příklad 7

Postupem popsaným v příkladu 4 bylo působeno na equilin-17-neopentylacetal směsí lithium/ethylendiamin při 20 °C za poskytnutí výtěžku 90 % 8,9-dehydro-estron-17-neopentylacetalu s čistotou přibližně 90 %.

Příklad 8

Postupem popsaným v příkladu 4 bylo působeno na 17 β -dihydroequilin-3,17-di(trimethylsilylether) směsí lithium/ethylendiamin

za poskytnutí 8,9-dehydro-17 β -estradiolu v kvantitativním výtěžku s čistotou přibližně 90 %.

Příklad 9

5 K suspenzi equilinu (5 g) v 80 ml methylenchloridu bylo přidáno 13,3 ml 3,4dihydro-2H-pyranu a 36 mg kyseliny p-toluensulfonové při 0 °C. Směs byla míchána 90 min při 0 °C a potom bylo přidáno 1,3 ml triethylaminu. Reakční směs byla promyta vodou, sušena síranem sodným a odpařena dosucha. Surový equilin-3-tetrahydropyranylether
10 (6,5 g) byl použit pro izomerizaci.

Příklad 10

Roztok methyllithium-lithiumbromid (8,1 ml, 2,1 M) v diethyletheru byl přidán v průběhu 10 min k 16,2 ml ethylendiaminu
15 v atmosféře dusíku při 36 °C. Teplota směsi byla zvýšena na 55 °C a diethylether byl oddestilován. Směs byla dále míchána 1 hod při 55 °C a potom ochlazená na 3 °C. Po přidání 34,4 ml tetrahydrofuranu byla směs a ochlazená na -10 °C a byl přidán equilin-3-tetrahydropyranylether (1,15 g) při teplotě $\leq$ -5 °C. Směs byla míchána
20 další 3 hod při -10 °C a potom bylo přidáno 45 ml ledové vody. Tetrahydrofuran byl potom s použitím vakua oddestilován a zbylá suspenze byla míchána 1 hod při 15 °C. Krystaly byly odfiltrovány, promyty vodou a sušeny pod vakuem při 45 °C za získání delta(8,9)dehydroestron-3-tetrahydropyranyletheru (1,0 g).

25

Příklad 11

Suspenze 0,73 g delta(8,9)-dehydroestron-3-tetrahydropyranyletheru ve směsi kyselina octová/acetón/voda (4:2:1, 35,7 ml) byla zahřáta pod zpětným chladičem a vařena 90 min. Po

ochlazení na 20 °C bylo přidáno 36,5 ml vody a krystalický produkt byl zfiltrován, promyt vodou a sušen pod vakuem za získání 0,46 g delta(8,9)-dehydroestronu.

5 Příklad 12

Kyselina sírová (8,2 ml) a acetanhydrid (14,5 ml) byly přidána k pyridinu (80 ml) při teplotě 30 °C v atmosféře dusíku. Směs byla míchána 1 hod při 50 °C, potom byl přidán trometamol (0,6 g) a směs byla míchána až do vyčerpání. Delta(8,9)-dehydroestron (4 g) a 17 α -
10 dihydroequilinmonoacetát (20,2 g) byly přidány a potom byl přidán pyridin (21 ml) a směs byla míchána 3 hod při 50 °C. Po ukončení reakce byla směs ochlazená na 5 °C a rozetřena s diethyletherem (300 ml), což vedlo k vytvoření oleje a svrchní vrstvy. Svrchní vrstva byla dekantována a zbytek byl rozpuštěn v methanolu (375 ml). Byl
15 přidán roztok hydroxidu sodného (12,8 g) v methanolu (0,3 l) a směs byla míchána 2,5 hod při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce byla směs ochlazená na 20 °C a byla přidána směs n-butanolu (0,65 l) a vody (0,15 l). Methanol byl odpařen ve vakuu a organická vrstva byla promyta 5% roztokem chloridu sodného
20 a vodou. Po odpaření organické vrstvy dosucha byl zbytek rozpuštěn ve 100% ethanolu (0,29 l) při 60 °C a směs byla míchána v přítomnosti aktivního uhlí (0,6 g) 30 min při 60 °C. Suspenze byla filtrována a filtrát byl částečně koncentrován ve vakuu. Roztok byl ochlazen na 10 °C a rozetřen s diethyletherem (0,27 l). Sraženina byla
25 odfiltrována, promyta diethyletherem a sušena ve vakuu za získání 15,5 g směsi 1:5 sodné soli sulfátu delta(8,9)-dehydroestron a 17 α -dihydroequilinu. GLC analýza ukázala získání úplného množství všech vložených steroidů.

Příklad 13

Postupem popsaným v příkladu 12 byla směs delta(8,9)-dehydroestronu (12,5 g) a equilinu (12,5 g) sulfatována směsí kyselina sírová/acetanhydrid/pyridin. Směs surových sulfátů pyridinu byla
5 zmýdelněna a převedena na odpovídající směs sulfátů sodných hydroxidem sodným v methanolu, jak bylo popsáno v příkladu 12 za získání 27,5 g 1:1 směsi sodné soli sulfátu delta(8, 9)dehydroestronu a equilinu. Analýza GLC ukázala získání celého množství vložených steroidů.

10

Příklad 14

Postupem popsaným v příkladu 12 byla sulfatována směs delta (8,9)-dehydroestronu (6,1 g), 17 α -dihydroequilinmonoacetátu (35,8 g), 17 β -dihydroequilinmonoacetátu (3,5 g), 17 α -estradiolmonoacetátu
15 (9,5 g), a 17 β -estradiolmonoacetátu (1,2 g) směsí kyselina sírová/acetanhydrid/pyridin. Ke směsi surových pyridinsulfátů byl přidán hydroxid sodný v methanolu a směs byla zpracována, jak bylo popsáno v příkladu 12 za získání 44,4 g směsi 6:8:1:31:3 sodné soli sulfátu delta(8,9)dehydroestronu, sodné soli sulfátu 17 α -
20 dihydroequilinu, sodné soli sulfátu 17 β -dihydroequilinu, sodné soli sulfátu 17 α -estradiolu, a sodné soli sulfátu 17 β -estradiolu. Analýza GLC ukázala získání celého množství všech vložených steroidů.

25

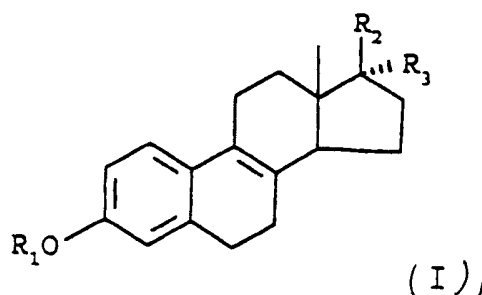
Zastupuje:

23.07.98

- 13 -

PATENTOVÉ NÁROKY

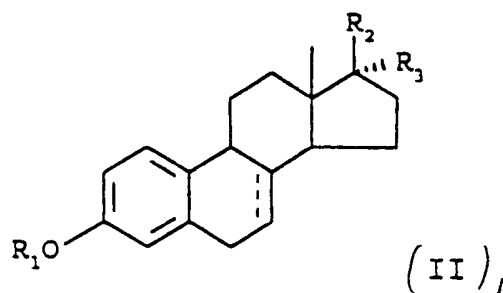
1. Způsob výroby směsi sulfatovaných estrogenů,
 5 vyznačující se tím, že zahrnuje sulfataci
 sloučenin obecného vzorce I, tj. derivátů delta 8,9 estronu,



kde

 R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená atom vodíku a R_3 je O-acyl; nebo R_3 znamená atom vodíku a R_2 je O-acyl; nebo R_2 a R_3 spolu znamenají atom kyslíku

ve směsi s jednou nebo více sloučenin^{ami} ze skupiny sloučenin
 obecného vzorce II



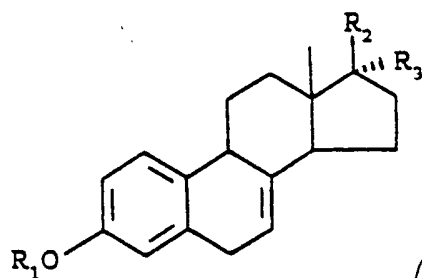
kde

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy a tečkovaná čára
 v poloze 7-8 znamená popřípadě přítomnou dvojnou vazbu.

23.07.98

- 14 -

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e R_2 a R_3 ve vzorci I a/nebo II znamenají atom kyslíku.
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
5 ž e delta 8,9 estron se sulfatuje ve směsi s equilinem.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e delta 8,9 estron se sulfatuje s alespoň jednou ze
sloučenin zvolených ze skupiny monoacylových derivátů 17
10 alfa dihydroequilinu, 17 beta dihydroequilinu, 17 alfa estradiolu
a 17 beta estradiolu.
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e směs se sulfatuje v poměru, ve kterém je přítomna
15 v přirozeně se vyskytujících směsích konjugovaných
estrogenů.
6. Způsob výroby sulfatované směsi estrogenů,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e před konverzí směsi na
20 odpovídající sulfáty podle nároku 1 až 5 se alespoň sloučeniny
vzorce I, kde R_1 znamená atom vodíku, vytvoří ze sloučenin
podle vzorce III, kde R_1 znamená silyl(alkyl)₃ nebo
tetrahydropyranyl.
- 25 7. Způsob výroby sulfatované směsi estrogenů,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje kroky:
a. částečné izomerizace sloučenin obecného vzorce III



(III),

5

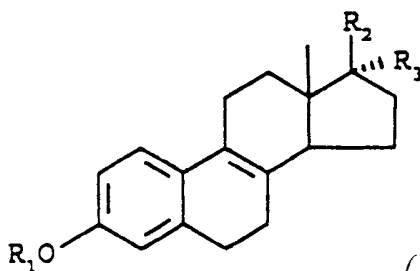
kde

R_1 znamená silyl(alkyl)₃ nebo O-tetrahydropyranyl,

R_2 a R_3 znamenají spolu atom kyslíku; nebo

10

R_2 a R_3 spolu znamenají acetal nebo cyklický acetal, s lithiovou solí ethylendiaminu, popřípadě ve směsi s tetrahydrofuranem, nebo s lithiamamidem v dimethylsulfoxidu, za vzniku sloučenin obecného vzorce I



15

(I),

kde

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy;

20

b. přeměny sloučenin získaných z kroku a., přičemž substituentem R_1 se stane atom vodíku a R_2 a R_3 spolu tvoří atom kyslíku;

c. sulfatace sloučenin získaných v kroku b., popřípadě ve směsi s jedním nebo více monoacylovými deriváty ze skupiny 17 alfa dihydroequilinu, 17 beta dihydroequilinu, 17 alfa estradiolu a 17 beta estradiolu.

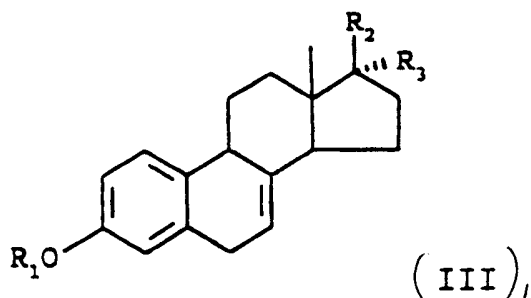
25

8. Způsob výroby sulfatované směsi estrogenů, vyznačující se tím, že zahrnuje kroky

23.07.98

- 16 -

a. izomerizace sloučenin obecného vzorce III



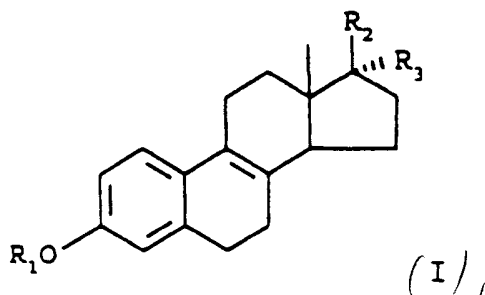
kde

R_1 znamená silyl(alkyl)₃ nebo O-tetrahydropyranyl;

R_2 a R_3 znamenají spolu atom kyslíku; nebo

R_2 a R_3 spolu znamenají acetal nebo cyklický acetal,

s lithiovou solí ethylendiaminu, nebo s lithiamamidem v dimethylsulfoxidu, za vzniku sloučenin obecného vzorce I



kde

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy;

b. přeměny sloučenin získaných z kroku a., přičemž substituentem R_1 se stane atom vodíku a R_2 a R_3 spolu tvoří atom kyslíku;

c. sulfatace sloučenin získaných v kroku b., ve směsi s jedním nebo více monoacylovými deriváty ze skupiny 17 alfa dihydroequilinu, 17 beta dihydroequilinu, 17 alfa estradiolu a 17 beta estradiolu.

9. Způsob podle nároku 7 nebo 8, vyznačující se tím, že R_2 a R_3 spolu znamenají atom kyslíku.

Zastupuje: