



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131176** (13) **C2**

(51) МПК (2026.01)

C07J 1/00

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 15/00

A61P 17/00

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 25/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

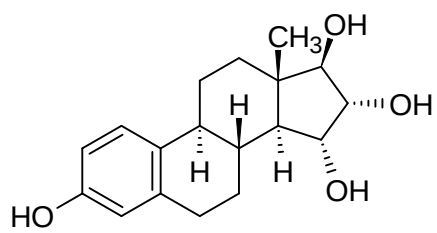
(21) Номер заявки:	а 2022 01010	(72) Винахідник(и):	Ловаш Роберт (HU), Маго Шандор (HU), Бачка Ілдіко (HU), Маєр Беатрікс (HU)
(22) Дата подання заявки:	02.09.2020	(73) Володілець (володілці):	РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	03.09.2026	(74) Представник:	Девізорова Надія Вікторівна, реєстр. №203
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P1900315	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004/041839 A2, 21.05.2004 WO 2013/012328 A1, 24.01.2013 WO 2019/154899 A1, 15.08.2019 Synthesis of Epimeric 15-Hydroxyestriols, New and Potential Metabolites of Estradiol / JACK FISHMAN, HENRY GUZIK // The Journal of Organic Chemistry. 1968. Vol. 33. № 8. P. 3133-3135 Syntheses of estetrol monoglucuronides / TOSHIO NAMBARA et al. // Steroids. 1976. Vol. 27. № 1. P. 111-122
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.09.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	04.05.2022, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	02.09.2026, Бюл.№ 35		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2020/058148, 02.09.2020		

(54) ПРОМИСЛОВИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВИСОКОЧИСТОГО ЕСТЕТРОЛУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання естетролу, що має формулу (I) та його похідних, як проміжних сполук застосованих у способі.

UA 131176 C2

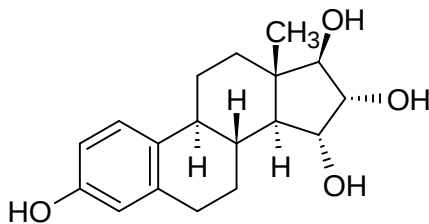


I

Винахід відноситься до отримання естетролу (естра-1,3,5(10)-трієн-3,15 α ,16 α ,17 β -тетролу), що має формулу (I), його похідних, захищених у положеннях 3,15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (III), і його 3-гідроксипохідних, захищених у положеннях 15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (IV), і до проміжних сполук, що мають загальні формули (III) і (IV), застосованим у способі. Інший аспект винаходу відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого способом згідно з винаходом, для виготовлення фармацевтичної композиції.

ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Естетрол (естра-1,3,5(10)-трієн-3,15 α ,16 α ,17 β -тетрол), що має формулу (I), являє собою сполуку, що має слабку естрогенну активність, яка виявляється в організмі жінки і виробляється печінкою плоду під час вагітності.

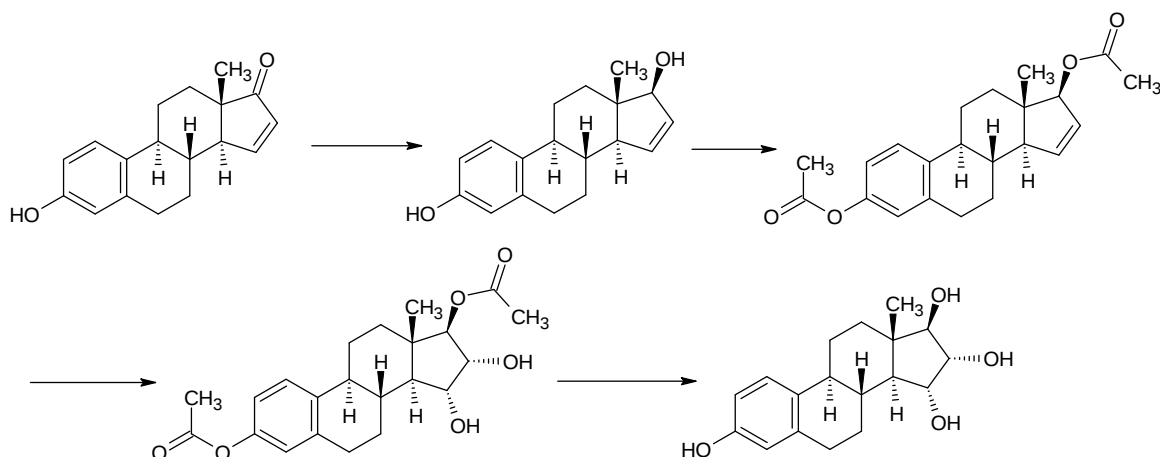


I

Було виявлено, що естетрол здатний надавати дію при гормонозамісній терапії, в способі лікування сухості піхви, в способі лікування перименопаузальних симптомів (наприклад, нападоподібного відчуття жару, нічної пітливості), в способі контрацепції, в способі підвищення лібідо, в способі лікування шкірних покривів і поліпшення загоєння ран, в способі лікування або запобігання (профілактики) аутоімунного порушення, пухлин молочних залоз, раку передміхурової залози і колоректальних пухлин і в способі нейрозахисту (наприклад, при неонатальній енцефалопатії) (WO 02/094275 A1, WO 02/094276 A1, WO 02/094278 A1, WO 02/094279 A1, WO 03/041718 A1, WO 03/103684 A1, WO 03/103685 A1, WO 2004/006936 A1, WO 2004/037269 A1, WO 2007/081206 A1, WO 2008/085038 A2, WO 2013/021025 A1, WO 2013/156329 A1, WO 2018/024912 A1, WO 2018/065076 A1, WO 2019/025031 A1; Estetrol, останнє оновлення - 14 травня 2019 р., <https://adisinsight.springer.com/drugs/800044874>; Gaspard із співавт., *Maturitas* 124 (2019) стор. 153, Abstract P09; Apter з співавт. *Eur. J. Contracept. Reprod. HC* (2017) 22(4):260-267; Tskitishvili із співавт., *J. Endocrinol.* (2017) 232(1):85-95; Coelingh Bennick з співавт., *Climacteric* (2008) 11(Suppl1):47-58).

Вперше синтез естетролу, представлений Реакційною схемою 1, був описаний Fishman із співавт. (Fishman, J., Guzik, H., *Tetrahedron Letters*, 1967, 30:2929-2932). Відновлення вихідної 15-ен-17-кетосполуки тетрагідроалюмінатом літію призводить до отримання сполуки типу алілового спирту, з якого утворюється діацетат. Окислення діацетату тетраоксидом осмію в піридині призводить до отримання естетролдіацетату, який при кип'яченні в метанолі з ацетатом калію утворює естетрол. У названій публікації немає даних щодо виходу і чистоти; для підтвердження ідентичності сполуки приведені температура плавлення (230-235 °C), питоме обертання ($[\alpha]_D^{26} = 135^\circ$ (EtOH)) і дані ЯМР (60 МГц).

Реакційна схема 1

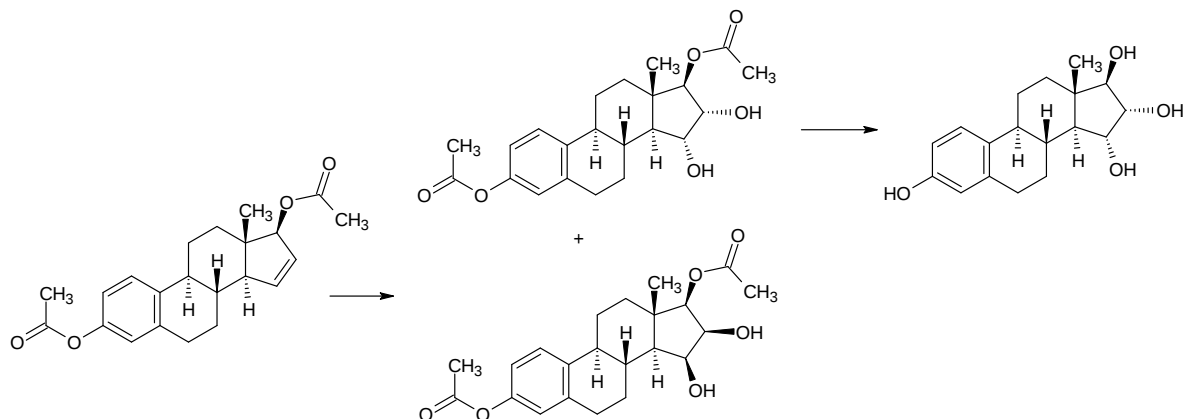


У синтезі, описаному Suzuki із співавт. (Suzuki, E., Namba, S., Kuruhara, H., Goto, J., Matsuki, Y., Nambara, T., Steroids, 1995, 60, 277-284), як показано на Реакційній схемі 2, 15-ен-17-ацетоксипохідна була окислена в бензолі еквівалентною кількістю тетраоксиду осмію у присутності піридину. Отримані ізомерні діацетати розділяли колонковою хроматографією, отримуючи 15 α ,16 α ,17 β -діацетат з виходом 46 % та ізомерний 15 β ,16 β ,17 β -діацетат з виходом 12 %.

Співвідношення ізомерів, що обчислюється з даних кількостей отриманих продуктів, складає 78,9/21,1 (15 α ,16 α /15 β ,16 β).

Лужний гідроліз 15 α ,16 α ,17 β -діацетату призводить до утворення естролу з виходом 67 %. Дані щодо чистоти не наводяться, і, як вказано, температура плавлення продукту складає 233-235 °C.

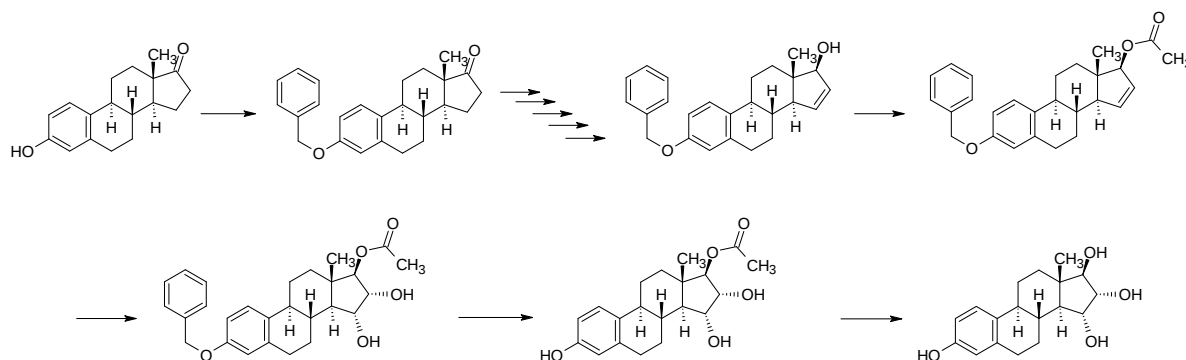
Реакційна схема 2



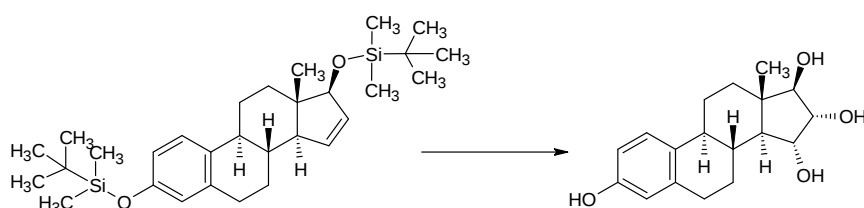
У патентній заявці WO 2004/041839 A2 (Pantarhei) - Реакційна схема 3 – з естрону, захищеного за допомогою перетворення на простий 3-бензиловий ефір, в результаті проведення декількох відомих етапів утворюється простий бензиловий ефір Δ^{15} -естрадіол-17-ацетату, який окислюють зафіксованим на полімері тетраоксидом осмію обробкою в суміші розчинників гептан-етилацетат, отримуючи неочищений продукт, який потім кристалізують у потрібній суміші розчинників (гептан-етилацетат-етанол), отримуючи простий бензиловий ефір естрол-17-ацетату з виходом 43 % і чистотою 98,7 % (ізомерна чистота: 99,5 %). Зняття захисту каталітичним гідруванням (вихід 92 %) і лужний гідроліз (вихід 92,5 %) призводять до отримання естролу. Вказано, що чистота продукту складає 99,5 %. Таке ж рішення також описане в патентній заявці WO 2013/012328 A1 (Donesta).

Згідно з описом, чисту проміжну сполуку отримують з великими втратами під час кристалізації з потрібної суміші розчинників, застосування якої технологічно не вигідне. З економічної точки зору це рішення також викликає питання.

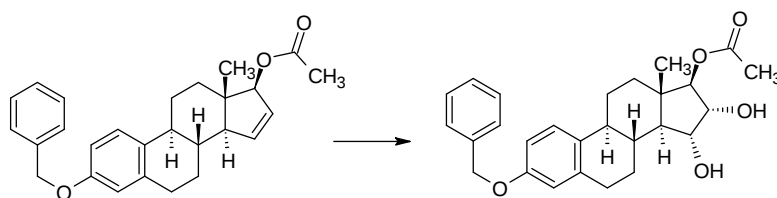
Реакційна схема 3



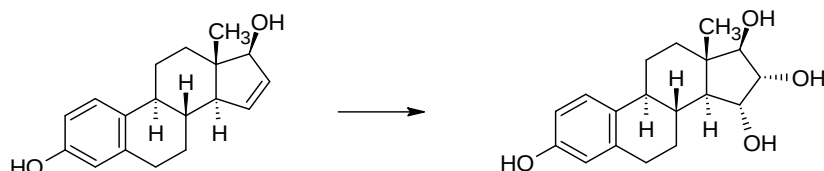
- У патентній заявці WO 2013/050553 A1 (Estetra), в Реакційній схемі 4, як окислювач також вказаний перманганат калію, але не вказані співвідношення ізомерів, чистота і вихід.
- Реакційна схема 4



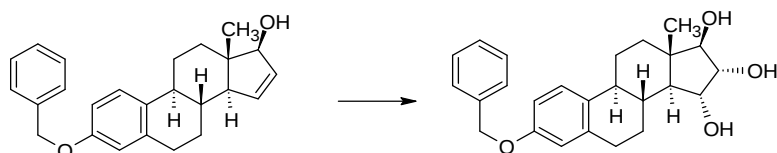
- У прикладах, приведених у патентній заявці WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) - Реакційна схема 5 – як окислювач для цис-гідроксилювання при температурі 55-60 °C застосовували тетраоксид осмію, зафіксований на полі-4-вінілпіридині (скорочено "ПВП"). В разі окислення Δ^{15-17} -ацетоксипохідної тетраоксидом осмію в реакційній суміші було виявлено співвідношення ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β , що становить 80/20, і продукт отримували з виходом 88 %, проте, дані щодо чистоти приведені не були:
- Реакційна схема 5



- У випадку $\Delta^{15-17\beta}$ -гідроксипохідної повідомляли про вихід 62 % і співвідношенні ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β = 90/10, але дані щодо чистоти приведені не були:
- Реакційна схема 6



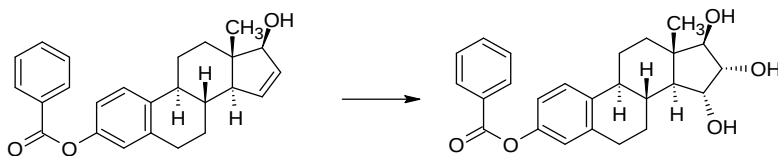
- У разі простого бензильового ефіру з виходом 99 % отримували суміш ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β відносно 90/10, але дані щодо чистоти приведені не були:
- Реакційна схема 7



У разі 3-бензоїльної сполуки отримували суміш ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β відносно 90/10 з виходом 92 %, але дані щодо чистоти приведені не були:

Реакційна схема 8

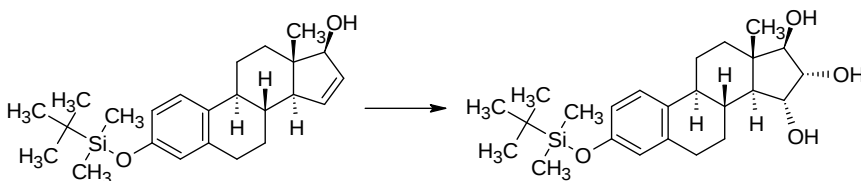
5



У разі простого трет-бутилдиметилсилільного ефіру отримували суміш ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β відносно 90/10 з виходом 101 %, але дані щодо чистоти приведені не були:

Реакційна схема 9

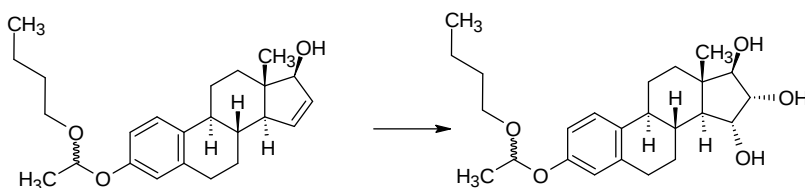
10



У разі простого 1-бутоксіетильного ефіру отримували суміш ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β відносно 90/10 з виходом 96,5 %, проте, дані щодо чистоти приведені не були:

Реакційна схема 10

15



20

У документі WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) не приведена інформація щодо чистоти описаних у цій роботі похідних естетролу, захищених по групі 3-ОН, які мають формулу (I), і також не описано отримання з них естетролу; крім того, вміст цієї роботи не дозволяє отримувати естетрол з чистотою, відповідною для діючої речовини.

25

У патентній заявці WO 2015/040051 A1 (Crystal Pharma) показане цис-гідроксилювання через $\Delta^{15-3,17\beta}$ -дигідроксипохідні, що мають однакові або відмінні захисні групи. Вказані надзвичайно низькі (1-9 %) міри перетворення при дії окислювачів на основі перманганату калію. Застосування як окислювача тетраоксиду осмію на полі-4-вінілпіридині дозволило із задовільною мірою перетворення отримати похідні естетролу, захищені за гідроксильними групами в положеннях 3 і 17. Зняття захисту окремо призвело до отримання естетролу у вигляді суміші ізомерів 15 α ,16 α /15 β ,16 β відносно 98/2-99/1. В описі не приведені дані щодо чистоти. Крім того, опис не містить будь-якої інформації про спосіб отримання естетролу з чистотою діючої речовини із утворених проміжних сполук.

30

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок або про відсутність способу отримання естетролу лікарської чистоти, або про те, що отримання чистої діючої речовини може бути здійснене з недостатнім виходом і поганими економічними показниками.

35

У сучасних фармакопейних нормативах у даний час рекомендований ряд способів випробувань, таких як визначення чистоти способами на основі вискоєфективної рідинної хроматографії, і, крім того, ці нормативи встановлюють і обмежують число і кількості забруднюючих речовин. У разі стероїдних діючих речовин у загальних вимогах вказана гранична величина загального вмісту всіх забруднень, яка складає 0,5 %, тоді як гранична величина індивідуальної забруднюючої речовини складає 0,10 %. Для відповідності вимогам до якості цільового продукту необхідно синтезувати ключову проміжну сполуку (сполуки) відповідної чистоти, що особливо важливе для сполуки, яка погано кристалізується і погано піддається очищенню, як-от, наприклад, естетрол.

40

45

Зважаючи на вищесказане, все ще існує необхідність створення альтернативного промислового способу отримання естетролу, який дозволяє отримувати естетрол з високою

чистотою і може бути здійснений за допомогою синтезу через проміжні сполуки, що мають відповідні властивості (наприклад, здатність до кристалізації, очищення, витягання і підвищення виходу).

СУТЬ ВИНАХОДУ

Винахід відноситься до способу отримання естетролу, що має формулу (I), його похідних, захищених у положеннях 3,15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (III), і його 3-гідроксипохідних, захищених у положеннях 15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (IV), і до проміжних сполук, що мають загальні формули (III) і (IV), застосованих у способі.

Промисловий спосіб згідно з винаходом полягає в синтезі естетролу, що має формулу (I), виходячи із сполуки, що має формулу (II).

Захищені в положенні 3 тріольні похідні, що мають формулу (II), можуть бути отримані відповідно до способу, описаного в патентній заявці WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) – Реакційна схема 7 – із 3-бензилокси-естра-1,3,5(10),15-тетраєн-17-олу.

Сполуки, що мають загальну формулу (III), отримують ацилюванням сполуки, що має формулу (II), і подальшим очищенням.

Сполуки, що мають загальну формулу (IV), отримують відщепленням бензильної групи від сполук, що мають загальну формулу (III).

Естетрол, що має формулу (I), отримують лужним гідролізом сполук, які мають загальну формулу (IV).

Винахід також відноситься до проміжних сполук, що мають загальні формули (III) і (IV), отримуваним способом, описаним вище.

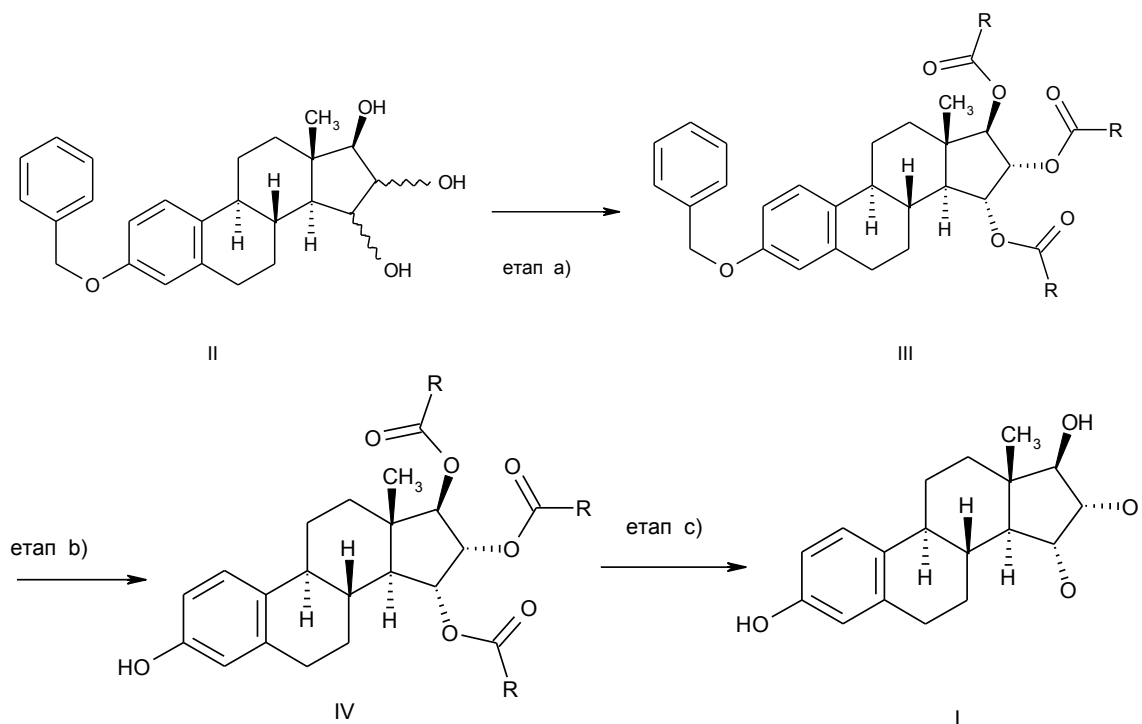
Винахід також відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отримуваного способом згідно з винаходом, при отриманні фармацевтичної композиції.

ВІДОМОСТІ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ

ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Винахід відноситься до способу отримання естетролу, що має формулу (I), його похідних, захищених у положеннях 3,15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (III), і його 3-гідроксипохідних, захищених у положеннях 15 α ,16 α ,17 β , які мають загальну формулу (IV), і до проміжних сполук, що мають загальні формули (III) і (IV), застосованих у способі.

Промисловий спосіб згідно з винаходом полягає в синтезі естетролу, що має формулу (I), виходячи із сполуки, яка має формулу (II), відповідно до наступної реакційної схеми, в якій R означає метильну групу або атом водню:



Похідні тріолі, захищені в положенні 3, що мають формулу (II), можуть бути отримані способом, описаним у патентній заявці WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma), тобто приведену у вказаній роботі як приклад сполуку 7,3-бензилокси-естра-1,3,5(10),15-тетраєн-17-ол, окислюють

окислювачем, як-от осміат калію або тетраоксид осмію, необов'язково у присутності співокислювача, такого як триалкіламін-N-оксид, такого як триметил- або триетиламін-N-оксид, у розчиннику, що змішується з водою, такому як 2-бутанон, ацетон, тетрагідрофуран, трет-бутанол, переважно в 2-бутаноні.

5 Етап (а): Ацилювання 15,16,17-тріольної похідної

На етапі а) способу згідно з винаходом похідну естетролу, захищену в положеннях 3,15α,16α,17β, представлену загальною формулою (III), отримують, виділяючи або не виділяючи, ацилюванням із відповідного 15,16,17-тріолу, захищеного в положенні 3, який має формулу (II), у відповідному розчиннику, використовуючи відповідний реагент.

10 Застосований при ацилюванні розчинник являє собою розчинник, вибраний з групи, що складається з аліфатичних і ароматичних вуглеводнів, галогенованих вуглеводнів, складних ефірів і простих ефірів, розчинників, що переважно не змішуються з водою, як-от толуол, дихлорметан або етилацетат.

15 У одному з прикладів здійснення реагент, застосований для ацилювання при R = метил (ацетилювання), переважно являє собою оцтовий ангідрид, ацетилхлорид або ацетилбромід.

У іншому прикладі здійснення реагент, застосований для ацилювання при R = водень (формілування), переважно являє собою змішаний ангідрид оцтової кислоти і мурашиної кислоти.

20 Ацилювання проводять у присутності основи-аміну, переважно піридину або 4-диметиламінопіридину.

Ацилювання проводять в інертній атмосфері, переважно в атмосфері N₂.

У одному з прикладів здійснення етап ацилювання додатково включає кристалізацію отримуваної сполуки, що має формулу (III), з C₁₋₃-спиртів, переважно метанолу.

25 У іншому прикладі здійснення етап (а) може бути виконаний послідовно щодо вищезгаданого дигідроксилювання, після чого виконують ацилювання без очищення та/або виділення проміжних сполук, тобто сполук, що мають формулу (II), отримуючи при цьому кінцевий продукт високої чистоти з хорошим виходом. Це особливо корисно для промислового застосування, при якому зменшення кількості етапів способу призводить до економічного ефекту і до спрощення способу, оскільки усуває необхідність проведення таких етапів, як

30 очищення та/або виділення між двома іншими етапами.
Даний винахід відноситься до сполуки, що має загальну формулу (III), в якій R являє собою метил або атом водню, тобто до (15α,16α,17β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриацетату (Приклад 1) і до (15α,16α,17β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриформіату (Приклад 3).

35 Етап (b): Відщеплення бензильної групи від 3,15,16,17-захищеної похідної

На етапі b) способу згідно з винаходом 3-гідрокси похідну естетролу, захищену в положеннях 15α,16α,17β, що має загальну формулу (IV), отримували видаленням захисної бензильної групи, яка знаходиться в положенні 3 похідної, представленій загальною формулою (III), за допомогою гідрування з перенесенням водню або каталітичного гідрування.

40 У одному з прикладів здійснення відщеплення бензильної групи здійснюють каталітичним гідруванням газоподібним воднем, і каталізатор вибирають з групи, що складається з паладію або паладію на носіїві (вугіллі, оксиді алюмінію тощо). Каталізатор переважно являє собою Pd/C. Розчинник, застосований для каталітичного гідрування, вибраний з групи, що складається із спиртів, складних ефірів і кетонів, і переважно являє собою етилацетат.

45 У іншому прикладі здійснення відщеплення бензильної групи здійснюють гідруванням з перенесенням водню із застосуванням як реагенту циклогексену. Розчинник, застосований для гідрування з перенесенням водню, являє собою спирт, переважно етанол.

50 Етап відщеплення бензильної групи додатково включає кристалізацію отримуваної сполуки, що має загальну формулу (IV), із складних ефірів, вуглеводнів, спиртів або сумішей вказаних речовин, переважно із суміші етилацетат/н-гептан.

Даний винахід відноситься до сполуки, що має загальну формулу (IV), в якій R являє собою водень, тобто до (15α,16α,17β)-3-гідроксіестра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриформіату (Приклад 4).

Етап (с): Гідроліз 15,16,17-ацилзахищеної похідної

55 На етапі с) способу згідно з винаходом естетрол, що має формулу (I), отримують зняттям захисту з похідної, що має загальну формулу (IV), в лужному середовищі у присутності карбонату лужного металу або гідроксидів лужних металів у відповідному розчиннику.

Застосований для гідролізу розчинник вибраний з групи, що складається з води, розчинника спиртового типу або їх суміші, переважно із C₁₋₃-спиртів, переважніше із суміші метанолу й води.

60 У одному з прикладів здійснення гідролізу виконують у присутності карбонату лужного металу

або гідрокарбонату лужного металу, переважно карбонату калію.

У іншому прикладі здійснення гідроліз виконують у присутності алкоголяту лужного металу або гідроксиду лужного металу, переважно гідроксиду натрію або літію.

На підставі вищевикладеного, фахівець у даній галузі техніки може легко вибрати реагенти, розчинники, температуру, тиск та інші умови реакції. Вихідні матеріали, реагенти й розчинники, застосовані в способі згідно з винаходом, комерційно доступні та/або можуть бути успішно синтезовані фахівцем у даній галузі техніки. Чистоту продуктів, що описуються в прикладах, визначали способами розділення високоефективною рідинною хроматографією, які відомі фахівцям у даній галузі техніки, застосовуючи як нерухому фазу найбільше широко використовувані силікагелі (наприклад, Ascentis, Kintex), а як рухому фазу з лінійним градієнтом – багатокомпонентну суміш зазвичай застосованих елюентів (наприклад, води, метанолу, ацетонітрилу).

Попри те, що сполука, що має формулу (I) і 15 α ,16 α ,17 β -тріолі, що мають формулу (II), захищені в положенні 3, які описані в літературі, погано кристалізуються, несподівано було виявлено, що сполуки, які мають загальні формули (III) і (IV), кристалізуються добре і можуть бути очищені з високими виходами і можуть бути з високою селективністю відокремлені від ізомерного побічного продукту.

Згідно з винаходом, проведення етапів (a)-(c) переважніше, якщо R означає метильну групу.

Інший приклад здійснення винаходу відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, для отримання фармацевтичної композиції.

Термін "фармацевтична композиція" (або "композиція") означає суміш або розчин, що включає активний інгредієнт, як-от сполука, яка має формулу (I), для введення пацієнтові, такому як людина, якому це необхідно, переважно жінці в період пременопаузи або постменопаузи, в терапевтично ефективній кількості спільно з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами (WO 2016/203006 A1, WO 2016/203009 A1, WO 2016/203044 A1).

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути вироблені у вигляді різних дозованих лікарських форм, таких як тверді або рідкі дозовані лікарські форми. Переважно фармацевтична композиція являє собою тверду дозовану лікарську форму для перорального введення, як-от таблетки (наприклад, таблетки для букального і сублінгвального (під'язикового) введення, шипучі, жувальні таблетки, таблетки для розсмоктування).

Сполука, що має формулу (I), згідно з даним винаходом може бути введена разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у вигляді однієї або декількох дозувань.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку, яка має формулу (I), в комбінації з одним або більше, переважно з одним додатковим активним інгредієнтом. Комбінована композиція включає сполуку, яка має формулу (I), разом з одним або більше іншими активними інгредієнтами в одній дозованій лікарській формі, що також включає фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Інший активний інгредієнт переважно являє собою прогестагенну сполуку, приклади якої включають, без обмежень, прогестерон, левоноргестрел, норгестимат, норетистерон, дидрогестерон, дроспіренон, 3-бета-гідроксидезогестрел, етоногестрел, 17-дезацетилноргестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, алілестренол, анагестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, дісногест, дигідрогестерон, диметистерон, етистерон, етинодіолу діацетат, флугестону ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гідроксиметилпрогестерон, гідроксипрогестерон, лінестренол, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норетинодрел, норгестрел (включаючи d-норгестрел і d1-норгестрел), норгестрієнон, норметистерон (норметадрон), хінгестанол, (17-альфа)-17-гідрокси-11-метил-19-норпрегна-4,15-дієн-20-ін-3-он, тиболон, тримегестон, алгестон ацетофенід, несторін, промегестон, складні ефіри 17-гідроксипрогестерону, 19-нор-17-гідроксипрогестерон, 17-альфа-етинілтестостерон, 17-альфа-етиніл-19-нор-тестостерон, d-17-бета-ацетокси-13-бета-етил-17-альфа-етиніл-гон-4-ен-3-он-оксим. Переважніше, прогестагенний агент являє собою дроспіренон. Іншим активним інгредієнтом також може бути кальцій або вітаміни, переважно, наприклад, і вітамін D.

Дозування, необхідне для досягнення необхідного терапевтичного ефекту, може варіюватися в широких межах, і в кожному випадку його слід адаптувати до індивідуальних вимог, зважаючи на важкість захворювання, стан і масу пацієнта, що приймає терапію, чутливість до активного інгредієнта, шлях введення і кількість введення на добу. Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, який має формулу (I) згідно з винаходом, зазвичай включають від 0,01 до 20 мг, переважно від 1,5 мг до 15 мг, переважніше 15 мг активного інгредієнта в стандартній лікарській формі. Якщо в композиції як інший активний інгредієнт

також міститься дроспіренон, то композиція зазвичай містить від 0,01 до 10 мг, переважно від 1,5 мг до 5 мг, переважніше 3 мг дроспіренону в стандартній лікарській формі. Комбінована композиція також може містити вітамін D.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути вироблені вже відомими способами, наприклад, гранулюванням (мокрим або сухим) або пресуванням. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути вироблені традиційним способом із застосуванням одного або більше фізіологічно (або фармацевтично) прийнятних допоміжних речовин. Може бути застосована будь-яка методика і будь-яка допоміжна речовина, добре відома у даній галузі техніки; так, допоміжні речовини вибирають з наступних категорій, як-от, без обмежень, допоміжні речовини для отримання таблеток, зв'язуючі речовини для таблеток, агенти-модифікатори вивільнення, дезинтегруючі речовини, ковзкі речовини, змащувальні речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизуючі добавки або матеріали покриття. Прикладами відповідних фармацевтичних допоміжних речовин є крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, оксид кремнію, стеарат магнію, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, похідні целюлози, хлорид натрію, гліцерин, пропіленгліколь, вода, етанол і подібні речовини. Вказані вище допоміжні речовини і різні способи отримання є лише репрезентативними прикладами. Також можуть бути застосовані інші матеріали й способи обробки, відомі у даній галузі техніки.

Один з прикладів здійснення винаходу відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, у виготовленні медикаменту для гормонозамісної терапії, для застосування в способі лікування сухості піхви, способі лікування перименопаузальних симптомів (наприклад, нападоподібного відчуття жару, нічної пітливості), в способі контрацепції, способі підвищення лібідо, способі лікування шкірних покривів і поліпшення загоєння ран, способі лікування або профілактики аутоімунного порушення, пухлин молочних залоз, раку передміхурової залози і колоректальних пухлин або в цілях застосування для нейрозахисту.

Інший приклад здійснення винаходу переважно відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, у виготовленні медикаменту для застосування в контрацепції, переважніше в комбінації з дроспіреноном (WO 2019/154899 A1).

Додатковий приклад здійснення винаходу переважно відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, у виготовленні медикаменту для застосування в гормонозамісній терапії.

Інший приклад здійснення винаходу переважно відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, у виготовленні медикаменту для застосування для нейрозахисту (наприклад, при неонатальній енцефалопатії).

Інший приклад здійснення винаходу відноситься до застосування естетролу, що має формулу (I), отриманого описаним вище способом, у виготовленні медикаменту для застосування в лікуванні перименопаузальних симптомів, переважніше в комбінації з дроспіреноном і вітаміном D.

Порівняльний приклад

Отримання суміші ізомерів естетролу ((15 ξ ,16 ξ 17 β)-естра-1,3,5(10)-трієн-3,15,16,17-тетролу) згідно з WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma)

а) Цис-гідроксилування

(15 α ,16 α ,17 β)- і (15 β ,16 β ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріол

20,0 г (55,5 ммоль) 3-бензилоксі-естра-1,3,5(10),15-тетраєн-17-олу (WO 2004/041839 (Pantarhei), Приклад 7) розчиняли в 1400 мл тетрагідрофурану при 20-25 °C в атмосфері N₂, потім до реакційної суміші додавали розчин 14 мл тетраоксиду осмію (OsO₄) в трет-бутанолі концентрацією 2 мас./об. (вміст OsO₄=280 мг) і 11 г N-метилморфолін-N-оксиду і 150 мл води, і перемішували протягом 24 годин в атмосфері N₂ при 20-25 °C. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (тобто тонкошарової хроматографії) (н-гептан: ацетон 1:1).

Обробка: у розчин додавали по краплях 140 мл 5 %-вого розчину Na₂S₂O₅, і туди додавали 100 мг активованого вугілля; суміш перемішували протягом 30 хвилин, і суміш фільтрували через шар целіту. Органічні розчинники видаляли з фільтрату відгоном і додавали 400 мл дихлорметану. Фази розділяли. Органічну фазу промивали 200 мл 10 %-вої соляної кислоти і 200 мл насиченого розчину хлориду натрію, потім сушили й концентрували. Сконцентрований залишок розчиняли в 200 мл метанолу і додавали по краплях в 2 л води при температурі 0-5 °C, перемішували протягом 1 години, фільтрували, і зібрані на фільтрі кристали промивали 20 мл води. Матеріал сушили у вакуумі при 40 °C до постійної маси. Отримували 19,68 г (89,86 %) жовтувато-білих кристалів.

Чистота (ВЕРХ (тобто за даними високоефективної рідинної хроматографії)): 85,18 % $\alpha\alpha\beta$ -

ізомеру, 5,43 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (оцінка за площею піку) (відношення 94,0: 6,0).

Сполука (15 ξ ,16 ξ ,17 β)-естра-1,3,5(10)-трієн-3,15,16,17-тетрол цементувався (кристали злипалися один з одним, перешкоджаючи, таким чином, фільтруванню і витяганню матеріалу, тобто, утрудняючи його очищення) під час перекристалізації в органічних розчинниках, зазвичай у вуглеводнях, простих ефірах, складних ефірах, спиртах або сумішах таких речовин. Як правило, цю сполуку можна кристалізувати лише з води або суміші розчинників (зазвичай спиртів), що змішуються з водою, але і в цьому випадку значних поліпшень співвідношення ізомерів досягти неможливо.

б) Гідрування

((15 α ,16 α ,17 β)- і (15 β ,16 β ,17 β)- естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріол

19,5 г (15 ξ ,16 ξ ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолу розчиняли в 400 мл метанолу при 20-25 °С в атмосфері N₂. У 100 мл сильно охолодженого метанолу суспендували 2,0 г каталізатора 10 % Pd/C, який потім додавали в розчин тріолу. Атмосферу N₂ замінювали атмосферою H₂, і реакційну суміш перемішували при 20-25 °С протягом 6 годин при атмосферному тиску.

Обробка: Каталізатор відфільтровували, реакційну суміш концентрували до 45 мл під зменшеним тиском, додавали 45 мл води, і суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 години, потім фільтрували і двічі промивали на фільтрі 20 мл води, сушили до постійної маси, і отримували, таким чином, 14,5 г (96,67 %) білого кристалічного продукту.

Чистота (ВЕРХ): 87,53 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 5,46 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа) (відношення 94,13: 5,87).

Нижче винахід додатково проілюстрований наведеними необмежуваними прикладами. Зведеного вище опису і прикладів фахівець у даній галузі техніки може виділити основні ознаки винаходу і, не відступаючи від предмету і обсягу винаходу, може внести певні зміни і модифікації для адаптації винаходу до різних сфер застосування й обставин. Таким чином, винахід обмежений не описаними нижче ілюстративними прикладами, а обсягом, визначуваним пунктами формули винаходу, що додаються.

ОПИС ПРИКЛАДІВ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Приклад 1

(15 α ,16 α ,17 β)-3-(Бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолтриацетат

Спосіб А (з виділенням)

а) Цис-гідроксилування

(15 α ,16 α ,17 β)- і (15 β ,16 β ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріол

40 мг дигідрату осміату калію (K₂OsO₄•2H₂O) суспендували в 100 мл 2-бутанону (метилетилкетону) при 20-25 °С в атмосфері N₂ і до нього додавали 7,7мл очищеної води і 1,1 г дигідрату триметиламін-N-оксиду. Два грами (2,0 г, 5,5ммоль) 3-бензилоксі-естра-1,3,5(10),15-тетраєн-17-олу (WO 2004/041839 (Pantarhei), Приклад 7) розчиняли в 40 мл 2-бутанону і додавали по краплях в реакційну суміш. Потім реакційну суміш перемішували при 20-25 °С протягом 28 годин в атмосфері N₂. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШПХ (тонкошарової препаративної хроматографії) (н-гептан: ацетон 1:1).

Обробка: до суміші додавали 25 мл 10 %-вого розчину Na₂S₂O₅, після чого додавали 100 мг активованого вугілля і потім перемішували протягом 1 години. Фільтрували через шар целіту і потім додавали EtOAc і 10 %-вий розчин HCl. Фази розділяли, водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином NaCl і 10 %-вим розчином Na₂S₂O₅. Сушили над Na₂SO₄, фільтрували, потім концентрували. Таким чином, отримували 1,8 г (81,8 %) продукту.

Чистота (ВЕРХ): 85,0 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 9,9 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа) (відношення 89,6: 10,4)

б) Ацилювання

(15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолтриацетат

1,0 г (2,53 ммоль) (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолу розчиняли в 15 мл дихлорметану в атмосфері N₂. Додавали 1,5 мл триетиламіну, 6,0 мл оцтової кислоти і 72 мг 4-диметиламінопіридину і перемішували протягом 2 годин. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (толуол: ацетон 4:1).

Обробка: у суміш додавали по краплях 3 мл етанолу і перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 10 %-вий розчин NaHCO₃ і перемішували протягом ще 30 хвилин. Фази розділяли, і органічну фазу двічі промивали 10 %-вим розчином NaHCO₃ і потім насиченим сольовим розчином. Сушили над Na₂SO₄, фільтрували, розчинник замінювали на MeOH і кристалізували з MeOH. Після фільтрування і сушки отримували 1,2 г матеріалу. Для досягнення відповідного співвідношення ізомерів продукт ще двічі перекристалізовували з метанолу, отримуючи, таким чином, 1,1 г (84,46 %) продукту.

Чистота (ВЕРХ): 99,2 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,14 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

Спосіб В (без виділення)

а) Цис-гідроксилування

Ізомерна суміш (15 α ,16 α ,17 β), (15 β ,16 β ,17 β) 3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолу

30,03 г (83,3 ммоль) 3-бензилоксі-естра-1,3,5(10),15-тетраєн-17-олу (WO 2004/041839 (Pantarhei), Приклад 7) розчиняли в 480 мл 2-бутанону (метилетилкетону) при 20-25 °С в атмосфері N₂ і потім додавали 600 мг дигідрату осміату калію (K₂OsO₄•2H₂O), 48,0 мл очищеної води і 16,5 г дигідрату триметиламін-N-оксиду. Потім реакційну суміш перемішували при 40-45 °С протягом 7 годин в атмосфері N₂. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (н-гептан: ацетон 1:1).

Обробка: у суміш при 40-45 °С по краплях додавали 300 мл 10 %-вого (мас./об.) розчину метабісульфіту натрію (піросульфиту натрію) і перемішували протягом 1 години. Потім суспензію фільтрували через шар целіту, і фільтр промивали 2-бутаном. Потім 2-бутанон видаляли з фільтрату відгоном. До залишку додавали 600,0 мл етилацетату і 300 мл 10 %-вого (мас./об.) розчину гідрокарбонату натрію (30 г NaHCO₃), і після енергійного перемішування протягом декількох хвилин і подальшої витримки фази розділяли. Водну фазу двічі промивали етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали сумішшю 1 %-вого (мас./об.) розчину ЕДТА-тетраNa солі і насиченого сольового розчину. Після розділення фаз етилацетатну органічну фазу концентрували до фінального об'єму, що становить 450 мл, при цьому також зневоднюючи цю фазу. Продукт не виділяли, а направляли далі в реакцію ацилювання.

б) Ацилювання

(15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриацетат

72,0 мл оцтового ангідриду, 48 мл триетиламіну і 1,8 г 4-диметиламінопіридину додавали в етилацетатний розчин, отриманий на етапі а), і потім перемішували при 35-40 °С протягом 3 годин в атмосфері N₂. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (толуол: ацетон 4:1).

Обробка: У суміш по краплях додавали 24 мл етанолу, перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 20-25 °С, після чого додавали 240 мл очищеної води і 60 мл 10 %-вого (мас./об., d=1,047, 17,88 г концентрованої HCl) розчину соляної кислоти, потім енергійно перемішували протягом декількох хвилин і витримували, після чого фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали сумішшю 10 % (мас./об.) розчину гідрокарбонату натрію і насиченого сольового розчину, і фази розділяли. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, освітлювали додаванням оксиду алюмінію, силікагелю й активованого вугілля і перемішуванням при 20-25 °С протягом 1 години. Потім відфільтровували освітлювальні агенти, і фільтр промивали етилацетатом.

Фільтрат концентрували під зменшеним тиском, потім розчинник концентрували і видаляли відгоном, замінюючи розчинник метанолом, і, нарешті, матеріал кристалізували з чистого метанолу. Отриманий неочищений продукт перекристалізовували без сушки.

с) Перекристалізація

Неочищений продукт, отриманий на етапі б), розчиняли в дихлорметані, метанол видаляли відгоном, і, нарешті, кристалізували з чистого метанолу. Цю операцію повторювали ще один раз. Таким чином отримували 30,4 г (69,8 %) білих кристалів.

Чистота (ВЕРХ): 99,2 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,14 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

Температура плавлення: 156,5-157,5 °С.

ЕІ-МСВД (електронна іонізація – мас-спектрометрія високого дозволу): Обчислено для C₃₁H₃₆O₇ [M⁺]: 520,24555; знайдено: 520,24459; дельта = -1,86 м.д. (мільйонні долі).

¹H ЯМР (499,9 МГц, CDCl₃) δ = 5,39 (1H, dd, J=8,4 Гц, J=6,6 Гц, H-16), 5,16 (1H, dd, J=10,4 Гц, J=8,4 Гц, H-15), 5,01 (1H, d, J=6,6 Гц, H-17), 2,08 (3H, s, 17-ацетил), 2,06 (3H, s, 15-ацетил), 2,04 (3H, s, 16-ацетил), 0,94 (3H, s, H-18);

¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃) δ = 169,8 (17-ацетил CO C-20), 169,0 (15-ацетил CO), 168,7 (16-ацетил CO), 83,1 (C-17), 72,5 (C-16), 69,8 (C-15), 51,4 (C-14), 39,2 (C-13), 19,9 (17-ацетил-CH₃), 19,7 (15-ацетил-CH₃), 19,6 (16-ацетил-CH₃), 13,5 (C-18).

Приклад 2

(15 α ,16 α ,17 β)-3-Гідроксіестра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриацетат

Спосіб А

25,7 г (49,36 ммоль) (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриацетату (Приклад 1) розчиняли в 315 мл етилацетату при 20-25 °С в атмосфері N₂. У 19 мл сильно охолодженого етилацетату суспендували 770 мг каталізатора, 10 %-вого паладію на вугільному носії, який потім додавали в розчин. Атмосферу N₂ замінювали атмосферою H₂, і реакційну суміш перемішували при 20-25 °С протягом 3 годин при атмосферному тиску.

Обробка: каталізатор відфільтровували, промивали етилацетатом і концентрували під

зменшеним тиском до кінцевого об'єму, потім додавали н-гептан, і суспензію витримували при 0-5 °С протягом 1 години, потім фільтрували, і кристалічний продукт промивали на фільтрі н-гептаном і сушили при 40 °С у вакуумі до постійної маси. Таким чином отримували 19,88 г (93,55 %) білого кристалічного продукту.

5 Чистота (ВЕРХ): 99,42 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,04 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

Спосіб В

0,5 г (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-триілтриацетату (Приклад 1) суспендували в 14 мл етанолу при 20-25 °С, потім додавали 0,5 мл циклогексену і 38 мг каталізатора 10 % Pd/C, і потім перемішували при температурі кипіння протягом 1 години.

10 Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (толуол: ацетон 4:1).

Обробка: Каталізатор відфільтровували з реакційної суміші, і суміш концентрували насуху. Таким чином отримували 0,41 г (99,17 %) білого кристалічного продукту.

Чистота (ВЕРХ): 97,99 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,14 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

Температура плавлення: 181,5-185,5 °С.

15 EI-МСВД: Обчислено для C₂₄H₃₀O₇ [M⁺]: 430,19860; знайдено: 430,19927; дельта = 1,55 м.д.

¹H ЯМР (499,9 МГц, CDCl₃) δ = 5,41 (1H, dd, J=8,4 Гц, J=6,6 Гц, H-16), 5,18 (1H, dd, J=10,5 Гц, J=8,4 Гц, H-15), 5,03 (1H, d, J=6,6 Гц, H-17), (3H, s, 17-ацетил), 2,10 (3H, s, 15-ацетил), 2,07 (3H, s, 16-ацетил), 1,77 (1H, t, J=11,1 Гц, H-14), 0,95 (3H, s, H-18);

20 ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃) δ = 170,9 (17-ацетил CO), 170,1 (15-ацетил CO), 169,8 (16-ацетил CO), 84,1 (C-17), 73,5 (C-16), 70,8 (C-15), 52,4 (C-14), 40,2 (C-13), 20,9 (17-ацетил-CH₃), 20,7 (15-ацетил-CH₃), 20,6 (16-ацетил-CH₃), 14,5 (C-18).

Приклад 3

(15 α ,16 α ,17 β)-3-(Бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-триілттриформіат

25 5,00 г (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріолу (Приклад 1, Спосіб "А", етап а)) розчиняли в 73 мл піридину і охолоджували до 0 °С, і потім до нього через краплинну воронку при температурі від 0 до 10 °С протягом приблизно 25 хвилин додавали суміш змішаного ангідриду, отриманого з 49 мл мурашиної кислоти і 18,3 мл оцтового ангідриду, охолоджену до 0 °С. Після перемішування протягом 1 години до реакційної суміші додавали 305 мл води, і отриманий білий осад відфільтровували і промивали водою. Сухий неочищений

30 продукт важив 5,65 г (93,23 %).

Неочищений продукт відповідно до Прикладу 1, Способом В, етапом с) перекристалізовували з метанолу, отримуючи 3,92 г (69,4 %) чистого названого в заголовку прикладу продукту у вигляді білих кристалів.

Чистота (ВЕРХ): 99,2 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,05 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

35 Температура плавлення: 153,5-154,3 °С

EI-МСВД: M=478,19866; дельта = 0,06 м.д.; C₂₈H₃₀O₇

¹H ЯМР (499,9 МГц, CDCl₃) δ = 5,41 (1H, dd, J=8,4 Гц, J=6,6 Гц, H-16), 5,18 (1H, dd, J=10,5 Гц, J=8,4 Гц, H-15), 5,03 (1H, d, J=6,6 Гц, H-17), (3H, s, 17-ацетил), 2,10 (3H, s, 15-ацетил), 2,07 (3H, s, 16-ацетил), 1,77 (1H, t, J=11,1 Гц, H-14), 0,95 (3H, s, H-18);

40 ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃) δ = 170,9 (17-ацетил CO), 170,1 (15-ацетил CO), 169,8 (16-ацетил CO), 84,1 (C-17), 73,5 (C-16), 70,8 (C-15), 52,4 (C-14), 40,2 (C-13), 20,9 (17-ацетил-CH₃), 20,7 (15-ацетил-CH₃), 20,6 (16-ацетил-CH₃), 14,5 (C-18).

Приклад 4

(15 α ,16 α ,17 β)-3-Гідроксіестра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-триілттриформіат

45 5,0 г (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-триілттриформіату (Приклад 3) розчиняли в 150 мл етилацетату при 20-25 °С в атмосфері N₂. У 5 мл сильно охолодженого етилацетату суспендували 380 мг каталізатора 10 % Pd/C, який додавали в розчин. Атмосферу N₂ замінювали атмосферою H₂, і реакційну суміш перемішували при 20-25 °С протягом 4 годин при атмосферному тиску.

50 Обробка: каталізатор відфільтровували, реакційну суміш концентрувала під зменшеним тиском до чверті об'єму (38 мл), і потім додавали 52 мл н-гептану. Після перемішування при 0-5 °С протягом 1 години, суміш фільтрували, осад на фільтрі двічі промивали 16 мл н-гептану і сушили до постійної маси, отримуючи, таким чином, 3,51 г (94 %) білого кристалічного продукту.

Чистота (ВЕРХ): 99,42 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,04 % $\beta\beta\beta$ -ізомеру (площа).

55 Температура плавлення: 234-235 °С

МС (мас-спектрометрія): M-H=387 (електророзпилювальна іонізація)

¹H ЯМР (499,9 МГц, DMSO-d₆ (гексадейтеродиметилсульфоксид)) δ = 8,17 (1H, s, 17-форміл-Н), 8,09 (1H, s, 15-форміл-Н), 8,04 (1H, s, 16-форміл-Н), 5,52 (1H, t, J=7,4 Гц, H-16), 5,24 (1H, dd, J=10,1 Гц, J=8,6 Гц, H-15), 5,11 (1H, d, J=6,5 Гц, H-17), 0,99 (3H, s, H-18);

60 ¹³C ЯМР (125,7 МГц, DMSO-d₆) δ = 159,5 (17-форміл-С), 159,3 (15-форміл-С), 158,8 (16-

форміл-С), 82,4 (С-17), 71,7 (С-16), 69,2 (С-15), 51,3 (С-14), 39,6 (С-13), 13,5 (С-18).

Приклад 5

Естетрол ((15 α ,16 α ,17 β)-естра-1,3,5(10)-трієн-3,15,16,17-тетрол)

Спосіб А

5 19,88 г (46,18 ммоль) (15 α ,16 α ,17 β)-3-гідрокієстра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриацетату (Приклад 2) суспендували в 596 мл метанолу при 20-25 °С в атмосфері N₂, потім порціями додавали 19,88 г карбонату калію і перемішували протягом 3 годин. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (н-гептан: ацетон 1:1).

10 Обробка: у суміш додавали 14,91 мл конц. оцтової кислоти і перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 298 мл води, і метанол видаляли відгоном, після чого кристали, що випали, витримували при 0-5 °С протягом 1 години, відфільтровували і промивали на фільтрі водою. Кристали потім сушили при 40 °С у вакуумі до постійної маси. Таким чином отримували 13,66 г (97,22 %) білого кристалічного продукту.

15 Чистота (ВЕРХ): 99,67 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,04 % $\beta\beta\beta$ ізомеру (площа), сумарний вміст всіх забруднюючих речовин < 0,10 %.

Спосіб В

20 5 г (12,87 ммоль) (15 α ,16 α ,17 β)-3-гідрокієстра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-тріілтриформіату (Приклад 4) суспендували в 150 мл метанолу при 20-25 °С в атмосфері N₂, потім порціями додавали 5,34 г (38,6 ммоль) карбонату калію і перемішували протягом 3 годин. Протікання реакції відстежували за допомогою ТШХ (н-гептан: ацетон 1:1).

25 Обробка: у суміш додавали 4 мл оцтової кислоти і перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 75 мл води, і метанол видаляли із суміші відгоном; кристали, що випали, витримували при 0-5 °С протягом 1 години, потім відфільтровували і двічі промивали на фільтрі 5 мл води з температурою 0-5 °С. Кристали потім сушили при 40 °С у вакуумі до постійної маси. Таким чином отримували 3,80 г (97 %) білого кристалічного продукту.

Чистота (ВЕРХ): 99,67 % $\alpha\alpha\beta$ -ізомеру, 0,04 % $\beta\beta\beta$ ізомеру (площа), сумарний вміст всіх забруднюючих речовин < 0,10 %.

Температура плавлення: 240-243 °С

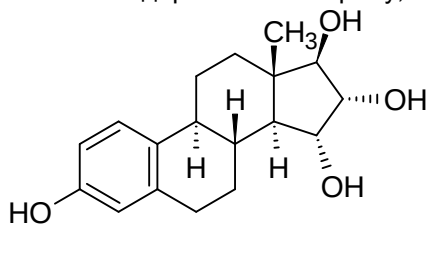
ЕІ-МСВД: Обчислено для C₁₈H₂₄O₄ [M⁺]: 304,16691; знайдено: 304,16716; дельта = 0,82 м.д.

30 ¹H ЯМР (499,9 МГц, ДМСО-d₆) δ = 4,86 (1H, d, J=4,8 Гц, OH (17)), 4,61 (1H, br s, OH (16)), 4,26 (1H, br d, J=3,3 Гц, OH (15)), 3,55-3,78 (2H, m, H-16, 15), 3,25 (1H, dd, J=5,7, 4,7 Гц, H-17), 1,05 (1H, dd, J=10,9 Гц, J=9,4 Гц, H-14), 0,67 (3H, s, H-18);

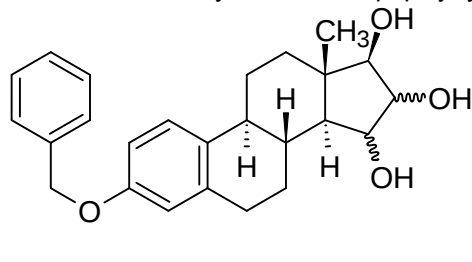
¹³C ЯМР (125,7 МГц, ДМСО-d₆) δ = 86,3 (С-17), 75,0 (С-16), 69,2 (С-15), 55,5 (С-14), 39,5 (С-13), 14,0 (С-18).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання естетролу, що має формулу (I):

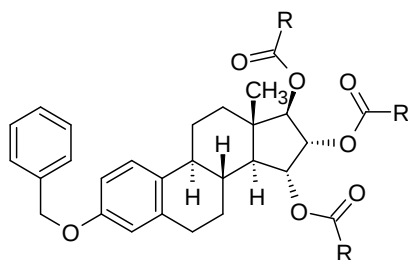


40 виходячи із сполуки, що має формулу (II):



який відрізняється тим, що:

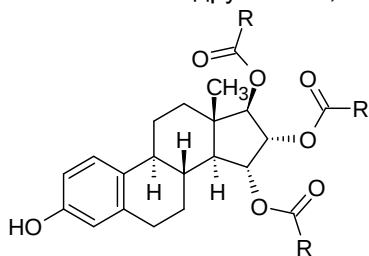
(а) сполуку, яка має формулу (II), піддають ацилюванню у відповідному розчиннику за допомогою відповідного реагенту, що приводить до одержання сполуки, яка має загальну формулу (III):



, (III)

де R = метильна група або атом водню;

(b) захист бензильну групу в положенні 3 видаляють гідруванням з перенесенням водню або каталітичним гідруванням, внаслідок чого одержують сполуку, що має загальну формулу (IV):



5

де R = метильна група або атом водню;

(c) захист видаляють у лужному середовищі, утвореному лужним карбонатом, лужним гідрокарбонатом, лужним алкоголем або лужними гідроксидами у відповідному розчиннику,

де на стадії (a) відповідний розчинник вибирають з групи, що складається з аліфатичних і ароматичних вуглеводнів, галогенованих вуглеводнів, складних ефірів і простих ефірів,

де на стадії (a) відповідний реагент являє собою оцтовий ангідрид, ацетилхлорид або бромід, або змішаний ангідрид оцтової кислоти і мурашиної кислоти,

де стадію (a) здійснюють у присутності основи - аміну,

де стадію (a) здійснюють за інертної атмосфери, та

де на стадії (c) відповідний розчинник вибраний з групи, що складається з води, розчинника спиртового типу або їх суміші.

2. Спосіб за п. 1, за яким стадія (a) додатково включає кристалізацію одержаної сполуки, що має загальну формулу (III), з C₁₋₃-спиртів.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, за яким стадію (a) виконують без очищення та/або виділення сполук, що мають формулу (II).

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, за яким стадію (b) виконують каталітичним гідруванням газоподібним воднем, і каталізатор вибирають з групи, що складається з паладію або паладію на носієві.

5. Спосіб за п. 4, за яким розчинник, застосований для каталітичного гідрування, вибирають з групи, що складається зі спиртів, складних ефірів і кетонів.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, за яким стадію (b) виконують гідруванням з перенесенням водню із застосуванням як реагенту циклогексену.

7. Спосіб за п. 6, за яким розчинник, застосований для гідрування з перенесенням водню, являє собою спирт.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, за яким стадія (b) додатково включає кристалізацію одержаної сполуки, що має загальну формулу (IV), зі складних ефірів, вуглеводнів, спиртів або сумішей перерахованих речовин.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, за яким R являє собою метильну групу.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, за яким R являє собою атом водню.

11. Сполука, вибрана з групи, яка складається з (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-трілтриацетату, (15 α ,16 α ,17 β)-3-(бензилоксі)естра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-трілтриформіату та (15 α ,16 α ,17 β)-3-10-гідроксіестра-1,3,5(10)-трієн-15,16,17-трілтриформіату, як проміжна сполука для одержання естетролу, що має формулу (I).