

P 0 3 0 3 0 8 4



A2

Gyulladásgátló hatású 17béta-karbotioát-17alfa-

arilkarboniloxiloxi androszátn-származékok

előállítására, alkalmazására és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, sói és szolvátjai - a képletben

R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil-,

R₂ jelentése -C(=O)-aril- vagy -C(=O)-heteroaril-,

R₃ jelentése hidrogénatom, metil- (ez lehet α vagy β konfigurációjú) vagy metilénecsoport,

R₄ és R₅ azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, és

----- jelentése egyes- vagy kettőskötés.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, a vegyületek és a gyógyszerkészítmények humán- és állatgyógyászati szerként való alkalmazására, a vegyületek előállítási eljárására, valamint az előállítási eljárásnál felhasználásra kerülő új intermedierekre.

FR

felvezető ábra - (I) általános képlet

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyulladásgátló hatású 17béta-karbotioát-17alfa-

arilkarboniloxiloxi androsztán-származékok előállítására, alkalmazására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány gyulladásgátló és allergia-ellenes, az androsztán sorozatba tartozó új vegyületekre, ezek előállítási eljárására, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ezek gyógyászati alkalmazására vonatkozik, különösen gyulladásos és allergiás állapotok kezelésénél.

Ismertek a gyulladásgátló tulajdonságú glükokortikoidok és ezek széleskörű alkalmazása gyulladásos betegségeknél így például asztma és nátha kezelésénél. Így például az US 4 335 121 számú szabadalmi leírásban $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -(1-oxopropoxi)- 11β -hidroxí- 16α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav S-fluormetil-észterét (generikus neve fluticasone-propionát), valamint ezek származékait ismertetik. A glükokortikoidok alkalmazása azonban, különösen gyermekeknél bizonyos helyeken korlátozott potenciális mellékhatásai miatt. Ilyen mellékhatások közé tartozik például a Hypothalamus-hipofízis-mellékvese (Hypothalamic Pituitary-Adrenal, HPA) tengely elnyomása, gyermekeknél a csontnövekedésre, felnőtteknél a csontsűrűségegre kifejtett hatás, szem komplikációk (szürke hályog képződése és glaukóma), valamint bőr atrófia. Bizonyos glükokortikoid vegyületeknek továbbá komplex metabolizmus pályájuk van, amely során az aktív

metabolitok képződése ezen vegyületek farmakodinamikájának és farmakokinetikájának megértését megnehezíti. Bár a modern szteroidok sokkal biztonságosabbak, mint az eredetileg alkalmazottak, továbbra is fennáll az igény új molekulák kifejlesztésére, amelyek kiváló gyulladásgátló hatásúak, amelyeknek farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai előreláthatóak, a melléhatásaik kedvezőek és kedvezően alkalmazhatók kezeléseknél.

Felismertünk egy új glükokortikoid sorozatot, amelyek lényegében kielégítik a fenti követelményeket.

Ennek megfelelően a találmányunk (I) általános képletű vegyületekre, ezek sóira és szolvátjaira vonatkozik - a képletben

R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil-,

R_2 jelentése $-C(=O)-$ aril- vagy $-C(=O)-$ heteroaril-,

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- (amely lehet α vagy β konfigurációban) vagy metilénecsoport,

R_4 és R_5 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, és

----- jelentése egyes- vagy kettőskötés.

Az arilcsoport fenilcsoportot jelent, amely adott esetben egy vagy többszörösen szubsztituálva lehet.

A heteroarilcsoport jelentése 5 vagy 6 tagú, heterociklusos aromás gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az N, O és S atomok közül (például piridinil-, pirimidinil-, tienil- (például tién-2-il- vagy tién-3-il-), furanil- (például furán-2-il- vagy furán-3-il-), pirrolil- (például 1H-pirrol-2-il-), oxazolil-,

tiadiazolil- (például 1,2,3-tiadiazol-5-il-, 1,2,5-tiadiazol-3-il- vagy 1,2,3-tiadiazol-4-il)-csoport. Egy kiviteli formánál a heterociklusos csoport jelentése tiofenil-, pirrolil- vagy furanil-csoport, még előnyösebben tiofenil- vagy furanilcsoport. További csoportként említjük a következőket: tiazolil- (például 1,3-tiazolil-5-il- vagy 1,3-tiazolil-4-il-), izoxazolil (például izoxazol-5-il- vagy izoxazol-4-il-), izotiazolil (például izotiazol-3-il- vagy izotiazol-5-il-), pirazolil- (például 1H-pirazol-5-il-) vagy imidazolil- (például 1H-imidazol-5-il-csoport).

Bármelyik fentiekben említett heterociklusos csoport adott esetben egy vagy többszörösen, például egy vagy kétszeresen szubsztituálva lehet.

A aril- és heteroaril-csoportok szubsztituensei közül említjük például az 1-6 szénatomos alkil-, például metilcsoportot vagy halogénatomot (például klór- vagy brómatom). A szubsztituens lehet továbbá 1-6 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxics csoport is.

A szubsztituált furanilcsoport lehet 3-Me-furán-2-il-, 5-Br-furán-2-il-, 2-Me-furán-3-il- vagy 2,5-diMe-furán-3-il-csoport. A szubsztituált tienilcsoport lehet például 3-Me-tién-2-il-, 5-Me-tién-2-il-, 5-Cl-tién-2-il-, 3-Cl-tién-2-il-, 3-Br-tién-2-il-, 3-etoxi-tién-2-il-, 4-metoxi-tién-3-il-, 2,5-diCl-tién-3-il- vagy 4-metoxi-5-Cl-tién-3-il-csoport. A szubsztituált pirrolilcsoport lehet 1-Me-1H-pirrol-2-il-csoport. A szubsztituált tiazolilcsoport lehet például 4-Me-1,3-tiazol-5-il-, 2,4-diMe-1,3-tiazol-5-il- vagy 2-Me-1,3-tiazol-4-il-csoport. A szubsztituált tiadiazolil-csoport lehet például 4-Me-1,2,3-tiadiazol-5-il-csoport. A szubsztituált izoxazolilcsoport lehet

például 3-Me-izoxazol-5-il-, 5-Me-izoxazol-3-il-, 5-Me-izoxazol-4-il- vagy 3,5-diMe-izoxazol-4-il-csoport. A szubsztituált pirazolilcsoport lehet például 1,3-diMe-1H-pirazol-5-il- vagy 1-Et-3-Me-1H-pirazol-6-il-csoport. A szubsztituált imidazolilcsoport lehet például 1-Me-1H-imidazol-5-il-csoport.

A szolvátok lehetnek például hidrátok.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közé tartoznak a fiziológiásan elfogadható sók, ezeket a bázikus vegyületekkel alakítjuk ki (például ha a heteroarilcsoport bázikus), így lehet például acetát, benzoát, citrát, szukcinát, laktát, tartrát, fumarát vagy maleát.

A továbbiakban az (I) általános képletű vegyületek magukban foglalják mind az alap vegyületeket, ezek sóit és szolvátjait, különösen a gyógyszerészetileg elfogadható sókat és szolvátokat.

Az optalmi körbe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerjei és azok keverékei.

Előnyösen az abszolút sztereokémiát az (I) általános képletten mutatjuk.

Az 1-6 szénatomos halogénalkil-csoport R jelentésében lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3 halogénatommal, előnyösen 1 halogénatommal szubsztituált. A halogénatom előnyösen bróm-, klór- vagy fluoratom. Az 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet például metilcsoport.

R₁ jelentése előnyösen fluormetil-, klórmetil-, brómmetil- vagy 2'-fluoretil-, különösen fluormetil-csoport.

R_2 jelentése előnyösen $-C(=O)$ -heteroaril-csoport. A heteroaril-csoport előnyösen egy 5-tagú heterociklusos aromás gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül és amely adott esetben szubsztituálva is lehet. Egy előnyös kiviteli formánál a heteroaril-csoport jelentése furanil-, pirrolil- vagy tiofenil-csoport, még előnyösebben furanil- vagy tiofenil-, például 2-furanil-, 3-furanil, 2-tiofenil- vagy 3-tiofenil-csoport, különösen furanil-, még előnyösebben 2-furanil-csoport. Előnyös továbbá a heteroaril jelentésnél a pirrolil- vagy tiofenilcsoport, még előnyösebben tiofenil-, különösen 2-tiofenil- vagy 3-tiofenil-csoport, és amely pirrolil- vagy tiofenilcsoportok adott esetben még szubsztituálva is lehetnek.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben a heteroaril-csoport jelentése 5-tagú heterociklusos aromás gyűrű, amely két heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül. Így különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése adott esetben szubsztituált tiazolilcsoport. További előnyös vegyületek azok, amelyek képletében R_2 jelentése adott esetben szubsztituált izotiazolil-, még előnyösebben tiazolilcsoport.

További előnyös csoportját alkotják a vegyületeknek azok, amelyekben R_2 jelentése adott esetben szubsztituált pirazolil-csoport. További előnyös vegyületek azok, amelyek képletében R_2 jelentése adott esetben szubsztituált izooxazolil-csoport. További előnyös vegyületek azok, amelyek képletében R_2 jelentése adott esetben szubsztituált izotiazolil-csoport. További

előnyös vegyületek azok, amelyek képletében R_2 jelentése adott esetben szubsztituált imidazolilcsoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol a heteroaril-csoport egy 5-tagú heterociklusos aromás gyűrű, amely 3 heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok között. Így előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R_2 jelentése adott esetben szubsztituált tiadiazolilcsoport.

Előnyösek azok a vegyületek is, amelyek képletében R_2 jelentése $-C(=O)$ -aril- (előnyösen fenil)-csoport.

Előnyösek továbbá azok a vegyületek, ahol R_3 jelentése metilcsoport, különösen α -konfigurációban. R_3 jelentésében β -konfigurációjú metilcsoport szintén előnyös.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_4 és R_5 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, különösen hidrogénatom vagy fluoratom. Különösen előnyösek azok, ahol mind R_4 , mind R_5 jelentése fluoratom.

Előnyösen a ----- jelentése kettőskötés, de előnyösek azok a vegyületek is, ahol a ----- jelentése egyesekötés.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése fluormetil-, R_2 jelentése $-C(=O)$ -furanil-, R_3 jelentése metil-, R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, különösen fluoratom és ----- jelentése egyesekötés.

A találmány magába foglalja a fentiek szerinti előnyös jelentések bármilyen kombinációját.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek például a következők:

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(3-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluorometil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

17 α -(benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-
-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

9 α -fluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -
-metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter vagy

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszt-4-én-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter

vagy ezen vegyületek sói vagy szolvátjai.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek a kö-
vetkezők:

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(3-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszt-4-én-17 β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter

vagy ezen vegyületek sói vagy szolvátjai.

A 8-43. példa szerinti vegyületek különösen előnyösek,
még előnyösebbek a 8-22. példa és 24-43. példa szerinti vegyü-
letek és egészen különösen előnyösek a 8-9., 11-13., 15-22. és
24-43. példák szerinti vegyületek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hatá-
sos gyulladásgátló vagy allergiaellenes szerek, különösen
topikális adagolásnál, amit az mutat például, hogy képesek a
glükokortikoid receptorhoz kötődni és ezen receptoron keresz-
tül váltják ki a választ. Ennek következtében az (I) általános
képletű vegyületek alkalmasak gyulladásos és allergiás beteg-
ségek kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek előre várhatóan igen
hatásos máj metabolizmuson mennek keresztül, így jön létre a
(X) általános képletnek megfelelő 17 β -karbonsav, amely kép-
letben R₂-R₄ és a

----- jelentése a fenti, ez az egyetlen fő metabolit patkány és humán in vitro rendszerekben. Megállapítottuk, hogy ez áll fenn például az 1. példa szerinti vegyületre és előállítottuk az 1. példa szerinti vegyület (X) képletű metabolitját és kimutattuk, hogy nagyobb, mint 1000-szeres mértékben kisebb aktivitású, mint az anyavegyület in vitro funkcionális glükokortikoid agonista vizsgálatban. A (X) általános képletű vegyületek, amelyekben R₂ jelentése 2-furanilkarbonil-csoporttól eltérő csoport, szintén várhatóan igen alacsony aktivitású.

Ezt a hatásos máj metabolizmust tükrözik a patkányokkal néhány példa szerintivegyülettel nyert in vivo adatok, amelyek szerint a plazma kiürülés sebessége közelíti a máj véráramot (1., 4., 19., 24., 25. és 28. példák) és hogy az orális biohosszáférhetőség kisebb, mint 1%, ez konzisztens az extenzív elsőutas metabolizmussal (1. példa).

A humán hepatocytákkal végzett in vivo metabolizmus kísérleteink során kimutattuk, hogy az 1. példa szerinti vegyület hasonlóan metabolizálódik, mint a flutikazon-propionát, de az 1. példa szerinti vegyület inaktív sav metabolittá való átalakulása kb. 5-ször olyan gyorsan megy végbe, mint a flutikazon-propionaté. Ez az igen hatásos máj inaktiválódás várhatóan minimalizálja a szisztémás terhelést embereknél és ez fokozottan biztonságos profilt jelent.

Az inhalálással adagolt szteroidok szintén a tüdőn keresztül abszorbeálódnak és ez az abszorpció jelentősen hozzájárul a szisztémás terheléshez. A tüdőben történő csökkentett abszorpció tehát hozzájárulhat egy fokozott biztonsági profilhoz. Az 1. példa szerinti vegyülettel végzett kísérletekkel kimutattuk,



hogyan ez a vegyület szignifikánsan csökkent mértékben terhelő, mint a flutikazon-propionát, ha a vegyületeket száraz por formájában juttatjuk altatott sertések tüdejébe.

Ez a fokozott biztonságos úgy gondoljuk, hogy lehetővé teszi a kívánt gyulladásgátló hatást az (I) általános képletű vegyületek napi egyszeri adagolásával. A napi egyszeri adagolás szignifikáns mértékben kedvezőbb a betegeknek, mint a napi kétszeri adagolás, amelyet általában a flutikazon-propionát esetében alkalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek például a következő betegségek esetében alkalmazhatók: ekcéma, pszoriázis, allergiás dermatitis neurodermatitis, pruritis és hiperérzékenységes reakciók; az orr, torok vagy tüdő gyulladásos állapotai, úgy mint asztma (beleértve az allergén-indukált asztmás reakciókat), nátha (beleértve a szénanáthát), nazális polipok, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, intersticiális tüdőbetegség és fibrózis; gyulladásos bélbetegségek, így fekélyes colitis és Crohn-féle betegség; autoimmun betegségek, így rheumás arthritis.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá kötőhártya és kötőhártyagyulladás kezelésénél is.

A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a kezelés kifejezés magában foglalja a profilaxist, valamint a már kialakult állapotok kezelését egyaránt.

Mint már a fentiekben említettük, az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak humán vagy állatgyógyászati gyógyszerként, különösen gyulladásgátló és allergiaellenes szerként való felhasználásra.



A fentieknek megfelelően a találmányunk oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületek vagy fiziológiailag elfogadható sóik vagy szolvátjaik a humán vagy állatgyógyászatban, különösen gyulladásos és/vagy allergiás állapotok kezelésénél való alkalmazásra.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy fiziológiásan elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása gyulladásos betegségek és/vagy allergiás állapotok kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek tehát alkalmasak emberek vagy állatok gyulladásos és/vagy allergiás állapotainak kezelésére, amely kezelésnél az embereknek vagy állatoknak az (I) általános képletű vegyületek vagy fiziológiásan elfogadható sóik vagy szolvátjaik hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti vegyületeket adagolás céljára bármilyen ismert módon kialakíthatjuk, és ezek a gyógyszerkészítmények, amelyek az (I) általános képletű vegyületek vagy fiziológiásan elfogadható sóik vagy szolvátjaik hatásos mennyiségét tartalmazzák kívánt esetben egy vagy több fiziológiásan elfogadható hígítóval vagy hordozóval, szintén az oltalmi körbe tartoznak.

Az oltalmi körbe tartozik továbbá a gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is, ennél az összetevőket egymással elkeverjük.

A találmány szerinti vegyületeket kialakíthatjuk például orális, bukkális, nyelv alatti, parenterális, lokális vagy rektális



adagolásra alkalmas készítmények formájában, előnyösek a lokális készítmények.

A lokális adagolásnál az adagolást beszippantással vagy inhalálással végezzük. A találmány szerint a lokális adagolás magába foglalja a beszippantással és inhalálással történő adagolást is. A lokális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek kenőcsök, oldatok, krémek, gélek, habok, transzdermális tapaszok, porok, spray-k, aeroszolok, kapszulák vagy patronok az inhaláló vagy beszippantó tartályokhoz vagy cseppek (például szemcseppek vagy orrcseppek), oldatok/szuszpenziók porlasztáshoz, kúpok, pesszáriumok, beöntőoldatok és rágható vagy szopogatható tabletták vagy pelletek (például aftás fekélyek kezelésére) vagy lehetnek liposzóma vagy mikrokapszula készítmények.

A tüdőben történő topikális adagoláshoz előnyösek a száraz por és spray készítmények.

A tüdőbe történő adagolásra alkalmas száraz por készítmények lehetnek kapszulák vagy patronok az inhalálókhoz vagy beszippantókhoz való alkalmazásra, ezek lehetnek például zselatinos készítmények. Inhaláláshoz a készítményekben a porkeverék a találmány szerinti vegyületet és alkalmas poranyagot, például laktózt vagy keményítőt tartalmaz. Minden kapszula vagy patron általában 20 µg - 10 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. A találmány szerinti vegyületeket kialakíthatjuk, formulázhatjuk excipiensek nélkül is. A készítmények csomagolása történhet egységdózis vagy több dózisú formában is. A több dózisú formák esetén a készítmény lehet előre meghatározott mennyiséget kibocsátó készülék (például Diskus,



lásd GB 2242134 vagy Diskhaler, lásd GB 2178965, 2129691 és 2169265) vagy olyan, amelynél az adagokat a felhasználásnál határozzuk meg (például Turbuhaler, lásd EP 69715). Az egység dózisú készülékre példa a Rotahaler (GB 2064336). A Diskus inhalációs eszköz egy alaplemezből kialakított hosszú csík, amelyen hosszanti irányban egymás mellett kihagyásokkal területek vannak kialakítva egy hermetikusan záró, de elhúzható fedőréteggel, ezek így egy-egy kis tartályt alkotnak, amelyek mindegyike az inhalálható készítményt tartalmazza, amely (I) általános képletű vegyületből áll, előnyösen laktózzal kombinálva. Előnyösen ez a csík megfelelően flexibilis ahhoz, hogy egy hengerré legyen tekercselhető. A fedőréteg és az alaplemez előnyösen tartalmaz végrészeket, amelyek nem tapadnak egymáshoz, és ezek legalább egyike egy tekercselő eszközhöz kapcsolódik. Előnyösen, a hermetikus fedőréteg és az alapréteg teljes szélességében érintkezik. A fedőréteget előnyösen lehúzzhatjuk az alaprétegről hosszanti irányban az alaplemez egyik végétől kezdődően.

A spray készítmények lehetnek például vizes oldatok vagy szuszpenziók, vagy nyomás alatti tartályból kijuttatható aeroszolok, ez lehet például egy meghatározott adagokat szolgáltató inhaláló készülék, amelynél alkalmas folyékony hajtóanyagot alkalmazunk. Az inhalálásra alkalmas aeroszol készítmény lehet szuszpenzió vagy egy oldat, amely az (I) általános képletű vegyületet és megfelelő hajtóanyagot, így például fluorkarbont vagy hidrogént tartalmazó klórfluorkarbont vagy ezek keverékét tartalmazza, a hajtóanyag különösen valamely hidrofluoralkán, különösen 1,1,1,2-tetrafluoretán, 1,1,1,2,3,3,3-



heptafluor-n-propán vagy ezek keveréke. Az aeroszol készítmény adott esetben tartalmazhat formulációs segédanyagot, amelyek a szakterületen ismertek, ilyenek például a felületaktív anyagok, például olajsav vagy lecitin vagy tartalmazhat még társoldószert, például etanolt. A készítmény lehet továbbá excipienstől mentes és ez lényegében (I) általános képletű vegyületet tartalmaz (adott esetben más hatóanyaggal együtt), valamint egy hajtóanyagot, amely 1,1,1,2-tetrafluoretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propán vagy ezek keveréke. Egy másik kiviteli formánál a készítmény szemcsés formájú (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, a hajtóanyag 1,1,1,2-tetrafluoretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propán vagy ezek keveréke, továbbá tartalmaz egy szuszpendálószert, amely a hajtóanyagban oldható, ez például egy oligotejsav vagy származéka, ilyet ismertetnek a WO 94/21229 számú szabadalmi leírásban. A hajtóanyag előnyösen 1,1,1,2-tetrafluoretán. A nyomás alatti készítményeket általában fémtartályba tesszük (például alumínium tartály), amely egy szeleppel van elzárva (például egy adagolószeleppel) és egy szopókával ellátott működtetőhöz van illesztve.

Az inhalálással való adagolásra szolgáló gyógyszerek általában szabályozott részecskeméretűek. A hörgőrendszerbe történő inhaláláshoz való optimális részecskeméret általában 1-10 μm , előnyösen 2-5 μm . A 20 μm feletti részecskeméret általában túl nagy, amint az a kis légutakat eléri. Ezen részecskeméret biztosításához az (I) általános képletű vegyületeket szokásos módszerekkel, például mikronizálással csökkentjük a kívánt méretre. A kívánt frakciót például levegővel végzett osztályo-



zással vagy szitálással választjuk el. Előnyösen a részecskék lehetnek kristályosak, ezeket előállíthatjuk például úgy, hogy egy cellában ultrahangos kezelés mellett folyamatos áramoltatással elkeverjük az (I) vegyületet tartalmazó oldatot egy hatóanyagot nem oldó oldószerrel (ilyen eljárást ismertetnek például a PCT/GB99/04368 számú szabadalmi bejelentésben), vagy úgy is eljárhatunk, hogy a két említett oldatot tangenciálisan vezetjük be egy hengeres keverőkamrába, amelynek van egy tengely irányú kivezetőnyílása, forgatással biztosítjuk a két áram bensőséges elkeveredését, miközben a kristályos részecskék kicsapódnak (ilyet ismertetnek például a PCT/GB00/04327 számú szabadalmi leírásban). Ha excipiensként laktózt alkalmazunk, általában az excipiens részecskemérete sokkal nagyobb, mint az inhalált gyógyszeré. Ha az excipiens laktóz, akkor azt örölt laktóz formájában alkalmazzuk, amelynek MMD mérete 60-90 μm a laktóz részecskék nem több, mint 85%-ánál, és az MMD érték kisebb, mint 15 μm , a laktóz részecskék nem kevesebb, mint 15%-ánál.

Az orrba topikálisan adagolható készítmények közé tartoznak a nyomás alatti aeroszol készítmények, valamint a vizes készítmények, amelyeket pumpás készülékkel juttatunk be.

A tüdőbe vagy az orrba történő adagolásra alkalmas vizes készítmények tartalmazhatnak még szokásos excipienseket, így például pufferanyagokat, tonicitást módosító szereket, stb. A vizes készítményeket az orrba porlasztással is bejuttathatjuk.

További adagolásra alkalmas készítmények lehetnek például a következők: kenőcsök, krémek, gélek, például vizes vagy olajos bázisúak, amelyekhez alkalmas sűrítő és/vagy géle-



sítőszereket és/vagy oldószereket alkalmazunk. Ezek a bázisok lehetnek például víz és/vagy olaj, így például folyékony paraffin vagy növényi olaj, például arachidonolaj vagy ricinusolaj, vagy valamely oldószer, például polietilén-glikol. A sűrítőszerek és gélesítőszerek lehetnek például lágyparaffin, alumínium-sztearát, ketosztearil-alkohol, polietilén-glikolok, gyapjúzsír, méhviasz, karboxipolimetilén, továbbá cellulóz-származékok és/vagy glicerín-monosztearát és/vagy nemionos emulgeálószer.

Az oldat készítmények lehetnek vizes vagy olaj bázisúak és általában tartalmazhatnak egy vagy több emulgeálószer, stabilizálószer, diszpergálószer, szuszpendáló- vagy sűrítőanyagot.

A külső felhasználásra szolgáló porokat bármilyen porbázissal kialakíthatjuk, ilyen például a talkum, laktóz vagy keményítő. A cseppkészítmények lehetnek vizes vagy nem vizes bázisúak, és szintén tartalmaznak egy vagy több diszpergálószer, szolubilizálószer, szuszpendálószer vagy konzerválóanyagot.

Kívánt esetben a találmány szerinti készítményeket pufferozhatjuk is alkalmas puffanyagok adagolásával.

A lokális adagolású készítményekben az (I) általános képletű hatóanyagok mennyisége függ a készítmény típusától, a mennyisége általában 0,001-10 tömeg%. A legtöbb típusú készítményben azonban a hatóanyag mennyisége általában 0,005-1%, előnyösen 0,01-0,5%. Az inhalálásra vagy beszippantásra szolgáló porokészítményekben a hatóanyag mennyiség általában 0,1-5%.



Az aeroszol készítményeket általában úgy alakítjuk ki, hogy mindegyik meghatározott mennyiségű dózis vagy "puff" $1\ \mu\text{g}$ - $2000\ \mu\text{g}$, például $20\ \mu\text{g}$ - $2000\ \mu\text{g}$, előnyösen $20\ \mu\text{g}$ - $500\ \mu\text{g}$ (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. Az adagolás történhet napi egyszer vagy többször, így például 2, 3, 4 vagy 8 alkalommal, amikor is 1, 2 vagy 3 dózist adagolunk minden alkalommal. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen naponta egyszer vagy kétszer adagoljuk, különösen naponta egyszer. Az aeroszol készítményekkel bejuttatott általános napi dózis $10\ \mu\text{g}$ - $10\ \text{mg}$, például $100\ \mu\text{g}$ - $10\ \mu\text{g}$, előnyösen $200\ \mu\text{g}$ - $2000\ \mu\text{g}$.

A topikális készítményeket adagolhatjuk naponta egyszer vagy többször a kívánt területre, a bőrfelületen előnyösen kötszert alkalmazunk. A folyamatos vagy nyújtott felszabadulást tapadós tartály rendszerrel érhetjük el.

Belső adagolásra a találmány szerinti vegyületeket kialakíthatjuk a szokásos orális, parenterális vagy rektális adagolásra. Az orális adagolású készítmények lehetnek szirupok, elixírek, porok, granulátumok, tabletták, kapszulák, amelyek a szokásos excipienseket tartalmazzák, ilyenek a kötőanyagok, töltőanyagok, csúsztatóanyagok, dezintegránsok, nedvesítők, szuszpendálószerke, emulgeálószerke, konzerválószerke, pufferek, ízesítő-, színező-, és/vagy édesítőanyagok, stb. A dózis egységek azonban előnyösen az alábbiak.

A belső adagolásra szolgáló készítményeket előnyösen dózis egységek, például tabletták vagy kapszulák formájában alakítjuk ki. Ezek a dózis egységek például $0,1\ \text{mg}$ - $20\ \text{mg}$, előnyösen $2,5$ - $10\ \text{mg}$ találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.



A találmány szerinti vegyületeket belsőleg általában akkor adagoljuk, amikor a szisztémás adreno-kortikális terápia szükséges. Általában a belső adagolásra szolgáló készítmények 0,05-10% hatóanyagot tartalmaznak a készítmény típusától függően. A napi dózis 0,1 mg és 60 mg, például 5-30 mg között változhat, függően a kezelni kívánt betegségtől, a kezelés időtartamától, stb.

Előnyösek lehetnek a lassú felszabadulású vagy enterális bevonatú készítmények, különösen gyulladásos bélbetegségek kezelésénél.

A találmány szerinti készítményeket alkalmazhatjuk kombinációban más, terápiásan hatásos szerekkel együtt, ilyenek például a β_2 -adrenoreceptor agonisták, antihisztaminok vagy antiallergén anyagok. Így a találmány oltalmi körébe tartoznak a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekből vagy fiziológiailag elfogadható sóiból vagy szolvátjaiból más terápiásan hatásos szerből, például β_2 -adrenoreceptor agonistából, antihisztaminból vagy antiallergén anyagból álló kombinációk is.

A β_2 -adrenoreceptor agonisták közül említjük például a következőket: salmeterol (például racemátja vagy valamely enantiomerje, például R-enantiomerje formájában), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol vagy terbutalin vagy ezek sói, például a salmeterol xinafoát sója, a salbutamol szulfát sója vagy a szabad bázis vagy a formoterol fumarát sója. Az antihisztaminok közül említjük például a metapililént vagy loratadint.



További alkalmas kombinációk például, amelyek más gyulladásgátlószert tartalmaznak, ezek lehetnek például a következők: NSAID-k (például nátrium-cromoglikát, nedocromil-nátrium, PDE4 inhibitorok, leukotrién antagonisták, iNOS inhibitorok, triptáz és elasztáz inhibitorok, béta-2 integrin antagonisták és adenosin 2a agonisták) vagy fertőzésellenes szerek (például antibiotikumok, vírusellenes szerek).

Az (I) általános képletű vegyületekkel kombinációban történő felhasználásra különösen alkalmasak a foszfodiészteráz 4 (PDE4) inhibitorok. A találmány szerint alkalmas PDE4 specifikus inhibitor lehet bármilyen vegyület, amelyről ismert, hogy gátolja a PDE4 enzimet, vagy amelyről felismerték, hogy PDE4 inhibitorként hat és amelyek csak PDE4 inhibitorok, nem olyan vegyületek, amelyek a PDE4-et és a PDE család más tagjait is gátolják. Általában előnyösen olyan PDE4 inhibitort alkalmazunk, amelyeknél a rolipramot nagy affinitással megkötő PDE4 forma és a rolipramot kis affinitással megkötő forma IC_{50} értékei közötti arány kb. 0,1 vagy nagyobb. A leírás értelmében azt a cAMP katalitikus helyet, amely R és S rolipramot kis affinitással köt meg "kis affinitású" kötési helyként (LPDE 4) nevezzük és ezen katalitikus hely másik formáját, amely a rolipramot nagy affinitással köti meg "nagy affinitású" kötési helyként (HPDE 4) nevezzük. Ezt a "HPDE4" kifejezést nem szabad összekeverni a "hPDE4" kifejezéssel, amelyet a humán PDE4 jelölésére használunk. Kísérleteket végeztünk a [3H]-rolipram kötési vizsgálatok meghatározására és értékelésére. Ezen kísérleteink eredményeit a Kötési vizsgálatok című fejezetünkben az alábbiakban ismertetjük majd.



A találmány szerint felhasználásra kerülő PDE4 inhibitorok olyan vegyületek, amelyeknek kedvező a terápiás aránya, azaz ezek olyan vegyületek, amelyek preferáltan gátolják az olyan cAMP katalitikus aktivitást, ahol az enzim olyan formájú, amely a rolipramot kis affinitással köti meg és ily módon csökkenti azon mellékhatásokat, amelyek nyilvánvalóan azon formákkal függnek össze, amelyek a rolipramot nagy affinitással kötik meg. Egy másik megállapítás szerint előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél a rolipramot nagy affinitással megkötő PDE4 forma és a rolipramot kis affinitással megkötő forma IC_{50} értékei közötti arány kb. 0,1 vagy nagyobb.

Egy további finomítása ennek a megközelítésnek, hogy az említett arány (kb. 0,1 vagy nagyobb) azon két IC_{50} érték közötti arány, ami gátolja 1 nM [3H]R-rolipram kötődését rolipramot nagy affinitással megkötő PDE4-formákhoz és rolipramot kis affinitással megkötő formákhoz 1 μM [3H]-cAMP szubsztrátum alkalmazásával.

Az alkalmas PDE4 inhibitorok közül említjük a következőket:

(R)-(+)-1-(4-brómbenzil)-4-[(3-ciklopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidon;

(R)-(+)-1-(4-brómbenzil)-4-[(3-ciklopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidon;

3-(ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N2-ciano-S-metil-izotiokarbamid]benzil)-2-pirrolidon;

cisz-4-ciano-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)ciklohexán-1-karbonsav];



cisz-[4-ciano-4-(3-ciklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciklohexán-1-ol];

(R)-(+)-etil-[4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilidén]acetát vagy

(S)-(-)-etil-[4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilidén]acetát.

Különösen előnyösek azok a PDE4 inhibitorok, amelyeknél az IC_{50} arány nagyobb, mint 0,5 és különösen azok a vegyületek, amelyeknél az arány nagyobb, mint 1,0. Előnyös vegyületként említjük a következőket: cisz-4-ciano-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)ciklohexán-1-karbonsav, 2-karbometoxi-4-ciano-4-(3-iklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciklohexán-1-on vagy cisz-[4-ciano-4-(3-ciklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciklohexán-1-ol]; ezek példák azokra a vegyületekre, amelyek preferáltan kötődnek kis affinitású kötési helyekhez és amelyeknél az IC_{50} arány 0,1 vagy ennél nagyobb.

További előnyös vegyületek közé tartoznak még a következők: az US 5 552 438 számú szabadalom szerinti vegyületek; az itt ismertetett vegyületek teljes terjedelmükben referencia-ként szolgálnak. Különösen előnyös az US 5 552 438 számú szabadalmi leírásban említett cisz-4-ciano-4-[3-(ciklopentiloxi)-4-metoxifenil]ciklohexán-1-karbonsav (ez mint cilomalast is ismert) valamint ezek sói, észterei, prodrugjai vagy fizikai formái; az AWD-12-281 jelű vegyület, Astra termék (Hofgen, N. és mtársai, 15th EFMC Int Symp Med Chem (szept. 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98); 9-benziladenin-származék, ez NCS-613 jelű (INSERM); D-4418 ez a Chiroscience és Schering-Plough gyár terméke; egy benzodiazepin PDE4 inhibitor,



jele CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis Warner-Lambert); egy benzoldioxol-származék, ez Kyowa Hakko termék (WO 9916766); V-11294A, Napp termék (Landells, L.J. és mtársai, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (szept. 19-23, Genf) 1998] 1998, 12(Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia No. 162401-32-3) és ftálazinon (WO 9947505), Byk-Gulden termék; vagy egy T-440 jelű vegyület (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. és mtársai, J Pharmacol Exp Ther. 1998, 284(1): 162).

Foszfodiészteráz és rolipram kötési vizsgálata

1A vizsgálati módszer

Izolált humán monocyta PDE4-ről és hrPDE-ről (human rekombináns PDE4) meghatároztuk, hogy elsődlegesen alacsony affinitási formában vannak. Így a vizsgálati vegyületek aktivitását a PDE4 kis affinitású formáival szemben a PDE4 katalitikus aktivitásra szolgáló standard vizsgálattal értékeltük szubsztrátumként 1 μ M [3 H]cAMP alkalmazásával (Torphy és mtársai, J. of Biol. Chem., 267, No. 3 1798-1804, 1992).

Protein forrásként patkány agy nagy sebességű centrifugálással kapott felülúszóját alkalmaztuk és a [3 H]-rolipram mindkét enantiomerjéből 26,5 Ci/mmól specifikus aktivitást készítettünk. Az irodalomból ismert eljárás standard vizsgálati körülményeit módosítottuk, hogy azonosak legyenek a PDE vizsgálati körülményekkel, kivéve a cAMP-re: 50 mM Trisz HCl (pH 7,5), 5 mM MgCl₂, 50 μ M 5'-AMP és 1 nM [3 H]-rolipram (Torphy és mtársai, J. of Biol. Chem., 267, No. 3, 1798-1804, 1992). A vizsgálatot 1 órán át végeztük 30°C-on. Ezután a reakciót leállítottuk, a megkötött ligandumot a szabad

ligandumtól elválasztottuk Brandel sejtbegyűjtő alkalmazásával. A nagy affinitású kötési helyekért való jutást (versenyt) olyan körülmények között határoztuk meg, amelyek azonosak az alacsony PDE aktivitás méréséhez, kivéve, hogy [^3H]-cAMP nincs jelen.

1B vizsgálati módszer

Foszfodiészteráz aktivitás meghatározása

A PDE aktivitást a [^3H]-cAMP SPA vagy [^3H]-cGMP SPA enzim vizsgálattal végeztük a gyártó előírásai szerint (Amersham Life Sciences). A reakciót 96-lyukú lemezen szobahőmérsékleten végeztük 0,1 ml reakció puffer jelenlétében, amely a következőket tartalmazta (végső koncentráció): 50 mM Trisz-HCl, pH 7,5, 8,3 mM MgCl_2 , 1,7 mM EGTA, [^3H]-cAMP vagy [^3H]-cGMP (kb. 2000 dpm/pmol) enzim és különböző koncentrációban inhibitorok. A vizsgálatokat 1 órán át végeztük, majd a reakciót 5 μM SPA ittrium-szilikát gyöngyök cink-szulfát jelenlétében való adagolásával állítottuk le. A lemezeket ráztuk, majd hagytuk szobahőmérsékleten 20 percig állni. A radiojelzett termék képződését szcintillációs spektrográfiával határoztuk meg.

[^3H]-R-rolipram kötési vizsgálat

A [^3H]-R-rolipram kötési vizsgálatot Schneider és munkatársai módosított módszerével végeztük (Nicholson, és mtársai, Trends Pharmacol. Sci., 12, 19-27 (1991) és McHale és mtársai, Mol. Pharmacol., 39, 109-113 (1991)). Az R-rolipram a PDE4 katalitikus helyéhez kötődik (Torphy és mtársai, Mol. Pharmacol., 39, 376-384 (1991)). Következésképpen a [^3H]-R-rolipram kötési helyhez való jutás egy független módon

igazolja a nem jelzett kompetitorok PDE4 inhibitor hatását. Ezt a vizsgálatot 30°C-on 1 órán át végeztük 0,5 µl következő összetételű pufferban (végső koncentráció): 50 mM Trisz-HCl, pH 7,5, 5 mM MgCl₂, 0,05% szarvasmarha szérumalbumin, 2 nM [³H]R-rolipram (5,7 x 10⁴ dpm/pmol) és különböző koncentrációban nem radiojelzett inhibitorok. A reakciót 2,5 ml jéghideg reakció puffer adagolásával ([³H]-R-rolipram nélkül), majd gyors vákuum szűréssel állítottuk le (Brandel sejt begyűjtő), szűrő Whatman GF/B filterek, ezeket 0,3%-os polietilén-iminnel itattuk át. A szűrőket további 7,5 ml hideg puffer oldattal mostuk, majd szárítottuk, a számlálást folyadék szcintillációs spektrometriával végeztük.

A fentiek alapján a találmányunk vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületeket vagy fiziológiásan elfogadható sóit vagy szolvátjait egy PDE4 inhibitorral együtt tartalmazó kombinációra.

A fentiek szerinti kombináció lehet egy gyógyszerkészítmény, amely gyógyszerkészítmény a fentiek szerinti kombinációt tartalmazza együtt, gyógyszerészetileg elfogadható hígítóval vagy hordozóanyaggal, ezek a készítmények szintén az orvosi körbe tartoznak.

A fenti kombinációk egyes komponenseit adagolhatjuk egymást követően vagy egyidejűleg, külön kialakított vagy kombinált gyógyszerkészítmények formájában. Az ismert gyógyhatású anyagok megfelelő dózisát a szakterületen jártas szakember könnyen meghatározhatja.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és sóikat és szolvátjaikat előállíthatjuk az alábbiakban ismertetett módszerrel, mely szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerinti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat vagy szolvátjaikat úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű tiosavat - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és ----- jelentése a fenti - vagy ennek sóját alkilezzük.

Ennél a reakciónál a (II) általános képletű vegyületet reagáltathatjuk egy R_1 -L általános képletű vegyülettel, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz, így például halogénatom vagy tozil- vagy metilcsoport vagy hasonló, például egy megfelelő alkil- vagy halogénalkil-halogenid, a reakciót szokásos standard körülmények között végezzük.

A (II) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk sóik formájában is, ha azok kristályos formában előállíthatók.

Ha R_1 jelentése fluormetil-csoport, az előnyös halogénalkil-halogenid brómfluormetán.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a (II) általános képletű vegyületet vagy sóját a brómfluormetánnal adott esetben egy fázistranszfer katalizátor és adott esetben egy további bázis jelenlétében végezzük. Oldószerként előnyösen metil-acetátot, még előnyösebben etil-acetátot alkalmazunk adott esetben víz jelenlétében. A víz jelenléte javítja mind a kiindulási anyag mind a termék oldhatóságát és a fázis transzfer katalizátor a reakció sebességet növeli. Fázis transzfer katalizátorként például a következőket alkalmazhatjuk: tetrabutilammónium-bromid, tetrabutilammónium-klorid, benziltributilammónium-bromid, benzil-

tributilammónium-klorid, benziltriethylammónium-bromid, metiltributilammónium-klorid vagy metiltrioktilammonium-klorid. Oldószerként a fázis transzfer katalizátorhoz előnyösen THF-et alkalmazunk.

A (II) általános képletű vegyületet a megfelelő (III) általános képletű 17α -hidroxil-származékból vagy annak sójából állítjuk elő, a képletben R^3 , R^4 , R^5 és ----- jelentése a fenti, a reakciót például a következő irodalmi helyen leírtak szerint végezzük: G. H. Phillipps és társai, (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Például az előállítást úgy végezzük, hogy egy észterezéshez alkalmas reagenst adagolunk, például egy aril- vagy heteroaril-karbonil-halogenidet, például 2-furanoil-kloridot enyhe bázis, például trietilamin jelenlétében. Általában az aril- vagy heteroarilkarbonil-halogenidet legalább kétszeres mól ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (III) általános képletű vegyülethez viszonyítva. Az aril- vagy heteroarilkarbonil-halogenid második mólja hajlamos a (III) képletű vegyület tiosav részével reakcióba lépni, és ez szükségessé teheti egy aminnal, így dietilaminnal végzett reakcióval való eltávolítását.

A (III) általános képletű vegyületet a GB 2088877B számú szabadalmi leírás szerint állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_3 jelentése metilcsoport α konfigurációban, ----- jelentése kettőskötés és R_4 és R_5 jelentése F, előállíthatjuk az A reakcióvázlat szerint is. Itt az (a) lépésnél az (V) általános képletű vegyületet oldatban oxidáljuk. Előnyösen az (a) lépést egy oldószer jelenlétében végezzük, amely lehet metanol, víz,

tetrahidrofurán, dioxán vagy dietilénglikol-dimetil-éter. Például a kihozatal javításához előnyösen metanolt, vizet vagy tetrahidrofuránt, még előnyösebben vizet vagy tetrahidrofuránt, különösen vizet és tetrahidrofuránt alkalmazunk oldószerként. A dioxán és dietilénglikol-dimetil-éter szintén előnyösek, ezeket adott esetben (és előnyösen) vízzel együtt alkalmazzuk. Az oldószer mennyisége 3 és 10 térfogat, viszonyítva a kiindulási anyag mennyiségéhez (1t), még előnyösebben 4 és 6 térfogat, különösen 5 térfogat. Az oxidálószer mennyisége előnyösen 1-9 mól ekvivalens a kiindulási anyaghoz viszonyítva. Például, ha 50 tömeg%-os vizes perjódsva oldatot alkalmazunk, az oxidálószer mennyisége 1,1 és 10 tömeg%, különösen 1,3 tömeg%. Előnyösen az oxidációs lépésnél kémiai oxidálószer alkalmazunk. Még előnyösebben, az oxidálószer perjódsva vagy jódsav vagy ennek sója. Még előnyösebben, az oxidálószer perjódsva és nátrium-perjodát, különösen perjódsva. Másik módszernél (vagy még ez is) az oxidációs lépésnél bármilyen oxidációs lépést végezhetünk bármilyen alkalmas oxidációs reakcióval, például levegő és/vagy oxigén alkalmazásával. Ha az oxidációt levegő és/vagy oxigén alkalmazásával végezzük, a reakcióban az oldószer előnyösen metanol. Előnyösen az (a) lépésénél a reagenseket szobahőmérsékleten vagy kissé magasabb hőmérsékleten, így 25°C körül 2 órán át inkubáljuk. Az (I) általános képletű vegyületet elválaszthatjuk a reakciókeverékből átkristályosítással egy a terméket nem oldó oldószer adagolásával. Ez utóbbi oldószer az (I) általános képletű vegyület esetében például víz. Meglepő módon azt találtuk, hogy igen kívánatos szabályozni azokat a körülményeket, amelyenél a (IV) általános

képletű vegyületet kicsapjuk a nem oldó hatású oldószer, például víz adagolásával. Ha az átkristályosítást hűtött vízzel végezzük (például víz/jég keveréke, 0-5°C hőmérséklet) bár jobb nem-oldószer tulajdonságok várhatók, mégis azt találtuk, hogy a kapott kristályos termék igen nagy térfogatú lágy gélle alakul és igen nehéz szűrni. Anélkül, hogy bármilyen elmélethez kötődnénk, úgy gondoljuk, hogy ez a kis sűrűségű termék nagy mennyiségű szolvatált oldószert tartalmaz a kristályrácsán belül. Ezzel szemben, ha 10°C hőmérsékletet vagy ennél magasabb értéket alkalmazunk (például környezeti hőmérséklet körüli érték) egy szemcsés, homok-szerű konzisztenciájú terméket nyerünk, amely igen könnyen szűrhető. Ilyen körülmények között a kristályosodás általában 1 óra elteltével bekövetkezik és néhány órán belül (például 2 óra) végbemegy. Anélkül, hogy bármilyen elmélethez kötődnénk, úgy gondoljuk, hogy ez a szemcsés termék nem tartalmaz, vagy csak kis mennyiségű szolvatált oldószert tartalmaz a kristályrácsán belül.

A (b) lépésnél adagoljuk a karbonsav tiokarbonsavvá való alakításához alkalmas reagenst, ez például kénhidrogén gáz egy alkalmas kapcsolószerrel együtt, ez lehet például karbonildiimidazol (CDI) egy alkalmas oldószer, például dimetilformamid jelenlétében.

A fenti reakciót adaptálhatjuk más (III) általános képletű vegyületek előállításához is.

A (II) általános képletű vegyület egy másik előállítási eljárásánál (X) általános képletű vegyületet kezelünk a karbonsav tiokarbonsavvá alakítására alkalmas reagenssel, például kénhidrogénnel egy alkalmas kapcsolószerrel együtt, ez lehet pél-



dául CDI, alkalmas oldószerben, például DMF-ben. A (X) általános képletű vegyületet az itt ismertetett módszerrel analóg módon állíthatjuk elő. Egyéb (II) általános képletű vegyületeket hasonló módon állíthatunk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_4 jelentése fluoratom - vagy ezek sóinak vagy szolvátjainak egy másik előállítási eljárásánál egy (VI) általános képletű vegyületet egy fluorforrással reagáltatunk. Ilyen fluorforrás például valamely fluorid (például nátrium-fluorid) vagy még előnyösebben HF. Az előnyös reagens vizes HF. Oldószerként THF vagy DMF alkalmazható.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő például, hogy

(a) egy (VII) általános képletű vegyületet vagy annak sóját alkilezzük;

(b) egy (VIII) általános képletű vegyületet egy epoxid-képző reagenssel reagáltatunk vagy

(c) egy (IX) általános képletű vegyületet észterezünk.

Az (a) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való alakításánál alkalmaztunk. Tipikusan a (VII) általános képletű vegyületet egy R_1 -L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk - a képletben L jelentése lehasadócsoporthoz, például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb., ez lehet például egy megfelelő fluormetil-halogenid, a reakciót standard körülmények között végezzük. Előnyösen a fluormetil-halogenid reagens brómfluormetán.



A (b) eljárást előnyösen két lépésben végezzük: (i) kialakítjuk a halogénhidrin vegyületet, előnyösen brómhidrint (például bromodánnal vagy ekvivalens reagenssel), majd ezután (ii) egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal kezeljük a gyűrűzáráshoz. Az (i) pont szerinti termék egy (IXA) általános képletű vegyület, amely egy új intermedier és ezt kívánt esetben izolálhatjuk, a képletben X jelentése halogénatom, különösen brómatom.

A (c) eljárásnál az alkalmas reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy sav-halogenid, például sav-klorid, egy szerves bázis, például trietilamin jelenlétében. Ezt a reakciót végezhetjük emelt hőmérsékleten, például 60°C körül vagy alkalmazhatunk környezeti hőmérsékletet egy acilező katalizátor, például dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében.

A (VI) általános képletű vegyületet előállíthatjuk egy (XI) általános képletű vegyület észterezésével. A reakciónál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (III) általános képletű vegyület (II) általános képletű vegyületté való alakításánál. Például, az alkalmas reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például savklorid, szerves bázis, például trietilamin jelenlétében. Bizonyos (XI) általános képletű vegyületek ismertek (J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39(7) 567-584), más vegyületeket analóg módszerekkel állíthatunk elő.

A (VIII) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő például, hogy



(a) egy (XII) általános képletű vegyületet vagy sóját alkilezzük vagy

(b) egy (XIII) általános képletű vegyületet észterezünk.

Az (a) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való alakításánál. Tipikusan a (XII) általános képletű vegyületet egy R_1-L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz tartozó csoport (például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.), például ez lehet egy fluormetil-halogenid, standard körülmények között. A fluormetil-halogenid előnyösen brómfluormetán.

A (b) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (IX) általános képletű vegyület (VI) általános képletű vegyületté való alakításánál. Például az alkalmas reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például egy savklorid, szerves bázis, például trietilamin jelenlétében.

A (IX) és (XIII) általános képletű vegyületeket a (XI) és (XIV) általános képletű vegyületek alkilezésével állíthatjuk elő a már ismertetett módszerekhez hasonlóan (például egy FCH_2L általános képletű vegyülettel való reagáltatással, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz tartozó csoport, például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.), a reagens lehet például egy fluormetil-halogenid, ezt standard körülmények között alkalmazzuk. Előnyösen a fluormetil-halogenid brómfluormetán. A (XI) általános képletű tiosavak vagy ismert vegyületek (J. Labelled Radiopharm (1997) 39(7) 567-584) vagy analóg módon előállíthatók.



A (XII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például a (XIV) általános képletű vegyületek észterezésével.

Ennél az eljárásnál a fentiekhez hasonló körülményeket alkalmazunk. Például, a megfelelő reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például egy savklorid vagy szerves bázis, például trietilamin jelenlétében.

A (XIV) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a megfelelő karbonsavból például a fentiekben a (IV) általános képletű vegyület (III) általános képletű vegyületté való alakítása szerint. Az említett karbonsavak ismert vegyületek (Upjohn WO90/15816) vagy ismert módon előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik egy további előállítási eljárásánál egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol a 11- β -hidroxicsoport védett a védőcsoportot eltávolítjuk. Egyik ilyen eljárásnál egy (XV) általános képletű vegyületről távolítjuk el a védőcsoportot, a képletben P jelentése hidrox-i-védőcsoport. A P hidrox-i-védőcsoport lehet például a következő szakirodalmakban ismertetett csoport: Protective Groups in Organic Chemistry szerk. JFW McOmie (Plenum Press 1973) vagy Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley and Sons, 1991).

Alkalmas P hidrox-i-védőcsoportok közül említjük például a következőket: karbonát-, alkil- (például terc-butil- vagy metoximetil-), aralkil- (például benzil-, p-nitrobenzil-, difenilmetil- vagy trifenilmetil-), heterociklusos csoportok, így tetrahidropiranyl-, acil- (például acetil- vagy benzil-), továbbá



szililcsoportok, például trialkilszilil- (például terc-butil-dimetilszilil-csoport). A hidroxivédőcsoportokat ismert módszerekkel távolíthatjuk el. Így például a karbonátcsoportot bázissal való kezeléssel, az alkil-, szilil- és heterociklusos csoportokat szolvólízissel, például savas vagy bázikus hidrolízissel távolíthatjuk el. Az aralkilcsoportokat, például a trifenilmetilcsoportot hasonlóképpen szolvólízissel, például savas hidrolízissel távolítjuk el. Az aralkilcsoportot például a benzil- vagy p-nitrobenzilcsoportot hidrogenolízissel hasíthatjuk egy nemesfém katalizátor, például szénhordozós palládium jelenlétében. A p-nitrobenzilt fotolízissel is hasíthatjuk.

A 11 β -hidroxicsoporthat karbonilcsoport formájában is védhetjük (maszkolhatjuk). Ilyen esetben egy (XVI) általános képletű vegyületet redukálunk.

Az (I) általános képletű vegyületekké való redukciót végezhetjük például egy hidrid redukálószer, például bórhidrid, így például nátrium-bórhidrid alkalmazásával.

A (XVI) képletnek megfelelő 11-ke-ton vegyületet szintén maszkolhatjuk. Az ilyen maszkolt származékok például a következők: (i) ketán-származékok, például ha egy (XVI) általános képletű vegyületet egy alkohollal, például metanollal, etanollal vagy etán-1,2-diollal kezelünk, (ii) ditioketál-származékok, például a (XVI) általános képletű vegyületek tiollal, például metántiollal, etántiollal vagy etán-1,2-ditiollal való kezelésével nyert származékok, (iii) monotioketál-származékok, például monotioketálok, amelyeket a (XVI) általános képletű vegyület és például 1-hidroxietán-2-tiol reagáltatásával nyerünk, (iv) olyan származékok, amelyeket a (XVI) általános kép-

letű vegyület és egy alkohol, például efedrin reagáltatásával nyerünk, (v) iminek, amelyeket a (XVI) általános képletű vegyület és aminok reagáltatásával nyerünk, (vi) oximok, amelyeket a (XVI) általános képletű vegyület és hidroxilaminok reagáltatásával nyerünk. A találmány oltalmi körébe tartoznak a (XVI) általános képletnek megfelelő vegyületek is.

Ezeket maszkolt származékok ketonná való alakítását ismert módon végezzük, például a ketálokat, imineket és opximokat karbonil-származékká alakíthatjuk híg savval való kezeléssel, a ditioketálokat ketonná alakíthatjuk például a következő irodalmi helyen ismertetett különböző módszerekkel: (P.C. Bulman Page és társai, (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677.

A (XV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például a következőképpen:

(a) egy (XVII) általános képletű vegyületet vagy sóját alkilezünk, a képletben P jelentése hidroxil-védőcsoport, vagy

(b) egy (XVIII) általános képletű vegyületet észterezünk.

Az (a) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való alakításánál. Tipikusan a (XVII) általános képletű vegyületet egy R_1-L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz tartozó (például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.) például egy megfelelő fluormetil-halogenidet alkalmazunk standard körülmények között. A fluormetil-halogenid előnyösen brómfluormetán.

A (b) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (IX) általános képletű vegyület (VI) általános képletű vegyü-



letté való alakításánál. Például megfelelő reagens, egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például savklorid, szerves bázis vagy trietilamin jelenlétében.

A (XVIII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a megfelelő tiosavak alkilezésével, amelyeket a már ismertetett módokkal analóg módon végzünk (például egy R_1 -L általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol L jelentése lehasadó-csoport, például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.) ez a reagens lehet egy fluormetil-halogenid. Ha R_1 jelentése $-CH_2F$, előnyösen a fluormetil-halogenid brómfluormetán. A megfelelő tiosavak ismert vegyületek vagy ismert módon előállíthatók. A (XVIII) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a megfelelő hidrox-származékok védőcsoporttal való eltávolításával.

A (XVII) általános képletű vegyületet előállíthatjuk például a (XIX) általános képletű vegyület vagy sója észterezésével, a képletben P jelentése hidrox-védőcsoport.

Ezt az eljárást a már ismertetett eljárásokkal analóg módon végezzük. Például a megfelelő reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például savklorid, szerves bázis, például trietilamin jelenlétében.

A (XIX) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk ha a megfelelő hidrox-származékot védőcsoporttal látjuk el úgy, hogy először a tiosavat védjük, amelyről a védőcsoportot majd ezt követően eltávolítjuk. A megfelelő hidroxisavak ismert vegyületek vagy ismert módon előállíthatók.

A (XVI) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy

(a) a (XX) általános képletű vegyületet vagy sóját vagy olyan származékát, ahol a 11-karbonilcsoport maszkolt alkilezzük, vagy

(b) a (XXI) általános képletű vegyületet vagy származékát, ahol a 11-karbonilcsoport maszkolt észterezzük.

Az (a) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (III) általános képletű vegyület (II) általános képletű vegyületté való alakításánál. Tipikusan a (XX) általános képletű vegyületet egy R_1 -L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz (például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.), ez lehet például egy fluormetil-halogenid, amelyet standard körülmények között alkalmazunk. A fluormetil-halogenid előnyösen brómfluormetán.

A (b) eljárásnál hasonló körülményeket alkalmazunk, mint a (IX) általános képletű vegyület (VI) általános képletű vegyületté való alakításánál. Az alkalmas reagens például egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például savklorid, szerves bázis vagy trietilamin jelenlétében.

A (XX) általános képletű vegyületet vagy annak származékát, ahol a 11-kezoncsoport maszkolt, előállíthatjuk a megfelelő tiosav alkilezésével a már ismertetett módszerekkel analóg módon (például egy R_1 -L általános képletű vegyülettel való reagáltatással, ahol L jelentése lehasadócsoporthoz (például halogénatom, mezil- vagy tozilcsoport, stb.) például a megfelelő fluormetil-halogenid alkalmazásával standard körülmények

között. Előnyösen a fluormetil-halogenid brómfluormetán. A megfelelő tiosavak ismert vegyületek.

A (XX) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (XXII) általános képletű vegyület vagy sója vagy olyan származéka észterezésével, amelyben a 11-ketoncsoport maszkolt.

Ezt az eljárást a már leírtakkal analóg módon végezzük. Például, az alkalmas reagens lehet egy aril- vagy heteroaril-karbonsav aktivált származéka, például egy aktivált észter vagy előnyösen egy savhalogenid, például savklorid, szerves bázis, például trietilamin jelenlétében.

A (XXII) általános képletű vegyületeket vagy származékait, ahol a 11-ketoncsoport maszkolt, előállíthatjuk a megfelelő (IV) általános képletű hidrox-származék (vagy analógja) oxidálásával, majd ezt követően a ketoncsoport maszkolásával, majd a karbonsav tiosavvá való alakításával (lásd a (IV) általános képletű vegyület (III) általános képletté való alakítása).

Az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 jelentése $-CH_2F$, előállíthatjuk úgy is, hogy egy (XXIII) általános képletű vegyületet - a képletben L jelentése lehasadócsoporthoz, például halogenid, ami fluortól eltérő, így például klorid, jodid vagy lehet egy szulfonát-észter (például mezilát, tozilát, triflát) egy fluorforrással reagáltatunk.

Előnyösen a fluorforrás egy fluoridion, például KF. Ilyen típusú átalakításokat ismertetnek például a következő irodalmi helyeken: G. H. Phillipps és társai, (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729 vagy J Labelled Compd Radiopharm (1997) 39(7) 567-584).

Bizonyos (XXIII) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületek. A (XXIII) általános képletű vegyületeket a már leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő. A megfelelő új (VI), (VIII), (IX), (IXA), (XV) és (XVI) általános képletű intermedierek, amelyekben a $-\text{CH}_2\text{F}$ csoportot $-\text{CH}_2\text{L}$ csoporttal van helyettesítve (L jelentése fluortól eltérő lehasadó-csoport), szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy szolvátjaikat előállíthatjuk még úgy is, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületekről, amelyek képletében a 3-karbonilcsoport védett vagy maszkolt, a védőcsoportot vagy a maszkolócsoporthoz eltávolítjuk.

A 3-karbonilcsoport maszkolását a 1-karbonilcsoportnál leírtakhoz hasonlóan végezzük. Így a 3-karbonilcsoportot átalakíthatjuk ketál-, monotioketán-, ditioketál-csoporttá, alkohalaminnal, oximmal vagy iminnel nyert számadékká. A karbonilcsoport visszaállítását ismert módon végezzük, például a ketálokat karbonilcsoporttá alakíthatjuk híg savval való kezeléssel, ditioketálok ketonná alakítását különböző módszerekkel, például a következő irodalmi helyen ismertetett módszerek szerint végezhetjük: P.C. Bulman Page és társai (1989), Tetrahedron, 45, 7643-7677.

Bizonyos intermedierek vegyületek újak és ezek, valamint ezek sói és szolvátjai szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy sói és szolvátjai előnye, hogy kiváló gyulladásgátló tulajdonságokat mutatnak előre megjósolható farmakokinetikai és farmako-



dinamikai tulajdonságokkal, kedvező mellékhatás profillal (ezt jelzi például a megnövekedett szelektivitás a glükokortikoid receptorokhoz, viszonyítva a progeszteron receptorokhoz) és kedvező az adagolhatóságuk humán betegek kezelésénél. A vegyületek további előnye, hogy kedvező fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ami könnyű előállíthatóságot és tárolhatóságot biztosít.

A következő nem korlátozó példákkal a találmányt mutatjuk be közelebbről.

Példák

Általánosságok

Az ^1H NMR spektrumokat 400 MHz-nél vettük fel, a kémiai eltolást ppm-ben fejezzük ki, tetrametilszilánhoz viszonyítva. A rövidítések a következőket jelentik: s (szingluett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), m (multiplett), dd (dublett dublettje), dt (triplet dublettje) és b (széles). A biotage előre kiszerelt szilikagél tölteteket jelent (KP-Sil, 12i kromatográfiás modulokban). Az LCMS vizsgálatokat Supelcosil LCABZ+PLUS oszlopon végeztük (3,3 cm x 4,6 mm belső átmérő) eluálás: 0,1% HCO_2H és 0,01 M ammónium-acetát vízben (A oldószer), és 0,05% HCO_2H 5% víz acetonitrilben (B oldószer), eluálási gradiens: 0-0,7 perc 0%B, 0,7-4,2 perc 100%B, 4,2-5,3 perc 0%B, 5,3-5,5 perc 0%B folyási sebesség 3 ml/perc. A tömegspektrumot Fisons VG Platform spektrométerrel vettük fel, elektropray pozitív és negatív üzemmódban (ES+ve és ES-ve).

Intermedierek

Intermedier 1

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β - -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β - -tiokarbonsav

18 g (43,64 mmól) 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsavat (előállítás a GB 2088877B szerint) feloldunk 200 ml vízmentes diklórmétánban és 15,94 ml (114 mmól) trietilaminban és <5°C hőmérsékleten 100 ml vízmentes diklórmétánban oldott 11,24 ml (114 mmól) 2-furoil-kloriddal kezeljük kb. 40 percig. A kapott oldatot <5°C hőmérsékleten 30 percig keverjük. A kapott szilárd anyagot szűrőssel elválasztjuk, egymást követően 3,5% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, 1 M sósavval, majd vízzel mossuk, vákuumban 60°C-on szárítjuk, így egy krémszínű szilárd anyagot nyerünk. A diklórmétános szűrletet egymást követően 3,5% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, 1 M sósavval, vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük, így egy krémszínű, szilárd anyagot nyerünk, ezt az előzőek szerint izolált anyaggal egyesítjük. 26,9 g így kapott szilárd anyagot ezután 450 ml acetonban szuszpendálunk, keverjük, majd hozzáadunk 16,8 ml (162 mmól) dietilamint és szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük. A kapott keveréket betöményítjük, a kiváló csapadékot szűrjük, kevés acetonnal mossuk. A mosófolyadékot és szűrletet egyesítjük, betöményítjük és biotage szilikagél oszlopra visszük és 24/1=klórform/metanol eleggyel eluáljuk. A polárosabb komponenst tartalmazó frakciókat egyesítjük, betöményítjük, így

egy krémszínű, szilárd anyagot nyerünk. Ezt egyesítjük a fentiek szerint nyert szilárd anyaggal, vákuumban szárítjuk, így egy halvány beige színű anyagot nyerünk, mennyisége 19,7 g. Ezt meleg vízben oldjuk, a pH-t pH=2 értékre koncentrált sósavval beállítjuk a kapott keveréket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot Na₂SO₄ felett szárítjuk, betöményítjük, 50°C-on szárítjuk, így 18,081 g (82%) cím szerinti vegyületet nyerünk krémszínű, szilárd anyag formájában.

LCMS retenciós idő 3,88 perc, m/z 507 MH⁺, NMR δ (CDCl₃) 7,61 (1H, m), 7,18 - 7,12 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4, 2Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J10, 2Hz), 5,47 és 5,35 (1H, 2m), 4,47 (1H, bd, J 9Hz), 3,37 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Hz).

A fentiekkel hasonló módon állítjuk elő a következő intermediereket:

Intermedier 2

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3-furanilkarbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciós idő 3,75 perc, m/z 507 MH⁺.

Intermedier 3

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciós idő 3,93 perc, m/z 523 MH⁺.

Intermedier 4

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,95 perc, m/z 523 MH⁺.

Intermedier 5

**17 α -(B enzoil)oxi-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-
-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,02 perc, m/z 517 MH⁺.

Intermedier 6

**9 α -Fluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -
-metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav**

A 6 intermediert a 11 β ,17 α ,-dihidroxi-9 α -fluor-16 β -metil-
-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsavból állítjuk elő
(előállítás: Phillips és mársai, (1994) J, Med, Chem, 37,
3717-3729), LCMS retenciósi idő 3,61 perc, m/z 489 MH⁺.

Intermedier 7

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-
-metiltiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,01 perc, m/z 537 MH⁺.

Intermedier 8

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -izoxalol-5-
-karbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 3,69 perc, m/z 508 MH⁺.

Intermedier 9

**17 α -[(5-Klórtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,36 perc, m/z 557/559 MH⁺.

Intermedier 10

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3,5-dimetilizoxazol-4-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav

LCMS retenciósi idő 3,71 perc, m/z 536 MH⁺.

Intermedier 11

17 α -[(5-Klór-4-metoxi-tiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav

LCMS retenciósi idő 4,18 perc, m/z 587/589 MH⁺.

Intermedier 12

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav

LCMS retenciósi idő 4,06 perc, m/z 539 MH⁺.

Intermedier 13

17 α -[(3-Brómtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav

LCMS retenciósi idő 4,31 perc, m/z 601/603 MH⁺.

Intermedier 14

17 α -[(2,5-Diklórtiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav

LCMS retenciósi idő 4,59 perc, m/z 591/593/595 MH⁺.

Intermedier 15

**17 α -[(5-Brómfurán-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 4,14 perc, m/z 585/587 MH⁺.

Intermedier 16

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2,5-dimetilfurán-3-karbonil)oxi]-
-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 4,02 perc, m/z 535 MH⁺.

Intermedier 17

**17 α -[(3-Klórtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 4,27 perc, m/z 557/559 MH⁺.

Intermedier 18

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-
-metilfurán-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,92 perc, m/z 521 MH⁺.

Intermedier 19

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-
-metilfurán-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,85 perc, m/z 521 MH⁺.

Intermedier 20

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-
-metilizoxazol-4-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,74 perc, m/z 522 MH⁺.

Intermedier 21

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-
-pirrol-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,78 perc, m/z 520 MH⁺.

Intermedier 22

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-
-tiazol-4-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,48 perc, m/z 524 MH⁺.

Intermedier 23

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-
-karbonil)oxi]-11 β -
hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,72 perc, m/z 552 MH⁺.

Intermedier 24

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-
-metilizoxazol-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,72 perc, m/z 522 MH⁺.

LCMS retencióis idő 3,84 perc, m/z 522 MH⁺.

LCMS retencióis idő 3,72mm, m/z 535 MH⁺.

LCMS retencióis idő 3,89 perc, m/z 525 MH⁺.

LCMS retencióis idő 3,78 perc, m/z 508 MH⁺.

LCMS retencióis idő 3,74 perc, m/z 553 MH⁺.

Intermedier 30

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-
-tiazol-4-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,70 perc, m/z 538 MH⁺.

Intermedier 31

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3-etoxi-tiofén-2-karbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,85 perc, m/z 567 MH⁺.

Intermedier 32

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-
-tiadiazol-4-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,70 perc, m/z 526 MH⁺.

Intermedier 33

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-
-pirrol-2-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 3,75mm, m/z 506 MH⁺.

Intermedier 34

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-
-tiazol-5-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenció idő 4,29 perc, m/z 524 MH⁺.

Intermedier 35

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-
-tiadiazol-3-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,65 perc, m/z 525 MH⁺.

Intermedier 36

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-3-
-karbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,44 perc, m/z 524 MH⁺.

Intermedier 37

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-5-
-karbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,60 perc, m/z 524 MH⁺.

Intermedier 38

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-
-metiltiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,31 perc, m/z 537 MH⁺.

Intermedier 39

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-
-tiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav**

LCMS retenciósi idő 4,19 perc, m/z 538 MH⁺.

Intermedier 40

**17 α -[(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -
-difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciós idő 4,33 perc, m/z 549 MH⁺.

Intermedier 41

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-
-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-
-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav**

LCMS retenciós idő 3,91 perc, m/z 521 MH⁺.

Példák

1. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

2,5 g (4,94 mmól) 1. intermedier szuszpenzióját feloldjuk 25 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban, és hozzáadunk 465 mg (5,53 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot. A kapott keveréket -20°C-on keverjük, hozzáadunk 0,77 ml (6,37 mmól) brómfluormetánt és -20°C-on 2 órán át keverjük. Ezután 2,57 ml (24,7 mmól) dietilamint adagolunk, a kapott anyagot -20°C-on 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 93 ml 2 M sósavat és további 30 percig keverjük. Az anyaghoz ezután 300 ml vizet adunk, a kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, vákuumban 50°C-on szárítjuk, így egy fehér, szilárd anyagot nyerünk, ezt aceton/víz elegyből átkristályosítjuk, 50°C-on vákuumban szárítjuk, így 2,351 g (88%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS retenció idő 3,66 perc, m/z 539 MH^+ .

NMR δ ($CDCl_3$) 7,60 (1H, m), 7,18 - 7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5,95 és 5,82 (2H dd, J 51, 9Hz), 5,48 és 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Hz).

2. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3-furanilkarbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 2. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,72 perc, m/z 539 MM^+ .

3. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 3. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,81 perc, m/z 555 MH^+ .

4. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(3-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 4. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,82 perc, m/z 555 MH^+ .

5. példa

**17 α -(Benoil)oxi-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-
-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-
-észter**

A cím szerinti vegyületet az 5. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,73 perc, m/z 549 MH⁺.

6. példa

**9 α -Fluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -
-metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 6. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

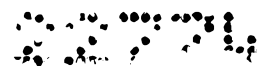
LCMS retenciós idő 3,61 perc, m/z 521 MH⁺.

7. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 β -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszt-4-én-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

500m g (0,93 mmól) 1. példa szerinti vegyület és 150 mg Wilkinson katalizátor 14 ml toluol és 7 ml etanol keverékével kapott oldatát hidrogénatmoszférában 23 órán át keverjük. Az oldatot ezután szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot biotage oszlopon kromatografáljuk (etil-acetát/petroléter=1/2), így 435mg sárga, szilárd anyagot nyerünk, ezt etil-acetát/petroléter elegyből átkristályosítjuk, így 364 mg (72%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS retenciós idő 3,57 perc, m/z 541 MH⁺.



8. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izoxazol-5-karbonil)-
oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 8. intermedierből állítjuk elő az
1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,47 perc, m/z 540 MH⁺.

9. példa

**17 α -[(5-Klórtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 9. intermedierből állítjuk elő az
1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,89 perc, m/z 589/591 MH⁺.

10. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3,5-dimetilizoxazol-4-karbonil)-
oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1-,4-dién-
-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 10. intermedierből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,70 perc, m/z 568 MH⁺.

11. példa

**17 α -[(5-Klór-4-metoxi-tiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -
-difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 11. intermedierből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,99 perc, m/z 619/621 MH⁺.



12. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-
-1,2,3-tiadiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 12. intermediérből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,74 perc, m/z 571 MH⁺.

13. példa

**17 α -[(3-Brómtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 13. intermediérből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,92 perc, m/z 633/635 MH⁺.

14. példa

**17 α -[(2,5-Diklórtiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-
-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 14. intermediérből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 4,17 perc, m/z 623/625/627 MH⁺.

15. példa

**17 α -[(5-Brómfurán-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluorometil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 15. intermediérből állítjuk elő
az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,78 perc, m/z 615/617 MH⁺.

16. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2,5-dimetilfurán-3-karbonil)oxi]-
-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 16. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,85 perc, m/z 576 MH⁺.

17. példa

**17 α -[(3-Klórtiofén-2-karbonil)oxil-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 17. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,88 perc, m/z 589/591 MH⁺.

18. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-
furán-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 18. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,74 perc, m/z 553 MH⁺.

19. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metil-
furán-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 19. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,66 perc, m/z 553 MH⁺.

20. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metil-izoxazol-4-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 20. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,60 perc, m/z 554 MH⁺.

21. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-pirrol-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 21. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,72 perc, m/z 552 MH⁺.

22. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-,oxo-17 α -[(1,3-tiazol-4-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 22. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,47 perc, m/z 552 MH⁺.

23. példa

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 23. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenció idő 3,51 perc, m/z 584 MH⁺.

24. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metil-izoxazol-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 24. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,65 perc, m/z 554 MH⁺.

25. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metil-izoxazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 25. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,52 perc, m/z 554 MH⁺.

26. példa

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 26. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,52 perc, m/z 567 MH⁺.

27. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-karbonil)oxi]androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 27. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,47 perc, m/z 557 MH⁺.

28. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izoxazol-3-karbonil)-oxi]-6 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 28. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,48 perc, m/z 540 MH⁺.

29. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(4-metoxi-tiofén-3-karbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 29. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,69 perc, m/z 585 MH⁺.

30. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-karbonil)oxil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 30. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,47 perc, m/z 570 MH⁺.

31. példa

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(3-etoxi-tiofén-2-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 31. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,68 perc, m/z 599 MH⁺.

32. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-
-tiadiazol-4-karboniloxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 32. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,30 perc, m/z 557 MH⁺.

33. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-
-pirrol-2-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 33. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,42 perc, m/z 528 MH⁺.

34. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-
-tiazol-5-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 34. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,44 perc, m/z 556 MH⁺.

35. példa

**6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-
-tiadiazol-3-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 35. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,53 perc, m/z 557 MH⁺.

36. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-3-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 36. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,51 perc, m/z 556 MH⁺.

37. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-5-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 37. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,59 perc, m/z 556 MH⁺.

38. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 β -[(5-metil-tiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 7. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,78 perc, m/z 569 MH⁺.

39. példa

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-metil-észter

507 mg (1 mmól) 1. intermedier szuszpenzióját feloldjuk 5 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban és hozzáadunk 92 mg (1,1 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot. A kapott anyagot

0°C-on keverjük, hozzáadunk 0,125 ml (2 mmól) jódmétánt, a keveréket 0-5°C-on 2,5 órán át keverjük, majd hozzáadunk 0,41 ml (4 mmól) dietilamint és a keverést 5°C-on még 30 percig végezzük. A keverékhez ezután 25 ml 2 M sósavat adunk, amikor is egy fehér csapadék válik ki. Ehhez 75 ml vizet adunk, a csapadékot szűréssel elválasztjuk, így 456 mg (88%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

LCMS retenciós idő 3,54 perc, m/z 521 MH^+ .

40. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-tiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 38. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,78 perc, m/z 569 MH^+ 5

41. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 39. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,51 perc, m/z 570 MH^+ .

42. példa

17 α -[(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 40. intermediérből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,64 perc, m/z 581 MH^+ .

43. példa

6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-karbonil)-oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet a 41. intermedierből állítjuk elő az 1. példában leírtak szerint.

LCMS retenciós idő 3,14 perc, m/z 553 MH^+ .

Farmakológiai aktivitás

In vitro farmakológiai aktivitás

A farmakológiai aktivitást glükokortikoid agonista aktivitás funkcionális in vitro vizsgálatával határoztuk meg, ez általában jelzi az in vivo gyulladásgátló vagy allergiaellenes hatást.

A funkcionális vizsgálat K.P. Ray és mtsárai szerinti vizsgálaton alapul (Biochem J. (1997), 328, 707-715). sPAP-hez kapcsolt (szekretált alkálikus foszfataz) ELAM gén promoterből származó, NF- κ B válasz elemeket tartalmazó reporter génnel, stabilan transzfektált A549 sejteket a vizsgálandó vegyületek megfelelő dózisával kezeltünk 1 órán át 37°C-on. A sejteket ezután tumor necrosis faktorról (TNF, 10ng/ml) 16 órán át stimuláltuk, majd mértük a képződött alkálikus foszfataz mennyiségét standard kolorimetriás vizsgálatával. Felvettük a dózis válasz görbéket és ebből meghatároztuk az EC_{50} értékeket.

A vizsgálat szerint az 1-9., 11-13., 15-22. és 24-42. példák szerinti vegyületek EC_{50} értéke $<1nM$. A vizsgálatnál a 10., 14. és 23. példák szerinti vegyületek EC_{50} értéke 1, 2 illetve 17 nM.

A glükokortikoid receptor (GR) legalább két különböző mechanizmus szerint működik, mégpedig túlszabályozza a gén expressziót azáltal, hogy a GR-t a gén promotorok specifikus szekvenciáihoz köti, és oly módon, hogy alulszabályozza a gén expressziót, amelyet más transzkripció faktorok vezérelnek (így NF- κ B vagy AP-1) oly módon, hogy közvetlen kapcsolatba lép a GR-el.

A fenti módszer egy változataként ezen funkciók kimutatására két reporter plazmidot állítottunk elő és külön-külön bevezettük A549 humán tüdő epitheliális sejtekbe transzfektálással. Az első sejtvonal szentjánosbogár luciferáz reporter gént tartalmaz egy szintetikus promoter szabályozása alatt, ami specifikusan válaszol az NF- κ B transzkripció faktorral való aktiválásra TNF α stimuláció hatására. A második sejtvonal renilla luciferáz reporter gént tartalmaz szintetikus promotor szabályozása alatt, ami együttműködő glükokortikoid válasz elem három kópiáját tartalmazza és amely közvetlen választ ad glükokortikoidokkal való közvetlen stimulálásra. Egyidejűleg mértük a transzaktiválást és transzrepressziót úgy, hogy a két sejtvonalat 1:1 arányban a 96-lyukú lemezen (40 000 sejt/lyuk) elkevertük és 1 éjszakán át 37°C-on növesztettük. A vizsgálati vegyületeket DMSO-ban oldottuk és a sejtekhez adtuk 0,7% DMSO koncentrációban. 1 óra inkubálás után 0,5 ng/ml TNF α -t (R&D Systems) adagoltunk és további 15 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd mértük a szentjánosbogár és renilla luciferáz mennyiségeket Packard Firelite kit segítségével a gyártó instruckiói alapján. A kapott eredményekből dózis válasz görbét vettünk fel és ebből meghatároztuk az EC₅₀ értékeket.

	Tranzaktiválás (GR)	Tranzrepresszió (NFκB)
	ED ₅₀ (nM)	ED ₅₀ (nM)
1. példa	0,06	0,20
Metabolit (X)	>250	>1000
Flutikazon-propionát	0,07	0,16

Progeszteron receptor aktivitás vizsgálata

Ismert, hogy a humán emlőrák T47D sejtvonal felülszabályozza az endogén alkálifoszfátáz progesztinekre adott válaszképpen (Di Lorenzo és mtsai, Cancer Research (1991) 51, 4470-4475). T47D sejteket adagoltunk 96-lyukú lemezekbe 1×10^5 sejt/lyuk mennyiségben és 37°C-on 1 éjszakán át növesztettük. A szteroidokat DMSO-ban oldottuk, a sejtekhez adagoltuk (végső koncentráció 0,7% DMSO-ban) és 24 órán át 37°C-on inkubáltuk. A sejteket ezután PBS pufferral mostuk, RIPA pufferral lizáltuk (1% IGEPAL, 0,5% Na deoxikolát, 0,1% SDS foszfáttal pufferolt sóoldatban). Az alkálifoszfátáz aktivitást spektrofotometriásan mértük (405 nm) p-nitrofenilfoszfát (1,5 mg/ml) szubsztrátumként való alkalmazásával, amelyet 1M dietanolamin, 0,28M NaCl, 0,5mM MgCl₂ keverékben oldottunk. A kapott adatokból dózis válasz görbét állítottunk fel és ebből számoltuk az EC₅₀ értékeket.

A 12. példa szerinti vegyületet vizsgáltuk progeszteron aktivitásra a fentiek szerint, és a szelektivitást úgy határoztuk meg, hogy a progeszteron receptornál kapott ED₅₀ értéket elosztottuk a glükokortikoid receptornál kapott ED₅₀ értékkel.

A 12. példa szerinti vegyület szelektivitása 364 (összehasonlításként a flutikazon-propionát szelektivitása = 23).

In vivo farmakológiai aktivitás

Az in vivo farmakológiai aktivitást tojásfehérje-albuminnal szenzitizált Brown Norway patkány eosinophilia mófdellen vizsgáltuk. Ez a modell utánozza az allergén indukált tüdő eosinophilia-t, ami fő a tüdőgyulladás komponense asztmánál.

Az 1. példa szerinti vegyület dóziszfüggő módon gátolja e modellnél a tüdő eosinophilia-t, a hatóanyag intratracheális (IT) sóoldatos szuszpenzióban való adagolása után, amelyet 30 perccel a tojásfehérje albumin kiváltást megelőzően adagolunk. Szignifikáns gátlást érünk el egyetlen 30 µg 1. példa szerinti vegyület adagolását követően, és a válasz szignifikánsan ($p=0,016$) nagyobb, mint hasonló dózisú flutikazon-propionát esetén ugyanennél a vizsgálatnál (62%-os gátlás az 1. példa szerinti vegyület esetén és 41%-os gátlás a flutikazon-propionát esetén).

A csecsemőmirigy visszafejlődés patkány modelljénél napi háromszori IT dózisban adagoltunk 100 µg 1. példa szerinti vegyületet és ez szignifikáns mértékben kisebb csökkenést eredményezett a csecsemőmirigy tömegében ($p=0,004$) mint a hasonló dózisban adagolt flutikazon-propionát ugyanebben a vizsgálatban (67% csecsemőmirigy tömeg csökkenés az 1. példa szerinti vegyület esetén, és 78%-os csökkenés a flutikazon-propionát esetén).

A fenti eredményekből kitűnik az 1. példa szerinti vegyület flutikazon-propionát hatását felülmúló terápiás hatása.

In vitro metabolizmus patkány és humán hepatocytákban

Az 1. példa szerinti vegyületet patkány vagy humán hepatocytákba inkubálva kitűnik, hogy a vegyület hasonló módon metabolizálódik, mint a flutikazon-propionát és a 17 β -karbonsav (X) az egyetlen képződött szignifikáns metabolit. Az 1. példa szerinti vegyület inkubálása során a metabolit megjelenésének sebességét vizsgálva humán hepatocytákban (37°C, 10 μ M hatóanyag koncentráció a 3 egyéntől származó hepatocytá 0,2 és 0,7 millió sejt/ml) kitűnt, hogy az 1. példa szerinti vegyület metabolizálódása 5-ször gyorsabb, mint a flutikazon-propionaté.

Egyedek száma	Sejtsűrűség (millió sejt/ml)	17- β sav metabolit képződés (pmol/óra)	
		1. példa	flutikazon-propionát
1	0,2	48,9	18,8
1	0,7	73,3	35,4
2	0,2	118	9,7
2	0,7	903	23,7
3	0,2	102	6,6
3	0,7	580	23,9

Az 1. példa szerinti vegyületnél a közepes metabolit képződés 102-118 pmol/óra, a flutikazon-propionát esetén 18,8-23,0 pmol/óra.

Farmakokinetika intravénás (IV) és orális adagolást követően patkányoknál

Az 1. példa szerinti vegyületet orálisan (0,1 mg/kg) és IV (0,1 mg/kg) dózisban adagoltuk hím Wistar Han patkányoknak és meghatároztuk a farmakokinetikai paramétereket. Az (I) általános képletű vegyületnél elhanyagolható az orális biohosszáférhetőség (0,9%) és a plazma kiürülés 47,3 ml/perc/kg, ami megközelíti a máj véráramot (plazma kiürülés flutikazon-propionát esetében = 45,2 ml/perc/kg).

A 4., 19., 24., 25. és 28. példák szerinti vegyületek esetén 0,1 mg/kg dózisú IV adagolásnál hím Wistar Han patkányoknál a plazma kiürülésre 49, 48, 47, 46, illetve 51 ml/perc/kg értékeket határoztunk meg.

Farmakokinetika száraz porok intratracheális adagolásánál sertéseknél

Altatott sertéseknek (2) intratracheálisan 1. példa szerinti vegyület (1 mg) és flutikazon-propionát (1 mg) homogén keverékét adagoltuk száraz por formájában laktózzal elkeverve (10 tömeg%). Sorozat vérmintákat vettünk 8 órán át az adagolást követően. Meghatároztuk az 1. példa szerinti vegyület és flutikazon-propionát plazmaszintjét extrakciót követően, az analízist LC-MS/MS módszerrel végzetük, az alsó határérték 10, illetve 20 pg/ml az 1. példa, illetve flutikazon-propionát esetén. Ezen módszerrel az 1. példa szerinti vegyület mérhető volt 2 órával, a flutikazon-propionát 8 órával az adagolást követően. Maximális plazma koncentrációt figyeltünk meg mindkét vegyületnél 15 perccel az adagolás után. Az IV adagolásnál (0,1 mg/kg) kapott plazma felezési időt alkalmaztuk az AUC

(0-inf) értékek számításához az 1. példa szerinti vegyületre. Ez kárpótolja az 1. példa szerinti plazma profilért, amelyet az IT adagolást követően csak 2 óráán át határoztunk meg és kiküszöböl minden az 1. példa és flutikazon-propionát közötti korlátozott adatok miatti kétséget.

A C_{max} és AUC (0-inf) értékek jelentősen csökkent szisztémás igénybevételt mutatnak az 1. példa szerinti vegyület esetén, viszonyítva a flutikazon-propionáthoz.

	C _{max} (pg/ml)		AUC (0-inf) (óra.pg/ml)	
	Sertés 1	Sertés 2	Sertés 1	Sertés 2
1. példa	117	81	254	221
flutikazon-propionát	277	218	455	495

Az 1. példa szerinti vegyületre és a flutikazon-propionátra vonatkozó farmakokinetikai paraméterek azonosak altatott sertések esetén a két vegyület 0,1 mg/kg dózisban történő együttes intravénás adagolását követően. Ezen sertés modellnél a két glükokortikoid kiürülése hasonló.

A leírás során és az igénypontokban a szó "magában foglal", valamint ezen szó minden változata "tartalmaz" vagy "áll valamiből" azt jelentik, hogy magukba foglalják a hivatkozott számot vagy lépést vagy számok csoportját, de nem zárják ki más szám vagy lépés vagy más számok csoportját vagy lépések csoportját sem.

Az alkalmazás, aminek ez a leírás és az igénypontok részét képezik, alapja lehet bármilyen ezt követő alkalmazásnak. Az ilyen további alkalmazások vonatkozhatnak az itt leírt jellemzők bármelyikére vagy azok kombinációjára. Az lehet termék,

készítmény, eljárás vagy alkalmazás és magukba foglalhatják például mindenféle korlátozás nélkül a következő igénypontokat.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, sói és szolvátjai - a képletben

R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil-,

R_2 jelentése $-C(=O)-$ aril- vagy $-C(=O)-$ heteroaril-,

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- (ez lehet α vagy β konfigurációban) vagy metilénecsoport,

R_4 és R_5 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, és

$-----$ jelentése egyes- vagy kettőskötés.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 jelentése fluormetil-, klórmetil-, brómmetil- vagy 2'-fluoretil-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 jelentése fluormetil-csoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_2 jelentése $C(=O)-$ heteroaril.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol a heteroaril jelentése egy 5-tagú heterociklusos aromás gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O és S atomok közül és amely gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű furanil-, pirrolil- vagy tiofenilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű furanil- vagy tiofenilcsoport.

9. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti vegyület, ahol az 5-tagú heterociklusos gyűrű két heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű tiazolil-, izotiazolil-, pirrazolil- vagy imidazolilcsoport.

11. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti vegyület, ahol az 5-tagú heterociklusos gyűrű három heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül.

12. A 11. igénypont szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű tiadiazolilcsoport.

13. Az 5-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a heterociklusos gyűrű egy vagy többszörösen 1-6 alkilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_3 jelentése metilcsoport.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_4 és R_5 jelentése azonosan hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_4 és R_5 jelentése azonosan vagy különbözően hidrogén- vagy fluoratom.

17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R_4 és R_5 jelentése egyaránt fluoratom.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 jelentése fluormetil-, R_2 jelentése $-C(=O)-2$ -furanil-, R_3 jelentése metil-, R_4 és R_5 jelentése azonos vagy különböző és mindegyik hidrogén- vagy fluoratom, és ----- jelentése egyes- vagy kettőskötés.

19. A 18. igénypont szerinti vegyület, ahol R_4 és R_5 jelentése fluoratom.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol ----- jelentése kettőskötés.

21. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó valamely következő vegyület:

$6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(3-furanilkarbonil)oxi]- 11β -hidrox-
- 16α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

$6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidrox- 16α -metil-3-oxo- 17α -[(2-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-
-fluorometil-észter;

$6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidrox- 16α -metil-3-oxo- 17α -[(3-
-tienilkarbonil)oxi]-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

17α -(benzoil)oxi- $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidrox- 16α -metil-3-
-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

9α -fluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11β -hidrox- 16β -
-metil-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-
fluormetil-észter;

$6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11β -hidrox-
- 16α -metil-3-oxo-androst-4-én- 17β -tiokarbonsav-S-fluormetil-
-észter

vagy a fenti vegyületek sói vagy szolvátjai.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó valamely következő vegyület:

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izoxazol-5-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(5-klórtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(3,5-dimetilizoxazol-4-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(5-klór-4-metoxi-tiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(3-brómtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(2,5-diklórtiofén-3-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(5-brómfurán-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2,5-dimetilfurán-3-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(3-klórtiofén-2-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metilfurán-
-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilfurán-
-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metil-
izoxazol-4-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-
-pirrol-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-
-tiazol-4-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-
-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metil-
izoxazol-3-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metil-
izoxazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-karbonil)-oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izoxazol-3-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(4-metoxi-tiofén-3-karbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(3-etoxi-tiofén-2-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-4-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-pirrol-2-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-5-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-tiadiazol-3-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-3-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -[(izotiazol-5-karbonil)-oxi]-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metiltiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-metil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metiltiofén-2-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

17 α -[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-karbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-karbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter;

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-karbonil)oxi]-androszta-1,4-dién-17 β -tiokarbonsav-S-fluormetil-észter

vagy a fenti vegyületek sói vagy szolvátjai.

23. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy fiziológiásan elfogadható sója vagy szolvátja állatgyógyászati vagy humángyógyászati szerként való alkalmazásra.

24. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy fiziológiásan elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása gyulladásos és/vagy allergiás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

25. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1-22. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiásan elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza adott esetben egy vagy több fiziológiásan elfogadható hígítóval vagy hordozóval elkeverve.

26. Gyógyszerészeti aeroszol készítmény, amely valamely 1-22. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiásan elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza egy fluorkarbon vagy hidrogéntartalmú klórfluorkarbon hajtóanyaggal és adott esetben egy felületaktív anyaggal és/vagy egy társoldószerrel együtt.

27. A 25. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz még egy további terápiás hatású szert.

28. A 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a további terápiás szer egy β_2 -adrenoreceptor agonista.

29. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiásan elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza egy PDE4 inhibitorral együtt.



30. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti - alkilezünk.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az alkilezésnél egy (II) általános képletű vegyületet egy megfelelő alkil- vagy halogénalkil-halogeniddel reagáltatunk.

32. (II) általános képletű vegyület, a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti.

33. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik - a képletben R_4 jelentése fluoratom - előállítására **azzal jellemezve**, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti - egy fluorforrással reagáltatunk.

34. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik előállítására **azzal jellemezve**, hogy egy (I) általános képletű vegyületről, amelyben a 11- β -hidroxicsoport védett vagy maszkolt, a védő- vagy maszkolócsoporthoz eltávolítjuk.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás amelyben a 11- β -hidroxicsoport védett **azzal jellemezve**, hogy egy (XV) általános képletű vegyületről - a képletben P jelentése hidroxivédőcsoport és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti - a védőcsoporthoz eltávolítjuk.

36. A 34. igénypont szerinti eljárás, amelynél a 11- β -hidroxicsoport karbonilcsoport formájában maszkolt, **azzal jellemezve**, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet - a



képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti - redukálunk.

37. (VI) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti -.

38. (XV) általános képletű vegyületek - a képletben P jelentése hidroxí-védőcsoport, és a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti -.

39. (XVI) képletű vegyületek vagy származékaik, amelyben a 11-ketoncsoport maszkolt és a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti.

40. A (VII) általános képletű vegyületek vagy sói - a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti -.

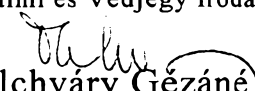
41. (X) általános képletű vegyületek vagy sói - a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti -.

42. (VIII) általános képletű vegyületek vagy sói - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_5 és ----- jelentése az 1. igénypont szerinti -.

A meghatalmazott:

DANUBIA

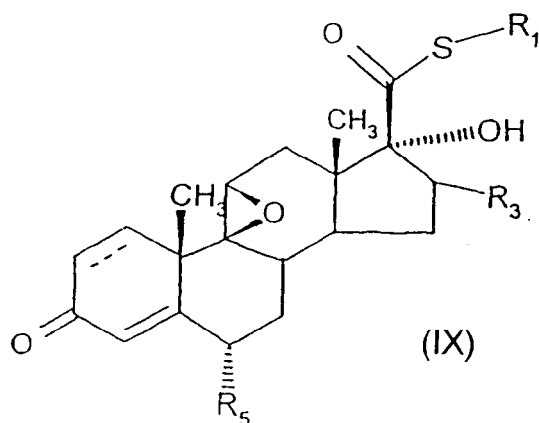
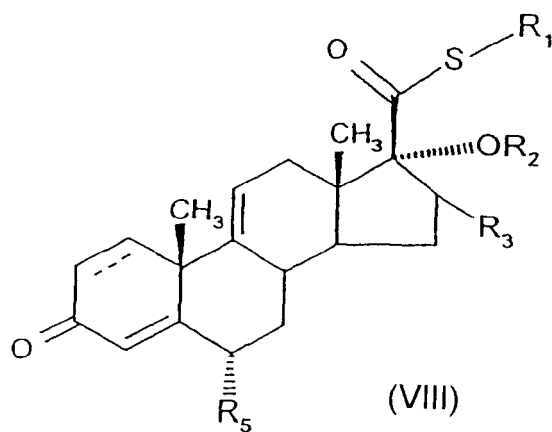
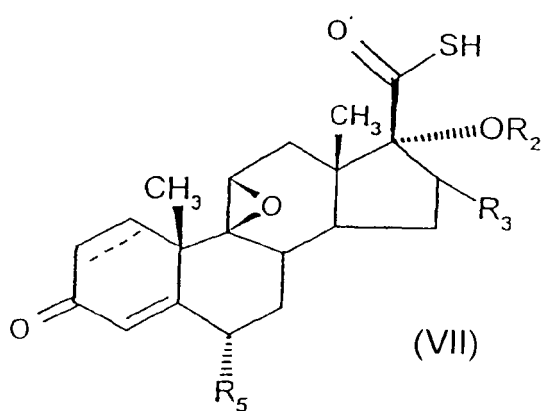
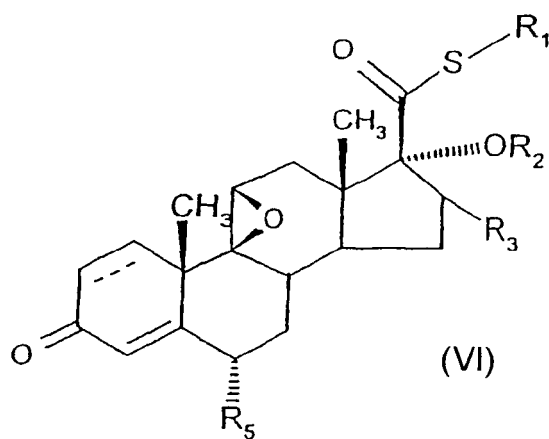
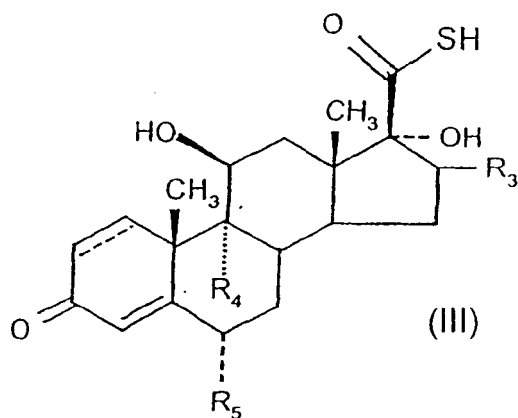
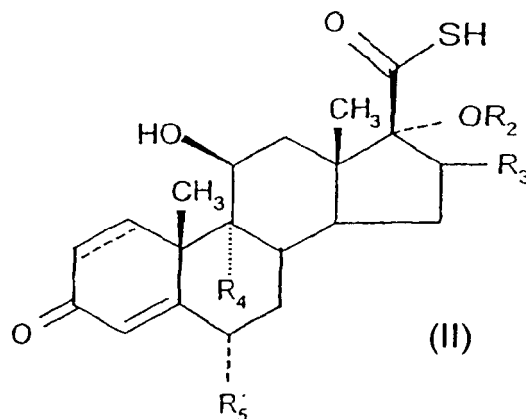
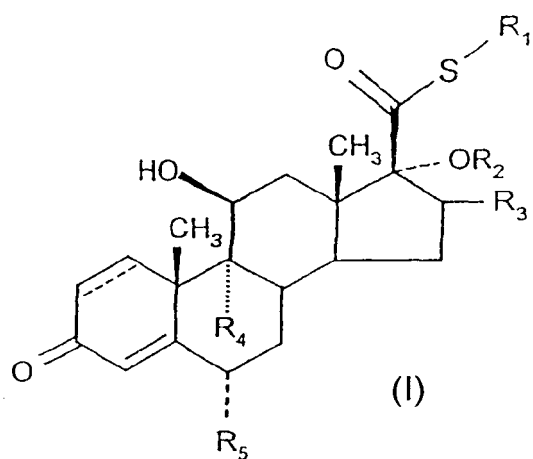
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

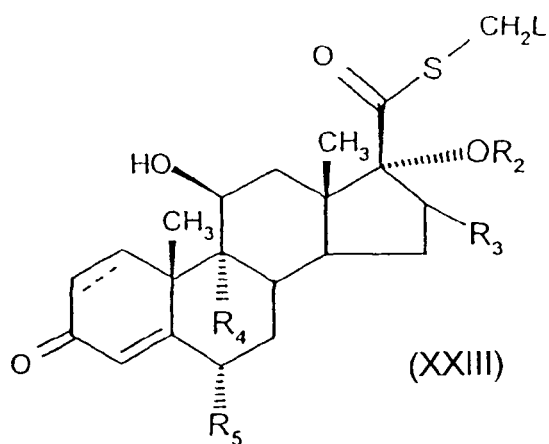
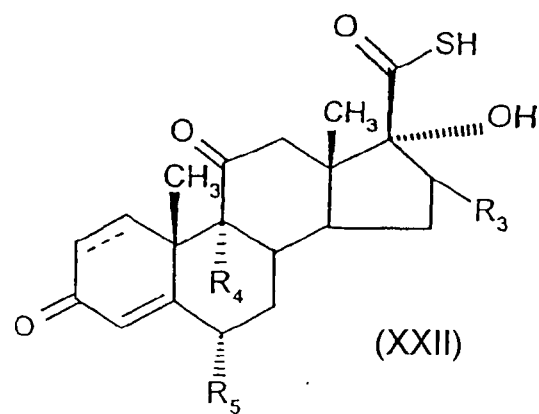
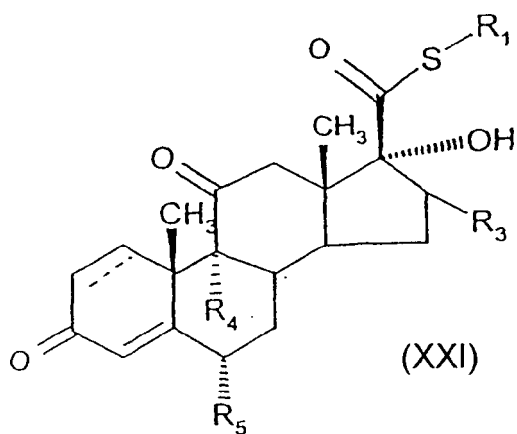
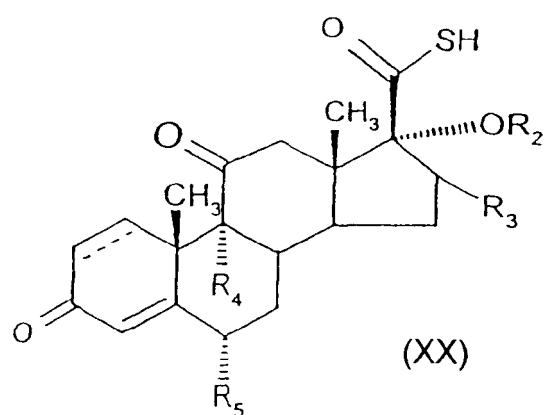
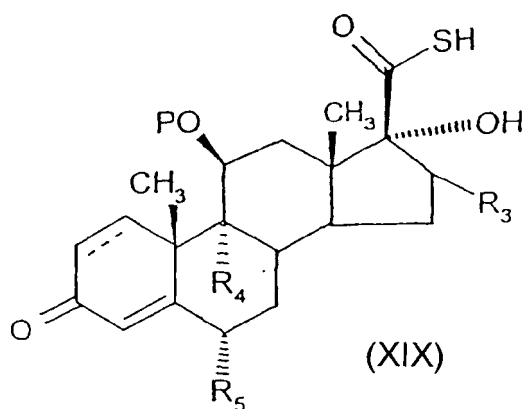
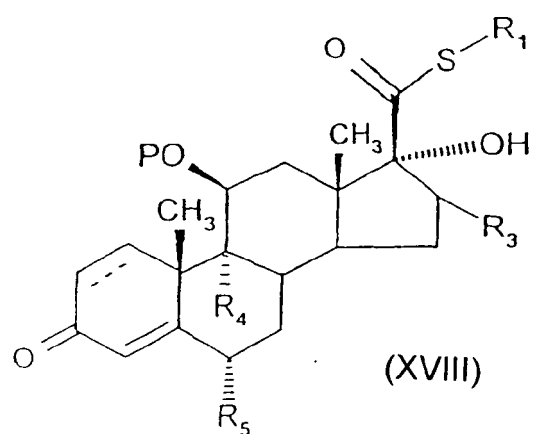
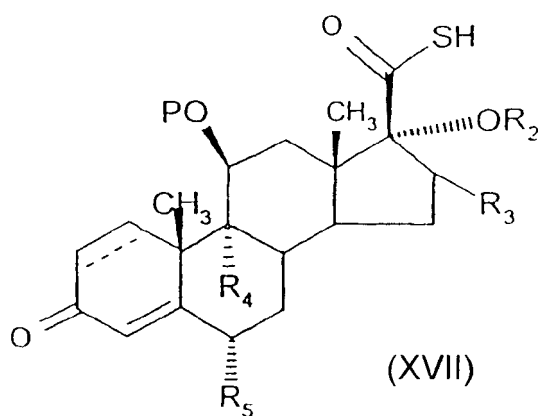

Olchváry Gézáné
szabadalmi ügyvivő

Átveve a nyilatkozat

2008.10.09

FL





A) reakcióvázlat

