

48/92

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

Eljárás androgénnel kapcsolatos betegségek prosztatatarák\*  
jának kezelésére *alkalmas készítmény előállítására*

ENDORECHERCHE INC., Quebec, Kanada

A bejelentés napja: 1990. 07. 05.

60139

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/C90/00212

Elsőbbsége:

1989. 07. 07. (376 710) Kanada

A nemzetközi bejelentés száma: WO 89/00733

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás androgénnel kapcsolatos betegségek, például hím emlősök, beleértve az embert is, prosztatatarákjának kezelésére *alkalmas készítmény előállítására* új antiandrogéneknek és/vagy új szexuáliszteroid bioszintézis *gyógyszer* inhibitoroknak egy kombinációs *gyógyszer* terápia részeként való alkalmazásával. Az antiandrogénnel kombinálva általában a tesztikuláris hormonkiválasztás blokkolása után, szexuáliszteroid bioszintézis *gyógyszer* inhibitorokat alkalmaznak, különösen olyanokat, amelyek a perifériás szövetekben a dehidroepiandroszteron (DHEA) vagy 4-androszténdion ( $\Delta^4$ -dion) természetes szexuáliszteroidokká (és tesztoszteronnak dihidrotesztoszteronná) való átalakulását gátolják. A kombinációs *gyógyszer* terápia *et is tartalmazhat.* részét képezheti antiösztrogének *adagolása is.* A találmány tárgyát képezik a fenti kombinációs terápia végrehajtására alkalmas gyógyászati készítmények és 2, 3, 4 vagy 5 komponensű kiték *is.*



48/92

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

09188

A

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEJY IRODA KFT

BUDAPEST

N 8208 = A61K31/56

57

575

Eljárás <sup>92</sup> androgénnel kapcsolatos betegségek prosztatatarák

jának kezelésére *allosteric androgen receptor antagonist*

ENDORECHERCHE INC., Quebec, Kanada

Feltalálók:

LABRIE, Fernand, Quebec, Kanada

A bejelentés napja: 1990. 07. 05.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/C90/00212

Elsőbbsége: 1989. 07. 07. (376 710) Kanada

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/00733

A találmány tárgya eljárás androgénnel kapcsolatos betegségek, például melegvérű hím állatok (köztük az ember) prosztatatarákjának kezelésére. A találmány tárgya különösen egy kombinációs kezelés, amely antiandrogénnek egy az állat szexuáliszteroidjának bioszintézisét gátló inhibitorral való együttes adagolásában áll. A találmány tárgyát képezik továbbá az ilyen kezelésre szolgáló gyógyászati készítmények és kitek. Az androgén-függő betegségek közé tartoznak az olyan betegségek, amelyeknek fellépése, fennmaradása vagy előrehaladása legalább részben az androgének által kiváltott biológiai aktivitásoktól függ (például tesztoszteron és dihidrotesztoszteron által kiváltott biológiai aktivitástól). A találmány, egyik megvalósítási módja szerint, melegvérű hím állatok hormonfüggő prosztatatarákjának kezelésére vonatkozik, amely abban áll, hogy egy antiandrogént és legalább egy olyan szexuáliszteroid bioszintézis inhibitor adagolunk, amely képes arra, hogy a dehidroepiandroszteron vagy 4-androszténdion extra-tesztikuláris vagy extra-adrenális szövetekben természetes szexuáliszteroidokká való alakulását meggátolja.

Számos kutató végzett vizsgálatokat a hormonfüggő prosztatatarákkal kapcsolatosan, de a találmány szerinti kombinációs terápiát senki sem javasolta.

A.V. Schally és mtsai. [Cancer Treatment Reports, 68, (1) 281-289 (1984)] luteinizáló hormont felszabadító hormon analógokkal, az úgynevezett LHRH agonistákkal hormonfüggő emlő- és prostata-tumorok növekedésének gátlásával kapcsolatosan végzett állatkísérleteik és klinikai vizsgálataik eredményeit össze-

gezik, és azt javasolják, hogy az LHRH analógok és/vagy antago-  
nisták emlőrák kezelésére lehetnek hasznosak.

T.W. Redding és A.V. Schally [Proc. Natl. Acad. Sci. UA 80,  
1459-1462 (1983)] vizsgálatai patkányban prosztatata-tumor növeke-  
désének gátlására vonatkoznak a [D-Trp<sup>6</sup>]LHRH agonista krónikus  
alkalmazásával.

A 4 329 364 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi  
leírásban a 4'-nitro-3'-trifluor-metil-izobutiranilid anti-  
androgénnek prosztatatarák kezelésére való alkalmazását ismertetik.

A 4 472 382 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi  
leírásban prosztatata adenokarcinóma, jóindulató prosztatata hiper-  
trófia és hormonfüggő emlőtumorok kezelését ismertetik különféle  
LHRH agonistákkal, valamint prosztatata adenokarcinóma és jóindu-  
latú hipertrófia kezelését különböző LHRH agonistákkal és egy  
antiandrogénnel.

A 4 659 695 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi  
leírásban olyan állatok prosztatatarákjának kezelését ismertetik,  
amelyeknek here hormonális kiválasztása blokkolt. A kezelés  
antiandrogénnek, például flutamidnak és egy szexuál-szteroid  
bioszintézis inhibitornak, például aminoglutetimidnek és/vagy  
ketokonazolnak az adagolásában áll.

Az LHRH and its Analogues - A new Class of Contraceptive  
and therapeutic Agents (szerkesztők: B.H. Vickery, J.J. Nestor,  
Jr., és E.S.E. Hafez) Lancaster, MTP Press, (1984) szakirodalmi  
hely 337-350. oldalain N. Faure, a 351-364. oldalain R.J. Santen  
és munkatársai számolnak be bizonyos eredményekről ember  
prosztatájának kezelésében két LHRH agonista, a Buserelin és

Leuprolide alkalmazásával.

R. Santen és mtsai., [The Journal of Steroid Biochemistry, 20, (6B) 1375 (1984)] azt ismertetik, hogy ketokonazolnak Leuprolide krónikus adagolásával való kombinációja rágcsőókban csökkentette az alap és a Leuprolide-által stimulált tesztoszteron szinteket.

A 07/321 926 számú egyidejűleg függő amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésünkben kombinációs terápiát ismertetünk ösztrogén-függő megbetegedések kezelésére a petefészek hormonkiválasztás gátlásával, ezt egy antiösztrogénnek és néhány felsorolt aktivitásgátló, szexuál-szteroid-képződés gátló közül legalább egynek a kombinálásával éérjük el.

D. Kerle és mtsai. [The Journal of Steroid Biochemistry, 20, (6B) 1395 (1984)] egy LHRH analóg és ketokonazol kombinált alkalmazását ismertetik, amellyel néhány olyan prosztatatarákos betegnél, akik a LHRH analóggal önmagában való kezelésre nem reagáltak, jó eredményt értek el.

F. Labrie és mtsai. [The Prostate, 4, 579-594 (1983)] egy LHRH agonistával (Buserelin) és egy antiandrogénnel (Anandron) végzett kombinációs terápiát ismertetnek előrehaladott prosztatatarák kezelésére olyan betegekben, akiket korábban nem kezeltek, a kezelés hatására a tesztikuláris és adrenális eredetű androgének egyidejűleg kiküszöbölődnek.

F. Labrie és mtsai. [J. Steroid Biochem., 19, 999-1007 (1983)] prosztatatarák kezelését írják le egy LHRH agonista és egy antiandrogén kombinációs adagolásával. Labrie és munkatársai annak az állításuknak az alátámasztására, hogy a kombinált

LHRH/antiandrogén kezelés minden androgénnek prosztatárák kifejlődésére és növekedésére irányuló stimuláló hatását közömbösíti, állatkísérleti és klinikai eredményeket ismertetnek.

F. Labrie és mtsai. [Abstract of the 7th International Congress of Endocrinology, Excerpta Medica (1984) 98. old.] azt ismertetik, hogy önmagában LHRH agonistával való kezelés esetén a prosztatárákban szenvedő betegek szérum androgén szintje átmenetileg megnövekszik, 5 - 15 napig tart, amíg a kasztrációs szintet eléri. Bár F. Labrie és munkatársai azt javasolják, hogy hereeltávolítást, ösztrogént és LHRH agonistát önmagában a továbbiakban ne alkalmazzanak prosztatárákos betegek kezelésére tiszta antiandrogén hiányában, továbbra is szükség van a prosztatárák kezelésére szolgáló olyan eljárásra, amely a kezdeti időben, valamint a kezelés teljes időtartama alatt tökéletesebb androgén gátlást biztosít.

Számos adat jelzi, hogy az ösztrogének a prosztata növekedésére stimuláló hatással bírnak [Lee és mtsai., J. Androl. 2, 293-299 (1981); Belis és mtsai., J. Androl. 4, 144-149 (1983); Walsh és Wilson, J. Clin. Invest. 57, 1093-1097 (1976); De Klerk és mtsai., Prostate 7, 1-12 (1985); Habesucht és mtsai., Prostate 11, 313-326 (1987)]. Azt is észlelték, hogy az ösztrogének fokozzák az androgének növekedést elősegítő hatását [Farnsworth, Invest. Urol. 6, 423-427 (1969); Groom és mtsai., Biochem. J. 122, 125-126 (1971); Lee és mtsai., Steroids 22, 677-683 (1973)].

Ösztrogén receptorokat kimutattak normális, hiperplasiás

(túlfejlődött) és rákos humán prosztatata szövetekben [Mobbs és mtsai., Proc. 84th Endocrine Soc., Meeting, 1989 abst. No. 1410; Mobbs és mtsai., 1983; J. Steroid Biochem. 19, 1279-1290 (1983); Wagner és mtsai., Acta Endocrinol. (Kbh), suppl. 193, 52 (1975)], valamint laboratóriumi állatok prosztatata szövetében [Swaneck és mtsai., Biochem. Biophys. Res. Commun. 106, 1441-1447 (1982)].

Azt találták továbbá, hogy az olyan betegek prosztatata szövetében, akiket ösztrogénnel kezeltek, az androgén receptorok szintje megnőtt, jelölve ezzel az ösztrogén stimuláló hatását a prosztatata szövetekben lévő androgén receptorok szintjére [Mobbs és mtsai., J. Ster. Biochem. 19, 1279-1290 (1983)]. Hasonló ösztrogén stimuláló hatást észleltek kutyák prosztatájában is [Moore és mtsai., J. Clin. Invest. 63, 351-357 (1979)].

A prosztatában, valamint számos más szövetben a tesztoszteron  $5\alpha$ -reduktáz hatására irreverzibilisen a hatékonyabb androgénné, dihidrotesztoszteronná alakul át [Bruchovsky és Wilson, J. Biol. Chem. 243, 2012-2021 (1968); Wilson, Handbook of Physiology 5 (7. rész), 491-508., 1975]. Azt találták, hogy az  $5\alpha$ -reduktáz inhibitorok gátolják a prosztatata növekedését [Brooks és mtsai., Endocrinology 109, 830 (1981); Brooks és mtsai., Proc. Soc. Exp., Biol. Med. 169, 67 (1982); Brooks és mtsai., Prostate 3: 35 (1982); Wenderoth és mtsai., Endocrinology 113, 569-573 (1983); McConnell és mtsai., J. Urol. 141, 239A, (1989); Stoner, E., Lecture on the role of  $5\alpha$ -reductase inhibitor in benign prostatic hypertrophy, 84th AUA Annual Meeting, Dallas, 1989. május 8.].

A Proc. 71st Annual Meeting of Endocrine Society, absztr. #1165, 314. old., 1989 szakirodalmi helyen a Merck L. 652 931 jelű 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitornak pubertás előtti fejlettségű patkányban prosztatata és ondóhólyag fejlődésre gyakorolt gátló hatását ismertetik. MK-906 dihidrotesztoszteron képződésre gyakorolt gátló hatását ismertetik emberben a következő szakirodalmi helyeken: Gormley és mtsai., Proc. 71st Annual Meeting of Endocrine Society, absztr. #1225, 329. old., 1989; Imperato-McGinley és mtsai., Proc. 71st Annual Meeting of Endocrine Society, absztr. #1639, 432. old., 1989; Geller és Franson, Proc. 71st Annual Meeting of Endocr. Soc., absztr. #1640, 432. old., 1989 és Tenover és mtsai., Proc. 71st Annual Meeting of Endocr. Soc., absztr. #583, 169. old., 1989. Az N,N-dietil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androsztán-17 $\beta$ -karboxamid (4-MA) és a 6-metilén-4-pregnén-3,20-dion (LY207320) 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitorok aktivitását írják le Toomey és mtsai. [Proc. 71st Annual Meeting of Endocr. Soc., absztr. #1226, 329. old. 1989].

A találmány célja kombinációs terápia biztosítása prosztatatarák kezelésére, amelynek során a kezelés szelektíven gátolja azoknak a hormonoknak a képződését és/vagy hatását, amelyek a tumor növekedéséhez egyébként hozzájárulnának.

A találmány célja továbbá olyan kombinációs terápia biztosítása, amely fokozott hatékonysággal bír a tumor növekedésének lassítására vagy visszafordítására.

A találmány célja továbbá prosztatatarák kezelésére olyan eljárás biztosítása, amelynek során a nemkívánt mellékhatások gyakorisága jelentősen csökkent.

A találmány célja továbbá olyan kitek biztosítása, amelyek több hatóanyagot tartalmaznak (hígító vagy hordozóanyaggal együtt vagy anélkül), és amelyek a találmány szerinti új kombinációs terápiában hatékonyan alkalmazhatók.

A találmány célja továbbá olyan új gyógyászati készítmény biztosítása, amely hatékonyan alkalmazható egy jó hatású kombinációs terápiában, mivel több, a találmány szerint hasznosítható hatóanyagot tartalmaz.

A találmány tárgya egyrészt eljárás az ilyen kezelésre szoruló ember vagy melegvérű állatok prosztatarákjának kezelésére, amelynek során az androgén receptorokat blokkoljuk egy olyan antiandrogén terápiásan hatékony mennyiségének adagolásával, amely molekulaszervezetében egy (A) általános képletű, helyettesített vagy helyettesítő nélküli androgén magot tartalmaz, és ehhez az androgén maghoz a  $6\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $14\alpha$ ,  $15\alpha$ ,  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  és  $17\beta$  helyzetek valamelyikében legalább egy  $-R^1[-B-R^2-]_xL-G$  általános képletű oldallánc kapcsolódik - a képletben

x egy egész szám, amelynek értéke 0 és 6 közötti, és L és G közül legalább az egyik egy poláris egység, amely a gyűrűs szénatomtól legalább három köztes atom távolságra van, és ahol:

$R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül vagy hiányzik, vagy jelentésük egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkinilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkenilén-csoport, fenilén-csoport vagy az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

B helyettesítő hiányzik, vagy jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-Se-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-SiR^3_2-$ ,  $-CR^3OR^3-$ ,  $-NR^3CO-$ ,  $-NR^3CS-$ ,

-CONR<sup>3</sup>-, -CSNR<sup>3</sup>-, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO- és fenilénecsoport (R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport);

L egy olyan csoport, amely a G helyettesítővel együtt legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy L jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, -CONR<sup>4</sup>-, -CSNR<sup>4</sup>-,

-NR<sup>5</sup>CO-, -NR<sup>5</sup>CS-, -NR<sup>5</sup>CONR<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup> $\overset{\text{NR}^6}{\parallel}$ C-NR<sup>4</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, -CSS-, -SCS-, -(NO)R<sup>4</sup>-, -(PO)R<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup>COO-, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -SO- vagy -SO<sub>2</sub>- csoport (R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, nitril- vagy nitrocsoport); és

G jelentése egy olyan csoport, amely az L helyettesítővel egy legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, (3-7 szénatomos)cikloalkil-, bróm-(rövidszénláncú alkil)-, klór-(rövidszénláncú alkil)-, fluor-(rövidszénláncú alkil)-, ciano-(rövidszénláncú alkil)-, karboxi-(rövidszénláncú alkil)-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-, 6 - 10 szénatomos aril-, 7 - 11 szénatomos aril--alkil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport, valamint az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai,

és a kezelési eljárás tartalmazza még a szexuál-szteroid képződés gátlását legalább egy szexuál-szteroid képződést gátló anyagnak terápiásan hatékony mennyiségben való adagolásával.

A találmány tárgyát képezi továbbá az ilyen kezelésre

szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatájának kezelése, amely kezelés abban áll, hogy a betegnek terápiásan hatékony mennyiségben egy szexuál-szteroid képződés inhibitor adunk, amely a természetes szexuál-szteroidok képződését gátolja dehidroepiandroszteronból és 4-androszténdionból a perifériás szövetekben (extra-adrenális és extra-tesztikuláris szövetek), vagy olyan szexuál-szteroid képződés inhibitor adunk, amely molekulaszervezetében egy helyettesített vagy helyettesítő nélküli szexuál-szteroid magot tartalmaz, és ezen kívül legalább egy  $-R^1[-B-R^2-]_xL-G$  általános képletű oldalláncot tartalmaz a fenti szexuál-szteroid mag egy gyűrűatomjához kapcsolódva, a képletben

x egy egész szám, amelynek értéke 0 és 6 közötti, és L és G közül legalább az egyik egy poláris egység, amely a fenti gyűrűs szénatomtól legalább három atommal elválasztott, és ahol

$R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül hiányzik, vagy jelentésük egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkinilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkenilén-csoport, fenilén-csoport valamint a fenti csoportok fluorral helyettesített analógjai;

B helyettesítő hiányzik, vagy jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-Se-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-SiR^3_2-$ ,  $-CR^3OR^3-$ ,  $-NR^3CO-$ ,  $-NR^3CS-$ ,  $-CONR^3-$ ,  $-CSNR^3-$ ,  $-COO-$ ,  $-COS-$ ,  $-SCO-$ ,  $-CSS-$ ,  $-SCS-$ ,  $-OCO-$  vagy fenilén-csoport ( $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport);

L egy olyan csoport, amely a G helyettesítővel együtt legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy L

lehet még önmagában rövidszénláncú alkilcsoport,  $-\text{CONR}^4-$ ,  
 $-\text{CSNR}^4-$ ,  $-\text{NR}^5\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{CS}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{CONR}^4-$ ,  $-\text{NR}^5\overset{\text{NR}^6}{\parallel}\text{C}-\text{NR}^4-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$ ,  
 $-\text{CSS}-$ ,  $-\text{SCS}-$ ,  $-(\text{NO})\text{R}^4-$ ,  $-(\text{PO})\text{R}^4-$ ,  $-\text{NR}^5\text{COO}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  
 $-\text{NR}^4-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  vagy  $-\text{SO}_2-$  csoport ( $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése egymás-  
tól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;  
és  $\text{R}^6$  jelentése hidrogénatom, nitril- vagy nitrocsoport); és

G jelentése egy olyan egység, amely az L helyettesítővel  
együtt egy legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt  
alkot, vagy G jelentése önmagában hidrogénatom, rövidszénláncú  
alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, (3-7  
szénatomos)cikloalkil-, bróm-(rövidszénláncú alkil)-, klór-  
-(rövidszénláncú alkil)-, fluor-(rövidszénláncú alkil)-,  
ciano-(rövidszénláncú alkil)-, karboxi-(rövidszénláncú  
alkil)-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-(rövidszénlán-  
cú alkil)-, 6 - 10 szénatomos aril-, 7 - 12 szénatomos aril-  
-alkil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú  
alkil)-csoport, valamint az előbbi csoportok fluorral helyettesít-  
ett analógjai,

a fenti kezelés során továbbá terápiásan hatékony mennyi-  
ségben egy antiandrogént adagolunk.

A találmány tárgyát képezi eljárás ilyen kezelésre szoruló  
ember vagy melegvérű állat prosztatarákjának kezelésére, amely  
eljárás abban áll, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy 5 $\alpha$ -  
-reduktáz aktivitás inhibitorát és terápiásan hatékony mennyiség-  
ben egy antiandrogént adagolunk.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás ilyen kezelésre

szoruló ember vagy melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, amely eljárás abban áll, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy 17 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz inhibitorát és terápiásan hatékony mennyiségben egy antiandrogént adagolunk.

A találmány tárgya továbbá eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, amely eljárás abban áll, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy antiandrogént és legalább egy szexuál-szteroid képződés inhibitorát alkalmazunk, amely utóbbi lehet az extragonadális vagy az extraadrenális szexuál-szteroid képződés inhibitora.

A találmány tárgyát képezik kitek vagy két vagy több, a prosztatatarák kezelésére alkalmas hatóanyag kombinációját egy csomagban tartalmazó készítmények. A kit tartalmazhat (önmagában vagy gyógyászati célra alkalmas hígító vagy hordozóanyagokkal együtt) egy antiandrogént és legalább egy további hatóanyagot (önmagában vagy hígítóval vagy hordozóval kombináltan), amely további hatóanyag lehet egy LHRH agonista vagy LHRH antagonistá, egy szexuál-szteroid képződés inhibitor (előnyösen egy 5 $\alpha$ -reduktáz aktivitás inhibitor, egy 17 $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-aktivitás inhibitor vagy egy 3 $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-aktivitás inhibitor) vagy egy anti-ösztrogén.

Az előzőekben említett hatóanyagokat bármely, az előzőekben említett kombinációban gyógyászati készítményekké is alakíthatjuk (önmagukban vagy hígító- vagy hordozóanyagokkal együtt), amelyek beadásával egyidejűleg adjuk be a találmány szerinti kombinációs terápiát biztosító hatóanyag-kombinációt.

Előnyösen, ha egy LHRH antagonistát vagy agonistát alkalmazunk, ebben az esetben parenterális adagolást végzünk. Ezért ezeket a hatóanyagokat külön adhatjuk be abban az esetben, ha a másik hatóanyagot orálisan adagoljuk.

A "szexuál-szteroid mag" megjelölésen ösztrogén és androgén magokat értünk.

Az "androgén mag" kifejezésen minden olyan vegyületet értünk, amely az itt meghatározott ( $R^1[-B-R^2-]_XL-G$  oldallánc hiányában androgénként képes hatni, az androgén hatást úgy definiáljuk, mint a kérdéses vegyülettel kezelt (15 mg/100 g testtömeg, naponta kétszer) kasztrált patkányok ventrális prosztatájának egy 7-napos időtartam alatt a kasztrált kontrollhoz képest 35 %-os tömegnövekedése. A kezelést a kasztrálás napján kezdjük meg. A vizsgálat pontos leírása, az itt megjelölt paramétereken túlmenően, a Labrie és mtsai. [J. Ster. Biochem. 28, 379-384 (1987)] szakirodalmi helyen található.

Az "ösztrogén mag" megjelölésen bármely olyan vegyületet értünk, amely az itt megjelölt ( $R^1[-B-R^2-]_XL-G$  oldallánc hiányában ösztrogénként képes hatni, amit úgy definiálunk, mint a kérdéses vegyülettel kezelt (0,5 mg/100 g testtömeg, naponta kétszer), petefészküktől megfosztott patkányok méhének egy 7-napos időszak alatt a petefészküktől megfosztott kontroll patkányokhoz viszonyított 100 %-os tömegnövekedése. A kezelés a kasztrálás napján kezdődik. A vizsgálat pontos leírása, az itt megadott paramétereken túlmenően, a Simard és mtsai. [Mol. Endocrinol. 2, 775-784 (1988)] szakirodalmi helyen található.

A leírásban közölt szerkezeti képletekre a következő

konvenciók vonatkoznak. Ha más megjelölés nem szerepel, a helyettesítők vagy  $\alpha$  vagy  $\beta$  térbeli helyzetűek, vagy, ha vegyértékük ezt megengedi, egyik helyettesítő  $\alpha$ -helyzetű, egy másik  $\beta$ -helyzetű. Az adott esetben jelenlévő kettőskötések jelenléte egymástól független. Minden szerkezeten az azonos szerkezet sóját is értjük. Bármely olyan szexuál-szteroid mag atom, amelyen nem jelölünk meg vagy nem írunk le helyettesítőt, adott esetben helyettesített vagy helyettesítő nélküli, mindaddig, amíg a helyettesítő nem akadályozza meg, hogy az ilyen mag az előzőekben definiált "szexuál-szteroid mag"-ként funkcionáljon. Azok az atomok, amelyek meghatározott helyettesítőt hordoznak, adott esetben további helyettesítővel is helyettesítettek lehetnek, ha ezt vegyértékük megengedi. A kémiai csoportok leírásánál a "rövidszénláncú" megjelölésen 8 vagy annál kevesebb szénatomból álló csoportokat értünk. Például a "rövidszénláncú alkil" megjelölésen 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot értünk. Minden olyan csoport, amely két szénatomnál többet tartalmaz, lehet egyenes vagy elágazó láncú, ha más megjelölés nem szerepel.

A "szexuál-szteroid képződés inhibitor" megjelölésen mind az androgén, mind az ösztrogén képződés inhibitorait értjük, ez a megjelölés magában foglal minden olyan vegyületet, amely aktív szexuál-szteroidok vagy prekursoraik bioszintézisét gátolja. Azon mechanizmusok egyike, amelyekkel a szexuál-szteroid képződés inhibitorok hatnak, az olyan enzimek blokkolása, amelyek a természetes szexuál-szteroidok (például dihidrotesztoszteron), a  $17\beta$ -ösztradiol és androszt-5-én- $3\beta$ - $17\beta$ -diol vagy az

ilyen szexuál-szteroidok prekursorai (például androszténdion) termelését katalizálják. Ilyen szexuál-szteroid képződés inhibitorok például azok a vegyületek, amelyek például az  $5\alpha$ -reduktáz, a  $3\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz, a  $17\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz vagy az aromatáz enzimaktivitást blokkolják.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint a prosztatatarák kombinációs terápiája olyan hatóanyagok adagolását foglalja magában, amelyek számos különböző olyan mechanizmust gátolnak, amelyek közvetlenül vagy közvetve a prosztatatarák fejlődéséhez vezethetnek. Kívánatos módon a prosztatatarák fejlődéséhez vezető biológiai aktivitás gátlása szelektív módon történik, anélkül, hogy a kívánt biológiai aktivitások lényegesen gátlódnának. A kezelés mellékhatásai ennek folytán minimálisak.

A prosztata androgén receptorok aktiválása stimulálja a prosztatatarák sejtek szaporodását. A szaporodás ezeknek a receptoroknak az előzőekben leírt módon antiandrogénekkal való blokkolásával gátolható. Gátolható a szaporodás a receptorok aktiválására képes hozzáférhető androgének koncentrációjának csökkentésével is, amely legalább egy szexuál-szteroid szintézis inhibitor alkalmazásával érhető el.

A tesztoszteronnak dihidrotesztoszteronná (DHT) való konverzióját egy  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor gátolja. Ez egy különösen előnyös szexuál-szteroid szintézis inhibitor, mivel szelektíven csökkenti a DHT szintet anélkül, hogy a tesztoszteron-szintet csökkentené. A DHT a prosztatatarák növekedését lényegesen jobban stimulálja, mint a tesztoszteron. Ezenkívül a DHT hiánya kevesebb kívánatos biológiai funkciót akadályoz meg, mint a

tesztoszteron hiánya. Számos beteg esetén a tesztoszteron-képzés gátlása is célszerű.

Feltételezzük, hogy az ösztrogének is hozzájárulhatnak a prosztatatarák növekedéséhez. Anélkül, hogy elméletet kívánnánk felállítani, úgy véljük, hogy az ösztrogéneknek legalábbis az androgén receptorok számának növelésében van szerepe, és okozhatják a prosztatatarák növekedését közvetlenül ösztrogén receptorok kötésével. Függetlenül attól a mechanizmustól, ahogyan az ösztrogének a prosztatatarák növekedéséhez hozzájárulnak, arra a felismerésre jutottunk, hogy egy olyan kombinációs terápia, amely az ösztrogén aktivitást is gátolja, fokozhatja a kezelés hatékonyságát anélkül, hogy kívánatos biológiai funkciókat gátolna, amelyek - hímekben - nagyrészt függetlenül az ösztrogéntől.

Az 1. ábrán vázlatosan bemutatjuk a különféle gyógyszerek, enzimek és hormonok hatásának helyeit. A következő rövidítéseket alkalmazzuk: ER: ösztrogén receptor; AR: androgén receptor; DHEA: dehidroepiandroszteron;  $\Delta^5$ -diol: androszt-5-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol;  $\Delta^4$ -dion: androszténdion; DHT: dihidrotesztoszteron; anti-A: antiandrogén; anti-E: antiösztrogén; ARO: aromatáz; 3 $\beta$ -HSD: 3 $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz,  $\Delta^5$ - $\Delta^4$  izomeráz; 17 $\beta$ -HSD: 17 $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz; 1: antiandrogén; 2: 5 $\alpha$ -reduktáz aktivitás inhibitor; 3: 17 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz aktivitás inhibitor; 4: antiösztrogén; 5: aromatáz aktivitás inhibitor; 6: 3 $\beta$ -HSD aktivitás inhibitor.

Az 1. ábrán a "+" jelölés az androgén receptor szintnövekedését jelöli. Amint az az 1. ábrából látható, az androgén

receptor stimulálása fokozza a prosztatatarák növekedését, ezért megakadályozandó. Ezen kívül az ösztrogén receptor stimulálása az androgén receptorok megnövekedett szintjéhez vezet, így a prosztatatarák növekedésre közvetlen stimuláló hatást fejthet ki. Az ösztrogének hatását ezért meg kell előzni. A szexuál-szteroid képződés gátlása DHEA-ból és  $\Delta^4$ -dion-ból a perifériás szövetekben nem okozza az adrenális glükokortikoid képződés gátlását. Például a kortizol és aldoszteron termelés nem gátlódik, és azok a jelentős bonyodalmak, amelyek ezek gátlásából származhatnának, elkerülhetőek. A szexuál-szteroid képződés kívánt gátlása így az androgénekre és ösztrogénekre szelektíven érhető el.

Az androgén receptor aktiválása gátlásának egyik módszere olyan antiandrogén vegyülettel való kezelés, amely a receptor helyekhez affinitással bír, és a receptor helyekhez való kötődése révén megakadályozza az androgének azokhoz való kötődését, és a receptor helyek aktiválását. Fontos, hogy olyan antiandrogéneket válasszunk meg, amelyek tisztán antagonistá hatással bírnak, nincs agonista aktivitásuk. Különben, az antiandrogén, amely a receptor helyet az androgének előtt blokkolja, önmaga aktiválhatja a helyet. Az előnyös antiandrogéneket az alábbiakban részletesen ismertetni fogjuk. Mivel minden receptor hely blokkolása rendkívül nehéz, kívánatos, hogy ezzel egyidejűleg az androgén receptorok aktiválására hozzáférhető androgének koncentrációját csökkentjük a prosztata rák szövetben. Ennek folytán kívánatos az androgének herék által történő kiválasztásának gátlása. Ez számos különféle eljárással valósítható meg, ezek közé tartozik, bár nem kizárólagos, a herék

sebészeti eltávolítása vagy LHRH agonisták vagy antagonisták adagolása. Például az LHRH analógok oly módon hatnak, hogy leállítják a bioaktív luteinizáló hormon termelést, annak a hormonnak a termelését, amely szükséges ahhoz, hogy a herék androgéneket, és más, a perifériális szövetekben androgénekké alakítható hormonokat termeljenek és válasszanak ki. Egyes betegek esetén felesleges lehet a here hormonszekréciójának gátlása, ha kielégítően hatásos antiandrogéneket és szexuál-szteroid bioszintézis inhibitorokat adagolunk.

Amint az az 1. ábrán látható, a mellékvesék által felszabadított hormonok (különösen a DHEA és a  $\Delta^4$ -dion) különféle biológiai utakon alakíthatók a perifériás szövetekben androgénekké és ösztrogénekké. A leghatásosabb képződött androgén a DHT. Ezért rendkívül kívánatos egy  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor alkalmazása, amely meggátolja a tesztoszteronnak a jóval hatékonyabb DHT androgénné való alakulását.

A perifériás szövetekben a DHT-n kívül a DHEA és a  $\Delta^4$ -dion prekursorok is a  $\Delta^5$ -diol és ösztradiol ösztrogénekké alakulhatnak. Kívánatos ezért egy olyan  $17\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz inhibitor alkalmazása, amely megakadályozza a tesztoszteron képződést, valamint a  $\Delta^5$ -diol és ösztradiol képződést. Ezen kívül, mivel a  $\Delta^4$ -androsztén dion ösztronná, majd ösztradiollá alakulhat, hasznos lehet az ilyen átalakulásokért felelős aromatáz enzim aktivitásának gátlása. Használhatók más szexuál-szteroid képződés inhibitorok, így például  $3\beta$ -HSD inhibitorok. Azonban, amint az előzőeken említettük, ha a  $3\beta$ -HSD-t a perifériás szövetekben gátoljuk, az is lehetséges, hogy hasonló

gátlás következik be a mellékvesében, ami alacsony glükokortikoid és minerálkortikoid kiválasztáshoz vezet. Ha ilyen vegyületet alkalmazunk, a terápia részeként adagolnunk kell a lényeges glükokortikoidokat és esetenként minerálkortikoidokat.

Ismeretes, hogy az ösztrogének fiziológias koncentrációban stimulálják az LNCaP humán prosztatarák sejtvonala szaporodását. Az ösztrogéneknek ez a hatása azonban az itt leírt antiösztrogének alkalmazásával gátolható.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint eljárást biztosít prosztatarák kezelésére, amelynek során terápiásan hatékony mennyiségben adagolunk egy antiandrogént és egy szexuáliszteroid képződés inhibitorát, amelynek molekulaszervezetében jelen van egy (I) képletű helyettesített vagy helyettesítő nélküli ösztrogén mag - a képletben a szaggatott vonalak jelentése adott esetben jelenlévő pi-kötések; és ez a vegyület molekulaszervezete részeként a (I) képletű szerkezet egy gyűrű szénatomjához kapcsolódva a 7, 14, 15, 16, 17 (előnyösen a 7 $\alpha$ , 15 $\alpha$  vagy 17 $\alpha$ ) helyzetek valamelyikében legalább egy - R<sup>1</sup>[-B-R<sup>2</sup>-]L-G általános képletű oldalláncot hordoz, és az (I) általános képletű szerkezet még legalább egy helyettesítőt hordoz, amely lehet 15-helyzetű vagy 16-helyzetű halogénatom, egy hídatom a 15 és 16 helyzetek között (előnyösen szénatom), egy hídatom a 14 és 15 helyzetek között (előnyösen oxigénatom) és egy 16-pi-kötésű rövidszénláncú alkilcsoport.

Egyes megvalósítási módok esetén a találmány szerint alkalmazott antiandrogén megfelelhet az (Ia) általános képletnek, ahol

a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettőskötéseket jelölnek;  $R^{10}$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,  $R^{13}$  hiányzik vagy jelentése  $\beta$ -helyzetű hidrogénatom vagy metilcsoport;

$R^{17(\alpha)}$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoport, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkenilcsoport, rövidszénláncú alkinilcsoport, halogénezett (rövidszénláncú alkil)-csoport, halogénezett (rövidszénláncú alkenil)-csoport, halogénezett (rövidszénláncú alkinil)-csoport, vagy fluorral helyettesített aromás gyűrű, továbbá egy olyan egység, amely az  $R^{17(\beta)}$  helyettesítővel együtt egy (III) képletű szerkezetet alkot;

$R^{17(\beta)}$  jelentése hidroxilcsoport, 1 - 20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 3 - 7 szénatomos alkenoil-oxi-csoport, 3 - 7 szénatomos alkinoil-oxi-csoport, aroil-oxi-, alkenoil-oxi-, cikloalkenil-oxi-, 1-(alkil-oxi)-alkil-oxi-, 1-(alkil-oxi)-cikloalkil-oxi-, alkil-szilil-oxi-, karboxil- vagy alkanoil-csoport, vagy egy olyan csoport, amely az  $R^{17(\alpha)}$  helyettesítővel egy (III) képletű szerkezetet alkot.

A találmány szerinti kombinációs terápiában alkalmazható antiandrogének közé tartoznak többek között a flutamid (Schering-Plough Corp., Kenilworth, New Jersey, USA; márkaneve: EULEXIN), a Nilutamid (Roussel, Párizs, Franciaország, márkaneve: ANANDRON), a ciproteron-acetát (Schering AG, Berlin, márkaneve: ANDROCUR), és a Casodex (ICI Pharmaceuticals, Macclesfield, Anglia). Az antiandrogén előnyösen molekulaszervezetének részeként egy helyettesített vagy helyettesítő nélküli androgén-

magot tartalmaz, és molekulaszervezetének további részeként egy  $-R^1[-B-R^2-]_x$  L-G általános képletű oldalláncot, a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott. Az előnyös vegyületek előállítására vonatkozó számos szintézis szerepel Labrie és Mérand "Androgen Derivatives for use in the inhibition of sex steroid activity" című amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésében, amelynek bejelentési dátuma jelen bejelentésével azonos, ezt a szabadalmi bejelentést teljes egészében referenciaként építjük leírásunkba.

Egy előnyös antiandrogén az olyan (5) általános képletű vegyület, amelyben x értéke 10, ennek a vegyületnek a jelölése EM 101. A vegyület előállítását az 1. példában mutatjuk be.

#### 1. Példa

**N-Butil,N-metil-11-(17' $\beta$ -hidroxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánamid (EM 101) [olyan (5) általános képletű vegyület, ahol x = 10, 1. reakcióvázlat] előállítása**

**17 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undekánil)-4-androszten-3-on [a 2) általános képletnek megfelelő vegyület] előállítása**

Lánggal szárított, mágneses keverővel ellátott készülékbe argongáz atmoszféra alatt lévő 1,9 g, jóddal aktivált magnéziumhoz cseppenként hozzáadjuk 25 g, 74 mmól 11-bróm-undekanol-tetrahidropiránil-éter 150 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd  $-30$  °C hőmérsékletre hűtjük, és gyorsan hozzáadunk 0,3 g vízmentes réz(I)-kloridot. Az elegyet 45 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 4 óra alatt hozzácsepegtetjük 10 g, 30,5 mmól kereskedelmi 4,6-androsztadien-17 $\beta$ -ol-3-on-acetát [(1)

képletű vegyület] 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát. 35 perc múlva az elegyhez 6 ml ecetsavat és 100 ml vizet adunk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakán át keverjük. Ezt követően a szerves vegyületet éterrel háromszor extraháljuk, a szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot 35 ml ecetsavban és 100 ml vízben oldjuk, 48 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a szerves anyagot éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A terméket 150 g szilikagéllal töltött száraz oszlopon kromatografáljuk (Kieselgel 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm). Eluensként metilén-klorid és etil-acetát 20:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 9,2 %-os hozammal 1,46 g, 2,8 mmól 17 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxil-undekanyl)-4-androszten-3-ont [a (2a) általános képletnek megfelelő vegyület, azaz olyan (2) általános képletű vegyület, ahol a 7 $\beta$ -helyzetű hidrogénatom van jelen] nyerünk szintelen olaj formájában. IR  $\nu_{\max}$  tisztán 3450, 1740, 1685, 1620 és 1245  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR 0,84 (s, 3H, 18'-CH<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 2,05 s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 3,61 (t, 2H, J = 6,59 Hz, H-C.1'), 4,61 (t, 1H, J = 7,69 Hz, H-C.17) és 5,73 (s, 1H, H-C.4); továbbá 5,6 %-os hozammal 0,9 g, 1,7 mmól 17 $\beta$ -acetoxi-7 $\beta$ -(11'-hidroxil-undekanyl)-4-androszten-3-ont is nyerünk [a (2b) általános képletnek megfelelő vegyület, azaz olyan (2) általános képletű vegyület, amely 7 $\alpha$ -hidrogént tartalmaz] szintelen olaj formájában.

**11-(17' $\beta$ -acetoxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánsav**

**[a (3) általános képletnek megfelelő vegyület] előállítása**

800 mg, 1,6 mmól 17 $\beta$ -acetoxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxil-undekanil)-4-androszten-3-on [a (2a) általános képletnek megfelelő vegyület] 50 ml acetonban készült oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és keverés közben 5 perc alatt hozzáadunk 0,283 ml Jones-reagenst (8n krómsav-oldat). 15 perc múlva az elegyhez 0,5 ml izopropanolt, majd vizet adunk, ezután az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A kapott 740 mg nyers 11-(17' $\beta$ -acetoxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánsavat [a (3) általános képletnek megfelelő vegyület] a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk fel.

**N-Butil,N-metil-11-(17' $\beta$ -acetoxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [a (4) általános képletnek megfelelő vegyület] előállítása**

390 mg, 0,78 mmól fenti, a (3) általános képletnek megfelelő undekánsav 8 ml vízmentes metilén-kloridban készült oldatát -10 °C hőmérsékletre hűtjük, és keverés közben hozzáadunk 240  $\mu$ l triizobutil-amint és 140  $\mu$ l izobutil-klór-formiátot. 30 perc múlva 1,8 ml N-metil-butil-amint adunk az elegyhez, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd metilén-kloridot adunk hozzá. A szerves fázist 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 20 g szilikagélen kromatografáljuk (Kieselgel 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm).

Eluensként dietil-éter és etilén-klorid 1:20 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így a (2a) általános képletnek megfelelő alkoholra számított 46 %-os hozammal 230 mg, 0,39 mmól N-butil-, N-metil-11-(17' $\beta$ -acetoxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot [a (4) általános képletnek megfelelő vegyület] nyerünk szintelen olaj formájában. IR  $\nu_{\max}$  tisztán 1740, 1680, 1640 és 1240  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR 0,84 (s, 3H, 18'-CH<sub>3</sub>), 0,95 (t, 3H, J = 6,93 Hz, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 2,04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2,91 és 2,97 (2s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,26 és 3,36 (2t, 2H, J = 7,86 Hz, N-CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 4,61 (t, 1H, J = 8,42 Hz, H-C.17') és 5,72 (s, 1H, H-C.4').

**N-Butil,N-metil-11-(17' $\beta$ -hidroxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -1-il)-undekánamid (EM 101) [az (5) általános képletnek megfelelő vegyület] előállítása**

170 mg, 0,29 mmól fenti, az (4) általános képletnek megfelelő acetoxi-amidot 20 ml metanolban és 2 ml 6 %-os kálium-karbonát-oldatban oldunk, és az elegyet 200 percig 65 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután lehűtjük, 1 ml ecetsavat és 150 ml vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 20 g szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm,) száraz oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként dietil-éter és metilén-klorid 1:9 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 58 %-os hozammal 94 mg, 0,17 mmól N-butil,N-metil-11-(17' $\beta$ -hidroxi-4'-androszten-3'-on-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot (EM 101) nyerünk, szintelen olaj formájában. IR  $\nu_{\max}$  tisztán 3400, 1670

és  $1640\text{ cm}^{-1}$ ; NMR 0,80 (s, 3H, 18'-CH<sub>3</sub>), 0,95 (t, 3H, J = 6,75 Hz, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 2,91 és 2,97 (2s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,25 és 3,35 (2t, 2H, J = 7,3 Hz, N-CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 3,67 (t, 1H, J = 8,18, H-C.17') és 5,72 (s, 1H, H-C.4').

A találmány szerinti kombinációs terápiában alkalmazható szexuál-szteroid képződés inhibitorok közé tartoznak többek között az 5 $\alpha$ -reduktáz aktivitás inhibitorok, a 17 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz aktivitás inhibitorok, a 3 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz aktivitás inhibitorok és az aromatáz aktivitás inhibitorok.

Egy jellemző 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitor az MK-906, amely egy Merck, Sharp & Dohme termék [Mc Connell és mtsai., J. Urol. 141, 239A (1989)]. Egy másik 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitor a 17 $\beta$ -N,N-dietil-karbamoil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -androsztán-3-on (4-MA) [Brooks és mtsai., Endocrinology 109, 830 (1981); Liang és mtsai., Endocrinology 112, 1460 (1983)]. Más, 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitoroként ható 4-azaszteroidok állíthatók elő a Liang és mtsai. [J. Biol. Chem. 259, 734-739 (1984)] és Brooks és mtsai. [Steroids 47, 1-19 (1986)] által leírt eljárásokkal. A 6-metilén-4-pregnén-3,20-diont ugyancsak 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitoroként írták le [Petrov és mtsai., J. Endocrinol. 95, 311-313 (1982)]. Hasonló tulajdonságokat írtak le a 4-metil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -pregnán-30(s)-karboxilátról [Kadohama és mtsai., J. Natl. Cancer Instr., 74, 475-486 (1985)].

A trilostant és az epostant 3 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz aktivitás inhibitorokként írták le [Ernshaw és mtsai., Clin. Endocrinol. 21, 13-21 (1984); Robinson és mtsai., J.

Steroid Biochem. 21, 601-605 (1984); Lambert és mtsai., Ann. Clin. Biochem. 23, 225-229 (1986); Potts és mtsai., Steroids 32, 257-267 (1978)], és sikerrel alkalmazták kortikoszteroidokkal kombinálva emlőrák kezelésére [Beardwell és mtsai., Cancer Chemother. Pharmacol. 10, 158-160 (1983); Williams és mtsai., Cancer Treat Rep. 71, 1197-1201 (1987)].

A 4-MA-ról (17 $\beta$ -N,N-dietil-karbamoil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -androsztan-3-on] azt találták, hogy granulosa sejtekben gátolja a 3 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz aktivitást [Chan és mtsai., Biochem. Biophys. Res. Commun. 144, 166-171 (1987)]. Az epostanról az bizonyosodott be, hogy vemhes kecskékben gátolja a 3 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz aktivitást [Taylor, J., Endocrinol. 113, 489-493 (1987)].

Az előnyös 17 $\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz aktivitás inhibitorok közé tartoznak például az alábbiak:

N-butyl,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3',17' $\beta$ -dihidroxi-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid ("EM 139"), amely a (17a) képletnek felel meg;

az N-(n-butyl),N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3',17' $\alpha$ -dihidroxi-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid ("EM 170"), amely a (17b) képletnek felel meg; és az

N-(n-butyl),N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3',17' $\alpha$ -dihidroxi-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid ("EM 171"), amely a (17c) képletnek felel meg.

Az EM 139, EM 170 és EM 171 egyes előállítási módjainak vázlatát az alábbiakban, a 2. példában, illetve a 2. és 3. reakcióvázlatban mutatjuk be. Szakember számára nyilvánvaló, hogy

analóg eljárasmóddal analóg vegyületek állíthatók elő.

## 2. Példa

**Előnyös szexuál-szteroid aktivitás inhibitorok előállítása**

**Az N-(n-butyl),N-metil-11-(3'-benzoil-oxi-17'-oxo-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [2. reakcióvázlat, (14a) képletű vegyület] kiindulási anyag előállítása**  
**2-nor-tesztoszteron-acetát-3-enol-acetát [(7) képletű vegyület] előállítása**

Drierit szárítócsővel ellátott készülékben 100 g, 0,365 mól 19-nor-tesztoszteront [(6) képletű vegyület], 200 ml ecetsavanhidridet, 32 ml piridint és 320 ml acetyl-kloridot tartalmazó oldatot mágneses keverővel végzett keverés mellett visszafolyatós hűtő alatt 3 órán át forralunk, majd az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot abszolút etanollal eldörzsöljük, szűrjük, majd kis részletekben abszolút etanollal mossuk. Így szárítás után 93 %-os hozammal 121,4 g, 19-nor-tesztoszteron-acetát-3-enol-acetátot nyerünk fehér por formájában, a termék olvadáspontja 176-177 °C. A termék szerkezetét spektroszkópiás eljárással igazoltuk.

**17 $\beta$ -acetoxi-öszttra-4,6-dien-3-on [(8) képletű vegyület] előállítása**

121 g, 0,337 mól enol-acetát 330 ml dimetil-formamidban és 7,2 ml vízben készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához nitrogéngáz atmoszférában 1 óra alatt hozzáadunk 63 g N-brom-szukcinimidet. A kapott oldatot további 0,5 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután 60,8 g lítium-karbonátot és 30,4 g lítium-bromidot adunk hozzá. Az elegyet 3 órán át 95 °C hőmér-

sékleten tartjuk, majd 1,7 liter, 165 ml jégecetet tartalmazó jeges vízbe öntjük. Az elegyet 15 órán át keverjük, majd a nyers 17 $\beta$ -acetoxi-ösztetra-4,6-dien-3-ont [(8) képletű vegyület] kiszűrjük, vízzel mossuk, exszikkátorban szárítjuk, majd izopropil-éterből kétszer átkristályosítjuk. Így 68 %-os hozammal 72 g terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 110 °C. A termék szerkezetét spektroszkópiás eljárással igazoltuk.

**7 $\alpha$ -(11'-Acetoxi-undecil)-17 $\beta$ -acetoxi-ösztetra-4-en-3-on**  
**[(9) képletű vegyület] előállítása**

**A. Reagensek és oldószeres készítése**

**11-Bróm-undekanol-tetrahidropiránil-éter előállítása**

100 g, 398 mmól 11-bróm-undekanol 768 ml száraz éterben oldunk, és az oldatot jeges vízfürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 2,13 g, 58,4 mmól hidrogén-klorid-gázt adunk 26 ml HCl/éter formájában.

Az elegyhez 90 perc alatt hozzáadjuk 39,9 g, 43,3 ml 3,4-dihidro-2H-pirán 218 ml frissen desztillált száraz éterben készült oldatát. Az oldatot 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az elegyhez. Az elegyet szűrjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. Ezután a terméket 250 g lúgos alumínium-oxidon (Woelm, II minőség) szűrjük, oldószerként 30 - 60 petrolétert alkalmazunk. 81 %-os hozammal 112 g terméket nyerünk.

**B. Grignard-reagens készítése**

1000 ml-es, háromnyakú száraz lombikban argongáz atmoszféra alatt 12,0 g, 494 mmól magnéziumot jóddal aktiválunk. A magnéziumot a jód eltávolítására és a berendezés szárítására

lánggal melegítjük. A rendszert ezután  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletre hűtjük, és cseppenként beadagoljuk 73,8 g, 211 mmól 11-bróm-undekanol-tetrahidropiranyl-éter 420 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. Az elegyet argongáz atmoszférában  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 1 napon át keverjük.

Az elegyet ezután  $-35 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletre hűtjük, szárazjég/szén-tetraklorid/aceton fürdő alkalmazásával. Ezután az elegyhez 1,18 g, 12 mmól vízmentes réz(I)-kloridot adunk, és az elegyet 0,5 órán át keverjük.

#### **C. Grignard-reagens adagolása**

0,5 óra múlva, az előzőekben említett berendezés alkalmazásával, argongáz atmoszférában,  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten a Grignard reagenshez 6 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 32,0 g, 102 mmól 17 $\beta$ -acetoxi-ösztro-4,6-dién-3-on [(8) képletű vegyület] 300 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát (vörös elszíneződés jelenik meg, majd eltűnik). Az elegyet további 1 órán át keverjük, majd eltávolítjuk a hűtőfürdőt. Az elegyet mintegy  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 40 ml ecetsavval megsavanyítjuk, vízzel meghígítjuk, majd éterrel háromszor extraháljuk. Az éteres oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.

A visszamaradó anyagot 660 ml metanolban és 180 ml 5 n hidrogén-kloridban oldjuk, 1 óra és 45 percen át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, és jégfürdőben hűtjük. Az elegyet ezután a fehér csapadék eltávolítására szűrjük. Az oldatot vízzel meghígítjuk, metilén-kloriddal háromszor

extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Végül a kapott 55,9 g barna, olajos terméket 1500 g szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm,) kromatografáljuk. Metilén-klorid és etil-acetát 4:1 - 1:2 térfogatarányú elegyével, majd tiszta etil-acetáttal végezzük az eluálást. 34,8 g nyers 7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undecil)-17 $\beta$ -hidroxi-ösztetra-4-en-3-ont nyerünk, ezt 200 ml piridinben és 200 ml száraz ecetsavanhidridben oldjuk, az oldatot 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük. Az elegyet metilén-kloriddal háromszor extraháljuk, 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd háromszor vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd lepároljuk róla az oldószert. 35 g elegyet nyerünk, amely 7 $\alpha$ - és 7 $\beta$ -diacetoxi-enolok és a Grignard-reagens bomlástermékeinek elegye, ezeket flash-kromatográfiás eljárással választjuk el 2,0 kg szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 230 mesh ASTM), kifejlesztőszerként hexán és dietil-éter 2:3 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az elsőként eluálódó termék 20,8 g, 39,4 mmól amorf 7 $\alpha$ -(11'-acetoxi-undecil)-17 $\beta$ -acetoxi-ösztetra-4-en-3-on [(9) képletű vegyület], a hozam a dienonra számított 39,0 %. További eluálással 10 %-os hozammal 5,4 g, 10,3 mmól 7 $\beta$ -izomert nyerünk [(10) képletű vegyület]. A termékek szerkezetét spektroszkópiás eljárással igazoltuk.

**7 $\alpha$ -(11'-hidroxil-undecil)- $\omega$ -sztra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
[(11a) képletű vegyület] előállítás**

14,8 g, 66,2 mmól rész(II)-bromid és 2,89 g, 33,6 mmól lítium-bromid 75 ml meleg acetonitrilben készült szuszpenziójához száraz argongáz atmoszférában gyorsan hozzáadjuk 17,0 g, 32,4 mmól 7 $\alpha$ -(11'-acetoxil-undecil)-17 $\beta$ -acetoxil- $\omega$ -sztra-4-en-3-on [(9) képletű vegyület] 150 ml száraz acetonitrilben készült oldatát. Az elegyet 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk és erősen keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és a szerves vegyületet 3 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 1000 g szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm) kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 50,3 %-os hozammal 8,51 g 7 $\alpha$ -(11'-acetoxil-undecil)- $\omega$ -sztra-1',3',5'(10')-trien-3,17 $\beta$ -diol-17 $\beta$ -acetátot [(11b) képletű vegyület] nyerünk, valamint 15 %-os hozammal 1,33 g kiindulási anyagot nyerünk vissza.

8,51 g, 16,2 mmól fenti diacetát-fenolt 90 ml metanolban és 9 ml 30 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidroxidban oldunk. Az elegyet száraz nitrogéngáz alatt 90 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot ezután vákuumban besűrítjük, és 10 térfogat%-os hidrogén-klorid-oldattal meghígítjuk. Az elegyet 4 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárít-

juk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. Így 98 %-os hozammal 6,99 g 7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undecil)-ösztra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diolt nyerünk sárga hab formájában. A termék szerkezetét spektroszkópiás eljárással igazoltuk.

**3-Benzoil-oxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undecil)-ösztra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol [(12) képletű vegyület] előállítás**

6,99 g, 15,8 mmól fenti triolt 25 ml acetonban és 19,1 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldunk. Az elegyet jeges víz fürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 2,22 ml, 19,1 mmól benzoil-kloridot csepegtetünk hozzá. Ezután az elegyet 40 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd vízzel meghígítjuk. Az oldatot etil-acetáttal háromszor extraháljuk, a szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. Az etil-acetátos oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. Ezután a visszamaradó anyagot azonnal 500 g szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm) kromatografáljuk. A kromatografálást először mintegy 1 liter metilén-klorid alkalmazásával végezzük, majd a terméket metilén-klorid és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével (mintegy 1 liter), majd 4:1 térfogatarányú elegyével eluáljuk. Így 75 %-os hozammal 6,50 g tiszta 3-benzoil-oxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undecil)-ösztra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -olt [(12) képletű vegyület] nyerünk szintelen olaj formájában. A termék szerkezetét spektroszkópiás eljárással igazoltuk.

**11-(3'-Benzoil-oxi-17'-oxo-ösztra-1',3',5'(10'))-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánsav [(13) képletű vegyület] előállítás**

4,3 g 3-benzoil-oxi-7 $\alpha$ -(11'-hidroxi-undecil)-ösztra-

-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol [(12) képletű vegyület] 100 ml acetoban készült lehűtött oldatához cseppenként hozzáadunk 6,7 ml Jone reagenst (8 n krómsav-oldat). 30 perc múlva az elegyhez 40 ml izopropanolt adunk, majd vákuumban bepároljuk. Ezután az elegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal négyszer extraháljuk. A szerves fázisokat sóoldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Így 3,94 g nyers 11-(3'-benzoil-oxi-17'-oxo-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánsavat nyerünk, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül alkalmazunk.

**N-(n-butyl),N-metil-11-(3'-hidroxi-17'-oxo-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [(14b) képletű vegyület] előállítás**

3,94 g, 7,22 mmól 11-(3'-benzoil-oxi-17'-oxo-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánsav [(13) képletű vegyület] 100 ml vízmentes diklór-metánban készült, -10 °C hőmérsékletre hűtött oldatához 2,18 ml, 9,15 mmól tributil-amint és 1,30 ml, 10,0 mmól izobutil-klór-formiátot adunk. Az oldatot 35 percig keverjük, majd hozzáadunk 13 ml, 109,7 mmól N-metil-butyl-amint. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 1 órán át keverjük, majd diklór-metánt adunk hozzá, és a szerves fázist 1 n hidrogén-kloriddal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd végül vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletről az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluensként etil-acetát és hexán 1,5:8,5 térfogat-arányú elegyét alkalmazva 96 %-os hozammal 4,25 g N-butyl,N-

-metil-11-(3'-benzoil-oxi-17'-oxo-ösztetra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot [(14a) képletű vegyület] nyerünk szintelen olaj formájában; IR  $\bar{\nu}$  (tisztán) 1750, 1725 és 1640  $\text{cm}^{-1}$ . 341 mg, 0,54 mmól fenti benzoil-oxi-amidot 10 ml metanolban oldunk, és az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezt követően az oldathoz 5 ml 2n nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet 60 percen át 0 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldatot ezután 1 n hidrogén-kloriddal semlegesítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletről az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluensként etil-acetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 97 %-os hozammal 284 mg N-butil, N-metil-11-(3'-hidroxi-17'-oxo-ösztetra-1',3',4'(10)-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot [(14b) képletű vegyület] nyerünk szintelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91$  (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 2,76 app (d, 1H  $J = 16,3$  Hz, ABX rendszer része, 6'-H), 2,96 és 2,98 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,27 és 3,38 (2 $t_{\text{app}}$ , 2H,  $J = 7,5$  Hz, N- $\text{CH}_2$ -), 6,63 (széles s, 1H, 4'-H), 6,70 (széles d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 2'-H), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1'-H);

IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (tisztán) 3270, 1730, 1615  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS m/e 523 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 508 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 32 %), 142

( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 47 %).

**16-Halogén-ösztadiol-undekánamid előállítása (3. reakció-  
vázlat)**

**N-(n-butyl),N-metil-11-(3',17'-diacetoxi-öszttra-  
-1',3',5'(10'),16'-tetraen-7' $\alpha$ -il)-undekánamid  
[(15) képletű vegyület] előállítása**

163 mg, 0,50 mmól (14b) képletű keton-amidot 10 ml izo-  
prenil-acetátban oldunk, 44 mg p-toluolszulfonsavat adunk hozzá,  
és az oldatot 7 óra alatt eredeti térfogatának mintegy 2/3-ára  
pároljuk be, majd visszafolyató hűtő alatt 12 órán át keverés  
mellett forraljuk. Ezután az oldatot jegesvíz fürdőbe hűtjük,  
50 ml lehűtött éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot  
lehűtött telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel  
moszuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárít-  
juk, szűrjük, majd a szűrletről az oldószert vákuumban  
lepároljuk. A visszamaradó anyagot alumínium-oxidon (15 mm x 50  
mm, Woehlm, semleges, II aktivitású) szűrjük, eluensként benzol  
és dietil-éter 3:7 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az  
eluátumról az oldószert vákuumban lepároljuk, a visszamaradó  
anyagot szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk.  
Eluensként etil-acetát és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét  
alkalmazva 80 %-os hozammal 244 mg N-butyl,N-metil-11-(3',17'-  
diacetoxi-öszttra-1',3',5'(10'),16'-tetraen-7' $\alpha$ -il)-undekán-  
amidot [(15) képletű vegyület] nyerünk szintelen olaj  
formájában;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 0,92 és 0,95 (2t, 3H,  
 $J = 7,0$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2,18 (s, 3H, 17'- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,28 (s, 3H,  
3'- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,76 app (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz, ABX rendszer része,

6'-H), 2,90 és 2,96 (2s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,26 és 3,35 (2t<sub>app</sub>, 2H, J = 7,6 Hz, N-CH<sub>2</sub>-), 5,52 (m, 1H, 16'-H), 6,80 (széles s, 1H, 4'-H), 6,85 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,1 Hz, és J<sub>2</sub> = 3,0 Hz, 2'-H), 7,27 (d, 1H, J = 9,1 Hz, 1'-H);

IR  $\nu_{\max}$  (tisztán) 1750, 1635, 1200 cm<sup>-1</sup>;

MS m/e 607 (M<sup>+</sup>, 2 %), 5(M<sup>+</sup>-COCH<sub>2</sub>, 100 %), 550 (M<sup>+</sup>-COCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 13%), 523 (M<sup>+</sup>-2COCH<sub>2</sub>, 45 %), 142 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 55 %), 129 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>(CH<sub>3</sub>)NCOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 38 %), 114 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>(CH<sub>3</sub>)NCO<sup>+</sup>, 60 %), 86 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>(CH<sub>3</sub>)N<sup>+</sup>, 25 %); pontos tömeg: számított a C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>O<sub>5</sub>N képlet alapján: 607,4239; talált: 607,4234.

**N-Butil,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3'-acetoxi-17'-oxo-öszttra-1',3',4'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [(16) képletű vegyület, ahol X jelentése klóratom] előállítás**

5 ml acetonban oldott (15) képletű diacetát-amidhoz 2,6 ekvivalens nátrium-acetát ecetsav és víz 1:11,3 térfogatarányú elegyében készült oldatát adjuk, majd az elegyhez 1 ekvivalens terc-butil-hipokloritot adunk, amelyet 4 ml terc-butanolból és 50 ml Javel vízből (6,1 % Javex) készítettünk. A kapott tiszta oldatot 55 °C hőmérsékletre melegítjük és 1 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot 100 ml éterben oldjuk és 20 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 89 %-os hozammal 115 mg N-butil,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3'-acetoxi-17'-oxo-öszttra-1',3',4',(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot [olyan

(16) képletű vegyület, ahol X = Cl] nyerünk szintelen olaj formájában.  $^1\text{H-NMR}$   $\downarrow$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,92 és 0,95 (2t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 0,96 (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 2,28 (s, 3H, 3'- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,80 app (d, 1H,  $J = 16,6$  Hz, ABX rendszer része, 6'-H), 2,90 és 2,96 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,24 és 3,35 (2t<sub>app</sub>, 2H,  $J = 7,4$  Hz, -N- $\text{CH}_2$ -), 4,46 (d, 12H,  $J = 6,6$  Hz, 16' $\beta$ -H), 6,82 (széles s, 1H, 4'-H), 6,86 (dd, 1H,  $J = 9,1$  Hz és  $J_2 = 2,6$  Hz, 2'-H), 7,29 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz, 1'-H);

IR  $\downarrow$  max (tisztán) 1750, 1640, 1205  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS m/e 601, 599 ( $\text{M}^+$ , 24 %, 68 %), 142 ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 100%), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{NCO}^+$ , 93 %).

**N-Butil,N-metil-11-(16 $\alpha$ -klór-3',17'-dihidroxi-ösztetra-  
-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [("EM 139") és  
("EM 170")] előállítása**

A (16) képletű (X = Cl) halogén-ke-ton 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatát keverés közben 2-propanol/szárazjég fürdőben, argongáz atmoszféra alatt  $-70$  °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz cseppenként hozzáadunk 2 ekvivalens 1,0 mól/l-es lítium-alumínium-hidridet. 30 perc múlva a reakcióelegyet hagyjuk lassan 0 °C hőmérsékletre melegedni, 5 perc múlva cseppenként hozzáadjuk 5 ml 1:1 térfogatarányú tetrahydrofuran és etil-acetát elegyét, majd az elegyet 10 %-os hidrogén-kloriddal  $\text{pH} \approx 4$ -re savanyítjuk. Az elegyet ezután 5 perccig szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és

hexán 4:6 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk.

Két terméket nyerünk, ezek:

N-butil,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3'17' $\alpha$ -dihidroxi-öszttra-  
-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid ("EM 170"), ebből a  
termékből 29 %-os hozammal 15 mg-ot nyerünk szintelen olaj  
formájában; analitikai mintát nyerünk nagynyomású folyadékkroma-  
tográfias eljárással való tisztítással;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,79$  (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 0,93 és 0,96  
(2t, 3H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2,80 (2H,  $J_{6,6} = 17,1$  Hz és  
 $J_{6,7} = 4,5$  Hz,  $\Delta \delta = 24,34$  (Hz, ABX rendszer, 6'-H), 2,94 és  
2,99 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,26 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz és  $J_2 = 7,4$  Hz) és  
3,32-3,43 (m)-[2H,-N- $\text{CH}_2$ -], 3,71 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, 17' $\beta$ -H),  
4,63 (ddd, 1H,  $J_{16,15} = 10,2$  Hz,  $J_{16,17} = 4,5$  Hz és  $J_{16,15} = 3,9$   
Hz, 16' $\beta$ -H), 6,50 (d, 1H,  $J = 24$  Hz, 3'-OH), 6,60 (d, 1H,  $J =$   
2,5 Hz, 4'-H), 6,66 (dd, 1H,  $J_1 = 8,4$  Hz és  $J_2 = 2,5$  Hz, 2'-H),  
7,14 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1'-H);

IR  $\nu_{\text{max}}$  (tisztán) 3300, 1615, 1495  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS m/e 561, 559 ( $\text{M}^+$ , 40 %, 100 %), 523 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ , 20 %), 142  
( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 44 %), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{CNO}^+$ , 37 %); pontos  
tömeg: számított a  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$  képlet alapján: 559,3785;  
talált: 559,3821;

és

N-butil,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3'17' $\beta$ -dihidroxi-öszttra-  
-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid ("EM 139"), ebből a  
termékből 55 %-os hozammal 25 mg-ot nyerünk szintelen olaj  
formájában; analitikai mintát nyerünk nagynyomású folyadékkroma-  
tográfias eljárással való tisztítással;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,81$  (s, 3H,  $18'\text{-CH}_3$ ), 0,93 és 0,96 (2t, 3H,  $J = 7,3$  Hz,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2,78 (2H,  $J_{6,6} = 16,2$  Hz és  $J_{6,7} = 4,5$  Hz  $\Delta^5 = 24,34$  Hz, ABX rendszer,  $6'\text{-H}$ ), 2,94 és 2,99 (2s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3,27 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz és  $J_2 = 7,5$  Hz) és 3,31-3,45 (M) [2H,  $\text{-N-CH}_2\text{-}$ ], 3,86 (dd, 1H,  $J_{17',17\text{-OH}} = 3,4$  Hz és  $J_{17,16} = 5,9$  Hz,  $17'\alpha\text{-H}$ ), 4,11 (ddd, 1H,  $J_{16,15} = 10,8$  Hz,  $J_{16,17} = 5,9$  Hz és  $J_{16,15} = 2,5$  Hz,  $16'\beta\text{-H}$ ), 6,56 (d, 1H,  $J = 19,7$  Hz,  $3'\text{-OH}$ ), 6,61 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz,  $4'\text{-H}$ ), 6,66 (dd, 1H,  $J_1 = 8,4$  Hz és  $J_2 = 2,6$  Hz,  $2'\text{-H}$ ), 7,13 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $1'\text{-H}$ );

IR  $\nu_{\text{max}}$  (tisztán) 3320, 1615, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS m/e 561,559 ( $\text{M}^+$ , 38 %, 100 %), 523 ( $\text{M}^+\text{-HCl}$ , 16 %), 142 ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 80 %), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{NCO}^+$ , 76 %; pontos

tömeg: számított a  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_{35}\text{Cl}$  képlet alapján: 559,3785; talált: 559,3825.

**N-(n-butyl),N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3'-acetoxi-17'-oxo-  
-ösztira-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid  
[olyan (16) általános képletű vegyület, ahol X = Br]  
előállítás**

244 mg, 0,40 mmól fenti (15) képletű diacetátot 10 ml ecet-savban oldunk, és az oldathoz keverés közben, 10 perc alatt, szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk egy brómozó oldatot, amely 50 mg, 0,6 mmól nátrium-acetátból, 1,6 ml ecetsavból, 0,04 ml vízből és 63,9 mg, 0,02 ml, 0,40 mmól brómból áll. A reakció során vörös szín jelenik meg, majd a szín eltűnik. Az oldathoz 50 ml étert adunk, és a szerves fázist 4 x 50 ml vízzel, majd 2 x 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat-

tal, végül 3 x 50 ml vízzel mossuk. Az egyesített fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm) kromatografáljuk. Eluensként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 78 %-os hozammal 201 mg N-butil, N-metil-11-(16 $\alpha$ -bróm-3'-acetoxi-17'-oxo-ösztetra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot [olyan (16) általános képletű vegyület, ahol X = Br] nyerünk szintelen olaj formájában;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,94 (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 2,28 (s, 3H, 3'- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,82 app (d, 1H, J = 16,4 Hz, ABX rendszer része, 6'-H), 2,90 és 2,96 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,24 és 3,35 (2 $t_{\text{app}}$ , 2H, J = 7,7 Hz, -N- $\text{CH}_2$ -), 4,58 (t, 1H, J = 3,6 Hz, 16 $\beta$ -H), 6,82 (széles s, 1H, 4'-H), 6,88 (dd, 1H, J = 8,0 Hz és  $J_2$  = 4,0 Hz, 2'-H), 7,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz, 1'-H);

MS m/e 644 ( $\text{M}^+$ , 7 %), 565 ( $\text{M}^+$  - Br, 77 %), 522 ( $\text{M}^+$ -Br- $\text{COCH}_2$ , 55 %), 142 ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}((\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 67 %), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{NCO}^+$ , 66 %), 88 (100%).

**N-butil, N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3',17'-dihidroxi-ösztetra-1',3',4'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamid [("EM 105") és ("EM 171")] előállítása**

295 mg, 0,46 mmól (16) képletű (X = Br) bróm-ke-ton-amid 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát argongáz atmoszférában -70 °C hőmérsékletre hűtjük, és gyors mágneses keverés mellett cseppenként hozzáadunk 0,92 ml, 0,92 mmól 1,0 mól/l-es éteres lítium-alumínium-hidrid-oldatot. 30 perc múlva a reagáltatást tetrahidrofurán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével

nek hozzácsepegtetésével és 10 %-os hidrogén-kloriddal való meg-savanyítással leállítjuk. Az elegyet 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk. Eluensként hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk.

Az alábbi termékeket nyerjük: 21 %-os hozammal 63 mg N-(n-butyl)-N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3',17' $\alpha$ -dihidroxi-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot ("EM 171") szintelen olaj formájában;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,81$  (s, 3H, 18'- $\text{CH}_3$ ), 0,93 és 0,96 (2t, 3H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2,79 (2H,  $J_{6,6} = 16,6$  Hz,  $J_{6,7} = 4,7$  Hz,  $\Delta\delta = 24,34$  Hz, ABX rendszer, 6'-H), 2,94 és 2,99 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,27 (dd, 2H,  $J_1 = 7,7$  Hz és  $J_2 = 7,5$  Hz, -N- $\text{CH}_2$ -), 3,31-3,44 (m, 2H, -N- $\text{CH}_2$ -), 3,66 (dd, 1H,  $J_{17,17} = 1,4$  Hz,  $J_{17,16} = 4,3$  Hz, 17' $\beta$ -H), 4,68 (dt, 1H,  $J_{16,17} = 4,3$  Hz, m,  $J_{16,15} = 9,7$  Hz, 16' $\beta$ -H), 6,60 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4'-H), 6,65 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz és  $J_2 = 2,5$  Hz, 2'-H), 7,14 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1'-H);

IR  $\nu_{\text{max}}$  (tisztán) 3300, 1615, 1495  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS m/e 605, 603 ( $\text{M}^+$ , 17 %), 523 ( $\text{M}^+ - \text{HBr}$ , 81 %), 142

( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 100 %), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{NCO}^+$ , 97 %);

pontos tömeg: számított a  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{N}^{79}\text{Br}$  képlet alapján:

603,8289; talált: 603,3304.

és

50 %-os hozammal 170 mg N-(n-butyl),N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3',17' $\beta$ -dihidroxi-öszttra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekán-

amidot ("EM 105") nyerünk szintelen olaj formájában; analitikai mintát nyerünk nagynyomású folyadékkromatográfiás tisztítással;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,80$  (s, 3H, 18,  $-\text{CH}_3$ ), 0,93 és 0,96 (2t, 3H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2,80 (2H,  $J_{6,6} = 16,4$ ,  $J_{6,7} = 4,6$  Hz,  $\Delta\delta = 24,34$  Hz, ABX rendszer, 6'-H), 2,94 és 2,99 (2s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,27 (dd, 2H,  $J_1 = 7,7$  Hz és  $J_2 = 7,5$  Hz,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 3,31-3,45 (m, 2H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 4,02 (dd, 1H,  $J_{17,17} = 3,7$  Hz, és  $J_{17,16} = 6,1$  Hz, 17' $\alpha$ -H), 4,15 (ddd, 1H,  $J_{16,15} = 10,2$  Hz,  $J_{16,17} = 6,1$  Hz és  $J_{16,15} = 2,9$  Hz, 16' $\beta$ -H), 6,61 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, 4'-H), 6,66 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz és  $J_2 = 2,5$  Hz, 2'-H), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1'-H);  
IR  $\downarrow_{\text{max}}$  (tisztán) 3320, 1610, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;  
MS m/e 605, 603 ( $\text{M}^+$ , 29%), 523 ( $\text{M}^+ - \text{HBr}$ , 100 %), 142 ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^+$ , 70 %), 114 ( $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{NCO}^+$ , 60 %);  
pontos tömeg: számított a  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{N}^{79}\text{Br}$  képlet alapján: 603,3289; talált: 603,3289.

A találmány szerinti kombinációs terápiában használható antiösztrogének közé tartoznak többek között a Tamoxifen, amely kereskedelmi forgalomban az Imperial Chemical Industries cégtől beszerezhető, továbbá az EM 139, EM 170 és EM 171, amely vegyületek szintézisét leírásunkban mutatjuk be. Egyes szteroid antagonisták ugyancsak szexuál-szteroid képződés inhibitorokként működnek. Az EM 139, EM 170 és EM 171 antiösztrogének például kettős funkciót gyakorolnak, minthogy szexuál-szteroid képződés inhibitorokként hatnak. Ezért az olyan kombinációs terápiában, amely mind szexuál-szteroid képződés inhibitor, mind szteroid antagonisták alkalmazását megkívánja, megvalósítható a kezelés

egyetlen olyan hatóanyag adagolásával (önmagában vagy hígító-  
anyaggal), amely mindkét funkció megvalósítására képes. A kettős  
funkciójú hatóanyagok további példája az EM 101 antiandrogén,  
amely ugyancsak gátló hatással bír szexuál-szteroid képződéssel  
szemben.

A szexuál-szteroid bioszintézis inhibitor előnyösen  
legalább a perifériás szövetekben (extra-tesztikuláris és extra-  
adrenális szövetek) hat. Egy előnyös megvalósítási mód szerint  
ezt egy antiandrogénnel és egy LHRH agonistával vagy LHRH anta-  
gonistával együttesen alkalmazzuk. Az LHRH agonista alkalmazása  
a legelőnyösebb kémiai kasztrációs eljárás. Alternatív módon  
sebészeti kasztrálás is alkalmazható a here hormonkiválasztá-  
sának gátlására, de előnyös a kémiai kasztrálás.

Az "LHRH agonista" kifejezésen a természetes luteinizáló  
hormont felszabadító hormon (LHRH), amely L-piroglutamil-L-hisz-  
tidil-L-triptofil-L-szeril-L-tirozil-glicil-L-leucil-arginil-L-  
-prolil-glicil-NH<sub>2</sub> szerkezetű decapeptid - szintetikus  
analógjait értjük.

Jellemzően megfelelő LHRH agonisták közé tartoznak az  
alábbi nonapeptidek és decapeptidek: L-piroglutamil-L-hisztidil-  
-L-triptofil-L-szeril-L-tirozil-X-Y-L-arginil-L-propil-Z, ahol X  
jelentése D-triptofil-, D-leucil-, D-alanil-, iminobenzil-D-  
-hisztidil-, 3-(2-naftil)-D-alanil, O-terc-butyl-D-szeril-, D-  
-tirozil-, D-lizil-, D-fenilalanil- vagy N-metil-D-alanil-  
-csoport, és Y jelentése L-leucil-, D-leucil-, N<sup>α</sup>-metil-D-  
-leucil-, N<sup>α</sup>-metil-L-leucil- vagy D-alanil-csoport, és Z jelen-  
tése glicil-NHR<sup>1</sup> vagy NHR<sup>1</sup>-csoport, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogén-

atom, rövidszénláncú alkilcsoport, vagy halogénezett rövidszénláncú alkilcsoport. A rövidszénláncú alkilcsoport megjelölésén például metilcsoportot, halogénezett rövidszénláncú alkilcsoporton például  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ -csoportokat értünk. A halogénatomok közül előnyös a fluoratom.

Előnyösek azok a nonapeptidek, amelyekben Y jelentése L-leucil-csoport, és X jelentése egy kiválasztott aminosav optikailag aktív D-formája, Z jelentése  $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ , nevezetesen a  $[\text{D-Trp}^6, \text{dez-Gly-NH}_2^{10}]$ LHRH etil-amid ( $X=\text{D-Trp}^6$ );  $[\text{D-Ser-t-BuO}^6, \text{dez-Gly-NH}_2^{10}]$ LHRH etil-amid [ $X=\text{D-Ser}(\text{t-BuO}^6)$ ];  $[\text{D-Leu}^6, \text{dez-Gly-NH}_2^{10}]$ LHRH etil-amid ( $X=\text{D-Leu}^6$ ,  $[\text{D-His}(\text{Bzl})^6, \text{dez-Gly-NH}_2^{10}]$ LHRH etil-amid ( $X=\text{imino-benzil-D-His}^6$ ) és  $[\text{D-Ala}^6, \text{dez-Gly-NH}_2^{10}]$ -LHRH etil-amid ( $X=\text{D-Ala}^6$ ).

Az előnyös dekapeptidek közé tartoznak a  $[\text{D-Trp}^6]$ LHRH, ahol  $X = \text{D-Trp}$ ,  $Y = \text{L-leucil}$ ,  $Z = \text{glicil-NH}_2$ , a  $[\text{D-Phe}^6]$ -LHRH, ahol  $X = \text{D-fenil-alanil}$ ,  $Y=\text{L-leucil}$  és  $Z=\text{glicil-NH}_2$ ) vagy a  $[\text{D-Nal}(2)^6]$ LHRH, amely olyan  $[\text{D}^3\text{-3-(2-naftil)-D-Ala}^6]$ -LHRH, ahol  $X = \text{3-(2-naftil)-D-alanil}$ ,  $Y = \text{L-leucil}$  és  $Z=\text{glicil-NH}_2$ .

További, a találmány körén belül hasznos egyéb LHRH agonisták a természetes LHRH  $\alpha$ -aza-analógjai, különösen a  $[\text{D-Phe}^6, \text{Azgly}^{10}]$ -LHRH,  $[\text{D-Tyr}(-\text{Me})^6, \text{Azgly}^{10}]$ LHRH és a  $[\text{D-Ser-t-BuO}^6, \text{Azgly}^{10}]$ LHRH, amelyeket A.S. Dutta és mtsai. ismeretnek a J. Med. Chem. 21, 1018 (1978) szakirodalmi helyen, valamint a 4 100 274, 4 024 248 és 4 118 483 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban szerepelnek.

A jellemzően alkalmas LHRH antagonisták közé tartoznak az  $[\text{N-Ac-D-p-Cl-Phe}^{1,2}, \text{D-Phe}^3, \text{D-Arg}^6, \text{D-Ala}^{10}]$ -LHRH [J. Ercheggi

és mtsai., Biochem. Biophys. Res. Commun. 100, 915-920 (1981)]; az [N-Ac-D-p-Cl-Phe<sup>1,2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]LHRH [D.H. Coy és mtsai., Endocrinology, 110, 1445-1447 (1982)]; az [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-OAla)<sup>1</sup>, D-p-Cl-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]LHRH és az [N-Ac-Pro<sup>1</sup>, D-pF-Phe<sup>2</sup>, D-(3-(2-naftil)-Ala<sup>3,6</sup>)-LHRH [J.J. Nestor és mtsai., J. Steroid Biochem., 20, (6B), 1366 (1984)]; a 4 481 190 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, LHRH-antagonistaként használható nona- és dekapeptid LHRH analógok; gyűrűs antagonisták analógjai, a ciklo[ $\text{D}^3$  Pro<sup>1</sup>, D-p-Cl-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>, N-Me-Leu<sup>7</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>10</sup>]-LHRH [J. Rivier, J. Steroid Biochem., 20 (6B), 1365 (1984)] és az [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-Ala<sup>1</sup>, D-p-F-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>)]LHRH [A. Corbin és mtsai., J. Steroid Biochem. 20, (6B) 1369 (1984)].

Előnyös nonapeptidek azok, amelyekben Y jelentése L-leucil-csoport, X a kiválasztott aminosavak optikailag aktív D-formája, és Z jelentése N-HC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> csoport, ezek a [D-Trp<sup>6</sup>, dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]LHRH etil-amid (X=D-Trp<sup>6</sup>); a [D-Ser-t-BuO<sup>6</sup>, dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]LHRH etil-amid [X=D-Ser(t-BuO<sup>6</sup>)]; a [D-Leu<sup>6</sup>, dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]LHRH etil-amid (X=D-Leu<sup>6</sup>, [D-His(Bzl)<sup>6</sup>, a dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]LHRH etil-amid (X=imino-benzil-D-His<sup>6</sup>) és a [D-Ala<sup>6</sup>, dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]-LHRH etil-amid (X=D-Ala<sup>6</sup>).

Az előnyös dekapeptidek közé tartoznak a [D-Trp<sup>6</sup>]LHRH, ahol X = D-Trp, Y = L-leucil, Z = glicil-NH<sub>2</sub>, a [D-Phe<sup>6</sup>]-LHRH, ahol X = D-fenil-alanil, Y=L-leucil és Z=glicil-NH<sub>2</sub>) vagy a [D-Nal(2)<sup>6</sup>]LHRH, amely olyan [<sup>93</sup>-3-(2-naftil)-D-Ala<sup>6</sup>]-LHRH, ahol X = 3-(2-naftil)-D-alanil, Y = L-leucil és Z=glicil-NH<sub>2</sub>.

További, a találmány körén belül hasznos egyéb LHRH agonisták a természetes LHRH  $\alpha$ -aza-analógjai, különösen a [D-Phe<sup>6</sup>, Azgly<sup>10</sup>]-LHRH, [D-Tyr(-Me)<sup>6</sup>, Azgly<sup>10</sup>]-LHRH és a [D-Ser-(t-BuO)<sup>6</sup>, Azgly<sup>10</sup>]-LHRH, amelyeket A.S. Dutta és mtsai. ismertetnek a J. Med. Chem. 21, 1018 (1978) szakirodalmi helyen, valamint a 4 100 274, 4 024 248 és 4 118 483 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban szerepelnek.

A jellemzően alkalmas LHRH antagonisták közé tartoznak az [N-Ac-D-p-Cl-Phe<sup>1,2</sup>, D-Phe<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-LHRH [J. Ercheggi és mtsai., Biochem. Biophys. Res. Commun. 100, 915-920 (1981)]; az [N-Ac-D-p-Cl-Phe<sup>1,2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-LHRH [D.H. Coy és mtsai., Endocrinology, 110, 1445-1447 (1982)]; az [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-OAla)<sup>1</sup>, D-p-Cl-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-LHRH és az [N-Ac-Pro<sup>1</sup>, D-pF-Phe<sup>2</sup>, D-(3-(2-naftil)-Ala<sup>3,6</sup>)-LHRH [J.J. Nestor és mtsai., J. Steroid Biochem., 20, (6B), 1366 (1984)]; a 4 481 190 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, LHRH-antagonistaként használható nona- és dekapeptid LHRH analógok; gyűrűs antagonisták analógjai, a ciklo[ $\Delta^3$  Pro<sup>1</sup>, D-p-Cl-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>, N-Me-Leu<sup>7</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>10</sup>]-LHRH [J. Rivier, J. Steroid Biochem., 20 (6B), 1365 (1984)] és az [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-Ala<sup>1</sup>, D-p-F-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>]-LHRH [A. Corbin és mtsai., J. Steroid Biochem. 20, (6B) 1369 (1984)].

Más LHRH agonista és antagonistá analógokat ismertetnek az LHRH and its Analogs (szerkesztők: B.H. Vickery és mtsai.; 3-10. old. (J.J. Nestor), 11-22. old. (J. Rivier és mtsai.) és 22-33. old. (J.J. Nestor és mtsai.), valamint a The Case for LHRH

agonists (Clinical Oncology, szerkesztők: Furr és Denis),  
Bailliere Tindall, 2 (3), 559-570 (1988) szakirodalmi helyen.

A találmány körén belül alkalmazható LHRH agonisták és antagonisták célszerűen Stewart és munkatársai eljárásával állíthatók elő ["Solid Phase Peptide Synthesis" (1969, Freeman & Co., San Francisco, 1. old.)], de folyadék fázisú szintézissel is előállíthatók.

A találmány körén belül alkalmazott nona- és dekaeptidek célszerűen szilárd gyantahordozón építhetők fel, például 1 %-os keresztkötéses Pro-merrifield gyantán automata peptid-szintetizátor alkalmazásával. A terc-butil-oxi-karbonil-aminosavnak a benzhidrilamid gyantához kapcsolt növekvő peptidhez való, diciklohexil-karbodiimiddel katalizált kapcsolása során jellemzően a peptidkémiai jól ismert oldallánc védőcsoportokat alkalmazunk. A terc-butil-oxi-karbonil védőcsoportot minden lépésben trifluor-ecetsavval távolítjuk el. A nona- vagy dekaeptidet hidrogén-fluorid alkalmazásával hasítjuk le a gyantáról, és fosztjuk meg védőcsoportjaitól. A nyers peptidet szokásos eljárásokkal tisztítjuk, például gélszűrést vagy megszólásos kromatografálást, adott esetben liofilezést alkalmazunk. Lásd a D.H. Coy és mtsai., J. Med. Chem. 19, 423-425 (1976) szakirodalmi helyen is.

A találmány szerint az LHRH agonistát vagy antagonistát, az  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor, az antiandrogént, az antiösztrogént, és amennyiben alkalmazható, a  $3\beta$ - és  $17\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz aktivitás inhibitor gyógyászati készítmények formájában adagoljuk helyi, parenterális vagy orális adagolással. Az LHRH

agonistát vagy antagonistát parenterálisan adagoljuk, azaz intramuszkulárisan, szubkután vagy intravénásan, injekció, infúzió, orrcsepp vagy kúp formájában. Az LHRH agonista vagy antagonisták alkalmazható mikrokapszulázott formában, biológiailag kompatibilis, biológiailag lebomló polimerben vagy ilyen polimerhez kapcsolva, ilyen polimer például a poli(d,l-laktid-koglikolid), és szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában, úgynevezett szubkután vagy intramuszkuláris depo eljárással, hogy folyamatos lassú felszabadulással biztosítsuk az LHRH agonistát vagy antagonistát egy 30 napos vagy ezt meghaladó időtartamon át. Az LHRH agonista vagy antagonisták legalkalmasabb adagolási módja a szubkután vagy intramuszkuláris depo injekció. Előnyösen az antiösztrogént orálisan adagoljuk. Előnyösen az  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor, az antiandrogént, az antiösztrogént, a  $3\beta$ -HSD inhibitor és a  $17\beta$ -HSD inhibitor is adagolhatjuk orálisan. Az antiösztrogén, a  $3\beta$ -HSD inhibitor és a  $17\beta$ -HSD inhibitor adagolható lassú felszabadulású készítmény formájában is, például poli(d,l-laktid-koglikolid)-ban vagy implantátumként.

Az egyes komponensek adagolt mennyiségét a kezelőorvos határozza meg, figyelembe véve a betegség etiológiáját és súlyosságát, a beteg állapotát és korát, az egyes komponensek hatékonyságát és más tényezőket. A találmány szerint az alábbi dózistartományok megfelelőek.

Az LHRH agonistát vagy antagonistát általában mintegy 1 - 5000  $\mu\text{g}/\text{nap}$  dózisban, előnyösen 10 - 1500  $\mu\text{g}/\text{nap}$  dózisban alkalmazzuk, az LHRH agonista előnyös mennyisége 50 - 500  $\mu\text{g}/\text{nap}$ , még

előnyösebben mintegy 250  $\mu\text{g}/\text{nap}$ , az LHRH antagonistáé mintegy 100 - 2000  $\mu\text{g}/\text{nap}$ .

A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja szerint az LHRH agonistát vagy antagonistát az első 30 napon át szubkután adagoljuk napi 500  $\mu\text{g}$  dózisban, ezt követően szubkután adagolást folytatunk napi 250  $\mu\text{g}$  dózisban, függetlenül a beteg testtömegétől. Ha LHRH agonistát vagy antagonistát adagolunk, azt egy 30 napos periódusban egyszer adjuk be, előnyösen 750 - 15 000  $\mu\text{g}/30$  nap dózisban. A hosszabb időtartamon át felszabaduló szabályozott felszabadulású készítmények esetén hasonló napi felszabaduló dózist alkalmazunk.

A 3 $\beta$ -HSD és 17 $\beta$ -HSD inhibitorokat előnyösen mintegy 0,1 - 25 mg/testtömeg kg nap dózisban adagoljuk, előnyösen napi 200 mg dózist alkalmazunk két egyenlő részre elosztva.

Az antiösztrogén kompozíciókat mintegy 0,05 - 25 mg/testtömeg kg/nap dózisban adagoljuk, előnyösen 20 mg, még előnyösebben 40 mg napi dózist adunk be két egyenlő részre elosztva.

Az 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitor kompozíciókat 0,1 - 25 mg/testtömeg kg, nap dózisban adagoljuk, előnyösen 50 mg napi dózist alkalmazunk két egyenlő részre elosztva.

Az antiandrogén és aromatáz inhibitor kompozíciókat 0,5 - 25 mg/testtömeg kg, nap dózisban adagoljuk, előnyösen 750 mg napi dózist adagolunk három egyenlő részre elosztva.

Az LHRH agonista vagy antagonistáé, antiösztrogén, antiandrogén, aromatáz inhibitor, 17 $\beta$ -HSD és 3 $\beta$ -HSD inhibitor hatóanyagokat adagolhatjuk külön-külön, vagy ha adagolási módjuk

azonos, mindegyiket, vagy közülük legalább kettőt adagolhatunk egyazon kompozícióban, de az LHRH agonistának az antiösztrógenhez, antiandrogénhez, 17 $\beta$ -HSD inhibitorhoz való előnyös napi adagolási aránya mintegy 250  $\mu$ g LHRH agonista, mintegy 750 mg antiandrogén, mintegy 40 mg antiösztrógen, mintegy 40 mg 17 $\beta$ -HSD inhibitor, illetve mintegy 40 mg 3 $\beta$ -HSD inhibitor.

Prosztatarák kezelésében, ha LHRH agonista vagy antagonistá és egy antiösztrógen, antiandrogén és egy 17 $\beta$ -HSD inhibitor adagolását kombináljuk, az előnyös dózisok a következők: az LHRH agonistát vagy antagonistát általában mintegy 10 - 2000  $\mu$ g/nap dózisban, előnyösen 10 - 500  $\mu$ g/nap, 50 - 250  $\mu$ g/nap és 250 - 500  $\mu$ g/nap dózisban adagoljuk. A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja esetén az LHRH agonistát vagy antagonistát szubkután adagoljuk az első 30 napban napi 500  $\mu$ g dózisban, ezt követően ugyancsak szubkután, napi 250  $\mu$ g dózisban, függetlenül a beteg testtömegétől. Ha LHRH agonistát vagy antagonistát 30 naponként egyszer adagolunk intramuszkulárisan vagy szubkután depo injekció formájában, 300 - 60 000 (alkalmilag 10 000)  $\mu$ g/30 napos periódus dózisban alkalmazzuk, előnyös a 750 - 2000  $\mu$ g/30 nap dózis. Az antiandrogén kompozíciót általában mintegy 0,5 - 25 mg/testtömeg kg /nap dózisban adagoljuk, előnyösen 400, még előnyösebben 750 mg/nap dózist alkalmazunk napi három egyforma részre elosztva. Az antiösztrógent és a 17 $\beta$ -HSD és 3 $\beta$ -HSD aktivitás inhibitorát mintegy 0,1 - 25 mg/testtömeg kg, nap dózisban adagoljuk, előnyösen 100 mg napi dózist két, még előnyösebben 50 mg napi dózist két egyenlő részre elosztva.

Az LHRH agonista vagy antagonistá, antiandrogén, anti-

ösztrogén,  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor,  $17\beta$ -HSD inhibitor,  $3\beta$ -HSD inhibitor, és aromatáz inhibitor hatóanyagok mindegyike adagolható külön-külön is, vagy ha az adagolási módjuk azonos, ezek mindegyike, vagy közülük kettő vagy három adagolható egyazon kompozícióban, de az LHRH agonistának az antiandrogénhez, antiösztrogénhez viszonyított napi aránya minden esetben mintegy  $750 \mu\text{g}$  LHRH agonista mellett  $250 \text{ mg}$  antiandrogén, és előnyösen  $40 \text{ mg}$  antiösztrogén.

A prosztatatarák kezelésében a találmány szerint LHRH agonistaként előnyösen [D-Trp<sup>6</sup>, dez-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>]LHRH etil-amidot alkalmazunk szubkután adagolva napi egyetlen  $500 \mu\text{g}$ -os dózisban, a kezelés első 30 napján át, majd napi egyetlen  $250 \mu\text{g}$ -os dózisban.

A prosztatatarák kezelésére szolgáló találmány szerinti kombinációs terápiában az antiandrogén, antiösztrogén,  $17\beta$ -HSD inhibitor,  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor, aromatáz inhibitor,  $3\beta$ -HSD inhibitor, LHRH agonista vagy LHRH antagonistá adagolását bármely sorrendben megkezdhetjük. Előnyösen az antiandrogén és az  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor adagolását kezdjük meg (előnyösen 2-4 órával) az LHRH agonista vagy LHRH antagonistá adagolásának megkezdése előtt. Az LHRH agonista vagy antagonistá adagolását helyettesítheti a herék eltávolítása. Előnyösen a  $17\beta$ -HSD inhibitor és  $3\beta$ -HSD inhibitor adagolását az LHRH agonista vagy LHRH antagonistá adagolásának megkezdésével azonos napon kezdjük. Azonban, a kezelőorvos dönthet úgy is, hogy az LHRH agonista vagy antagonistá adagolását egyidejűleg kezdi meg az antiandrogén, antiösztrogén,  $17\beta$ -HSD inhibitor és  $3\beta$ -HSD inhibitor adagolásával.

Ha olyan beteget kezelünk a találmány szerinti módon, akinek heréit sebészeti úton már eltávolították, az antiandrogén és az egyéb, a kezelésben alkalmazott komponensek adagolását és dózisát (kivéve az LHRH agonistát vagy antagonistát, amelyeket nem alkalmazunk) azonos módon választjuk meg, mint az olyan kezelésmódnál, amelyben a LHRH agonistát vagy antagonistát is alkalmazzuk.

A találmány szerint alkalmazott LHRH agonisták vagy antagonisták jellemzően amorf, szilárd anyagok, melyek vízben vagy híg savakban, például hidrogén-kloridban, kénsavban, citromsavban, ecetsavban, mandulasavban vagy fumársavban jól oldódnak. A szubkután injekcióul szolgáló LHRH agonistát vagy antagonistát 5 ml steril oldatot tartalmazó fiolákba szerelik ki, amely oldat az LHRH agonistát vagy antagonistát mintegy 1,0 mg/ml koncentrációban tartalmazza.

Egy jellemző LHRH agonista vagy antagonist gyógyászati kompozíció az LHRH agonistát vagy antagonistát vagy gyógyászati szempontból megfelelő sóját, benzil-alkoholt, pH = 6,0-6,5-es foszfátpuffert és steril vizet tartalmaz.

Az LHRH agonistát vagy antagonistát intramuszkuláris vagy szubkután depo injekció céljára biokompatibilis, biológiailag lebomló polimerbe, például poli(d,l-laktid-koglikolid)-ba mikrokapszulázhatjuk fázis szeparációs eljárással vagy pelletekké alakíthatjuk. A mikrogömbök hordozóban szuszpendálhatók, így injektálható készítménnyé alakíthatók, vagy a depo beinjektálható pellet formájában is. Az 58 481 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben szubdermális injekciók vagy

implantátumok céljára szolgáló olyan szilárd kompozíciókat vagy intramuszkuláris vagy szubkután injekciók céljára szolgáló olyan folyékony készítményeket ismertetnek, amelyek biokompatibilis, biológiailag lebomló polimereket, például laktid-glikolid kopolimert és LHRH agonistát, például D-Ser-t-BuO<sup>6</sup>, Azgly<sup>10</sup>-LHRH-t tartalmaznak. Ezek a készítmények a peptid szabályozott felszabadulását teszik lehetővé.

A 17 $\beta$ -HSD, 3 $\beta$ -HSD, aromataz és 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitorokat jellemzően szokásos módon alakítjuk orális adagolásra alkalmas készítményekké, például tablettákká vagy kapszulákká. Ezek a vegyületek hasznosak a találmány szerinti megoldásban, jellemzően szokásos gyógyászati segédanyagokkal alakíthatók készítménnyé, például orális adagolásra szolgáló tabletták vagy kapszulák kialakításához porlasztva szárított laktóz vagy magnézium-sztearát alkalmazható. Az antiösztrogének találmány szerinti alkalmazásuk esetén jellemzően orális adagolásra alkalmas készítményekké, például kapszulákká, tablettákká, drázsékká vagy folyékony készítményekké, így szuszpenziókká vagy szirupokká alakíthatók. Egy vagy több hatóanyagból, további más típusú hatóanyagokkal vagy anélkül tabletták vagy drázsé magok alakíthatók ki oly módon, hogy a hatóanyagot vagy hatóanyagokat szilárd, poralakú hordozóanyagokkal, például nátrium-citráttal, kalcium-karbonáttal vagy dikalcium-foszfáttal és kötőanyagokkal, így például poli(vinil-pirrolidon)-nal, zselatinnal vagy cellulózszármazékokkal, lehetőség szerint csúszást elősegítő anyag, például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát, "Carbowax" vagy polietilén-glikolok adagolásával formáljuk.

Természetesen orális adagolásra szolgáló készítmények formálása esetén ízjavító anyagok is alkalmazhatók.

A terápiásan hatásos antiösztrogén vegyületek a teljes elegy tömegére számított 0,5 - 90 tömeg % mennyiségben kell, hogy jelen legyenek, azaz olyan mennyiségben, amely megfelel az előzőekben említett dózistartomány biztosítására.

További kiszerezési formaként alkalmazhatunk töltött kapszulákat is, például keményszelatin vagy zárt lágyzelatin kapszulákat, amelyek lágyítót, például glicerint tartalmaznak. A töltött kapszulák a hatóanyagot előnyösen granulátum formájában tartalmazzák, például töltőanyaggal, így laktózzal, szacharózzal, mannittal, keményítővel, például burgonyakeményítővel vagy amilopektinnel, cellulózszármazékokkal vagy erősen diszpergált kovasavakkal elegyítve. A lágyzelatin kapszulákban a hatóanyag előnyösen megfelelő folyadékban, például növényi olajokban vagy folyékony polietilén-glikolokban oldott vagy szuszpendált állapotban van jelen.

Orális adagolás helyett a hatóanyagok adagolhatók parenterálisan. Ebben az esetben a hatóanyag oldatát, például szezámolajban vagy olívaolajban készült oldatát alkalmazzuk. A hatóanyagok közül egy vagy több (antiösztrogén vagy 17 $\beta$ -HSD inhibitor és 3 $\beta$ -HSD inhibitor) lehet egy biokompatibilis, biológiailag lebomló polimerbe, például poli(d,l-laktid-koglikolid)-ba mikrokapszulázott vagy ilyenhez kapcsolt, és úgynevezett szubkután vagy intramuszkuláris depo eljárással szubkután vagy intramuszkulárisan beinjektálható, ezáltal a vegyület(ek) folyamatos lassú felszabadulását biztosítva két héten vagy ennél

hosszabb időtartamon át.

A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja szerint LHRH agonistaként [D-Trp<sup>6</sup>,des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] LHRH etil-amidot alkalmazunk, amelyet szubkután adunk be napi egyetlen 500 µg-os dózisban a kezelés első 30 napjában, ezt követően napi egyszeri 250 µg-os dózisban, antiandrogénként EM 101-t alkalmazunk, amelyet orálisan adagolunk napi 250 mg dózisban, ezt három egyenlő részre elosztva adjuk be, és szexuál-szteroid bioszintézis inhibitoroként EM 139-t és/vagy MK 906-t adagolunk orálisan egy 50 mg-os dózist két egyenlő részre elosztva, 12 óránként beadva.

A szexuál-szteroid bioszintézis inhibitorok (inhibitorokat) és az antiandrogént a prosztatatarák kezelésére szoruló hímnek előnyösen az LHRH agonista vagy antagonistá adagolásának megkezdését megelőzően 2-4 órával adjuk be, de a kezelőorvos dönthet úgy is, hogy az LHRH agonista vagy antagonistát, az antiandrogén és a szteroid bioszintézis inhibitor adagolását egyidejűleg kezdi meg. Ha az antiandrogén és a szexuál-szteroid inhibitor különösen hatékony, mind a kémiai (LHRH agonistával vagy antagonistával elért), mind a sebészeti kasztrálás elkerülhető. Különösen, ha olyan betegeket kezelünk, akiknek heréit már sebészetileg eltávolították, nem alkalmazunk LHRH agonistát vagy antagonistát, de az egyéb hatóanyagok dózisa az előzőekben megjelöltenél azonos marad.

Az előzőekben ismertetett leírás és megjelölések csak a találmány előnyös megvalósítási módjait mutatják be, nem jelentenek korlátozást.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy az androgén receptorokat gátoljuk egy olyan antiandrogén terápiásan hatékony mennyiségben való adagolásával, amelynek molekulaszervezetében egy helyettesített vagy helyettesítő nélküli (I) képletű androgén mag és molekulaszervezetének másik részeként a fenti androgén mag 6, 7, 14, 15, 16 vagy 17 helyzeteinek valamelyikében kapcsolódó legalább egy

$-R^1[-B-R^2-]_xL-G$  általános képletű oldallánc van jelen, ahol

x egy egész szám, amelynek értéke 0 és 6 közötti, és L és G közül legalább az egyik egy poláris egység, amely a gyűrűs szénatomtól legalább három köztes atom távolságra van, és ahol:

$R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül hiányzik, vagy jelentésük egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkinilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkenilén-csoport, fenilén-csoport vagy az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

B helyettesítő hiányzik, vagy jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-Se-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-SiR^3_2-$ ,  $-CR^3OR^3-$ ,  $-NR^3CO-$ ,  $-NR^3CS-$ ,  $-CONR^3-$ ,  $-CSNR^3-$ ,  $-COO-$ ,  $-COS-$ ,  $-SCO-$ ,  $-CSS-$ ,  $-SCS-$ ,  $-OCO-$  és fenilén-csoport ( $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport);

L egy olyan csoport, amely a G helyettesítővel együtt legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy L jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,  $-CONR^4-$ ,  $-CSNR^4-$ ,

$\text{-NR}^5\text{CO-}$ ,  $\text{-NR}^5\text{CS-}$ ,  $\text{-NR}^5\text{CONR}^4\text{-}$ ,  $\text{-NR}^5\overset{\text{NR}^6}{\parallel}\text{C-NR}^4\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{-}$ ,  $\text{-CSS-}$ ,  
 $\text{-SCS-}$ ,  $\text{-(NO)R}^4\text{-}$ ,  $\text{-(PO)R}^4\text{-}$ ,  $\text{-NR}^5\text{COO-}$ ,  $\text{-NR}^5\text{SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-NR}^4\text{-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  
 $\text{-SO-}$  vagy  $\text{-SO}_2\text{-}$  csoport ( $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; és  $\text{R}^6$  jelentése hidrogénatom, nitril- vagy nitrocsoport); és

G jelentése egy olyan csoport, amely az L helyettesítővel egy legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy önálló jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, (3-7 szénatomos)cikloalkil-, bróm-(rövidszénláncú alkil)-, klór-(rövidszénláncú alkil)-, fluor-(rövidszénláncú alkil)-, ciano-(rövidszénláncú alkil)-, karboxi-(rövidszénláncú alkil)-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-, 6 - 10 szénatomos aril-, 7 - 11 szénatomos aril-alkil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport, valamint az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

továbbá a szexuál-szteroid képződést gátoljuk legalább egy szexuál-szteroid képződés inhibitor terápiásan hatékony mennyiségben való adagolásával.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy antiandrogénként az (Ib) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettőskötést jelöl; x értéke 0;  $\text{R}^1$  jelentése  $\text{[-CH}_2\text{-]}_y$ , ahol y 4 és 20 közötti egész szám,  $\text{R}^{17(\alpha)}$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy  $\text{R}^{17(\beta)}$  helyettesítővel együtt egy (III) képletű csoportot alkot, és  $\text{R}^{17(\beta)}$  je-

lentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkilcsoport vagy acil-oxi-csoport, továbbá egy olyan egység, amely  $R^{17(\alpha)}$  helyettesítővel együtt egy (III) képletű csoportot alkot.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy antiandrogénként egy (Ic) általános képletű vegyületet alkalmazunk, a képletben a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettőskötéseket jelölnek,  $R^{10}$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,  $R^{13}$  hiányzik vagy jelentése  $\beta$ -helyzetű hidrogénatom vagy metilcsoport;

$R^{17(\alpha)}$  jelentése hidrogénatom, hidroxil-, rövidszénláncú alkanoil-oxi-, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, halogénezett rövidszénláncú alkil-, halogénezett rövidszénláncú alkenil-, halogénezett rövidszénláncú alkinil-csoport, vagy fluorral helyettesített aromás gyűrű, valamint egy olyan egység, amely az  $R^{17(\beta)}$  helyettesítővel együtt egy (III) képletű csoportot alkot, és

$R^{17(\beta)}$  jelentése hidroxilcsoport, 1 - 20 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 3 - 7 szénatomos alkenoil-oxi-csoport, 3 - 7 szénatomos alkinoil-oxi-, aroil-oxi-, alkenoil-oxi-, cikloalkenoil-oxi-, 1-(alkil-oxi)-alkil-oxi-, 1-(alkil-oxi)-cikloalkil-oxi-, alkil-szilil-oxi-, karboxil- vagy alkanoilcsoport, vagy egy olyan csoport, amely  $R^{17(\alpha)}$  helyettesítővel együtt egy (III) képletű csoportot alkot.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy antiandrogénként egy (VII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, a képletben az AB-gyűrű kapcsolódása transz-helyzetű, a szaggatott vonalak adott esetben jelelő pi-köté-

seket jelölnek, y értéke 4 és 20 közötti egész szám, L jelentése -CONR<sup>4</sup>-, -CSNR<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup>CO-, -NR<sup>5</sup>CS- vagy -CH<sub>2</sub>-, ahol R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és G jelentése n-propil-, n-butil-, n-pentil- vagy halogénezett alkilcsoport.

5. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy a szexuál-szteroid képződést gátoljuk terápiásan hatékony mennyiségű szexuál-szteroid képződés inhibitor adagolásával, amely inhibitor molekulaszervezetének részeként egy szexuál-szteroid magot és molekulaszervezetének további részeként legalább egy -R<sup>1</sup>[-B-R<sup>2</sup>-]<sub>x</sub>L-G általános képletű oldalláncot tartalmaz, a képletben

x egy egész szám, amelynek értéke 0 és 6 közötti, és L és G közül legalább az egyik egy poláris egység, amely a gyűrűs szénatomtól legalább három köztes atom távolságra van, és ahol:

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> egymástól függetlenül hiányzik, vagy jelentésük egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkinilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkenilén-csoport, fenilén-csoport vagy az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

B helyettesítő hiányzik, vagy jelentése -O-, -S-, -Se-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-, -SiR<sup>3</sup><sub>2</sub>-, -CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>CO-, -NR<sup>3</sup>CS-, -CONR<sup>3</sup>-, -CSNR<sup>3</sup>-, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO- és fenilén-csoport (R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport);

L egy olyan csoport, amely a G helyettesítővel együtt legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy

L jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,  $-\text{CONR}^4-$ ,  $-\text{CSNR}^4-$ ,

$-\text{NR}^5\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{CS}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{CONR}^4-$ ,  $-\text{NR}^5\overset{\text{NR}^6}{\parallel}\text{C}-\text{NR}^4-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$ ,  $-\text{CSS}-$ ,  
 $-\text{SCS}-$ ,  $-(\text{NO})\text{R}^4-$ ,  $-(\text{PO})\text{R}^4-$ ,  $-\text{NR}^5\text{COO}-$ ,  $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^4-$ ,  $-\text{S}-$ ,  
 $-\text{SO}-$  vagy  $-\text{SO}_2-$  csoport ( $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; és  $\text{R}^6$  jelentése hidrogénatom, nitril- vagy nitrocsoport); és

G jelentése egy olyan csoport, amely az L helyettesítővel egy legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy önálló jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, (3-7 szénatomos)cikloalkil-, bróm-(rövidszénláncú alkil)-, klór-(rövidszénláncú alkil)-, fluor-(rövidszénláncú alkil)-, ciano-(rövidszénláncú alkil)-, karboxi-(rövidszénláncú alkil)-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-, 6 - 10 szénatomos aril-, 7 - 11 szénatomos aril-alkil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport, valamint az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai, továbbá a szexuál-szteroid képződés inhibitor mellett terápiásan hatékony mennyiségben antiandrogént adagolunk.

6. Az 1. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szexuál-szteroid képződés inhibitorként a (17a) képletű N-butil,N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3',17' $\beta$ -dihidroxi-ösztro-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot ("EM 139"),

vagy a (17b) képletű N-(n-butil),N-metil-11-(16' $\alpha$ -klór-3',17' $\alpha$ -dihidroxi-ösztetra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot ("EM 170"),

vagy a (17c) képletű N-(n-butil),N-metil-11-(16' $\alpha$ -bróm-3',17' $\alpha$ -dihidroxi-ösztetra-1',3',5'(10')-trien-7' $\alpha$ -il)-undekánamidot ("EM 171") alkalmazzuk.

7. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy 5 $\alpha$ -reduktáz aktivitás inhibitor és ugyancsak terápiásan hatékony mennyiségben egy antiandrogént alkalmazunk.

8. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy 17 $\beta$ -HSD inhibitor és ugyancsak terápiásan hatékony mennyiségben egy antiandrogént alkalmazunk.

9. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy antiandrogént és legalább egy nem-adrenális szexuál-szteroid képződés inhibitor alkalmazunk.

10. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatatarákjának kezelésére, azzal jellemezve, hogy terápiásan hatékony mennyiségben egy szexuál-szteroid képződés inhibitor adagolunk, amely molekulaszervezetének részeként egy szexuál-szteroid magot és molekulaszervezetének másik részeként legalább egy  $-R^1[-B-R^2-]_xL-G$  általános képletű oldalláncot

tartalmaz, ahol

x egy egész szám, amelynek értéke 0 és 6 közötti, és L és G közül legalább az egyik egy poláris egység, amely a gyűrűs szénatomtól legalább három köztes atom távolságra van, és ahol:

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> egymástól függetlenül hiányzik, vagy jelentésük egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkinilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkenilén-csoport, fenilén-csoport vagy az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

B helyettesítő hiányzik, vagy jelentése -O-, -S-, -Se-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-, -SiR<sup>3</sup><sub>2</sub>-, -CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>CO-, -NR<sup>3</sup>CS-, -CONR<sup>3</sup>-, -CSNR<sup>3</sup>-, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO- és fenilén-csoport (R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport);

L egy olyan csoport, amely a G helyettesítővel együtt legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy L jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, -CONR<sup>4</sup>-, -CSNR<sup>4</sup>-,

-NR<sup>5</sup>CO-, -NR<sup>5</sup>CS-, -NR<sup>5</sup>CONR<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup> $\overset{\text{NR}^6}{\parallel}$ C-NR<sup>4</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, -CSS-, -SCS-, -(NO)R<sup>4</sup>-, -(PO)R<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup>COO-, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S-, -SO- vagy -SO<sub>2</sub>- csoport (R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, nitril- vagy nitrocsoport); és

G jelentése egy olyan csoport, amely az L helyettesítővel egy legalább egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrűt alkot, vagy önálló jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-,

rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, (3-7 szénatomos)cikloalkil-, bróm-(rövidszénláncú alkil)-, klór-(rövidszénláncú alkil)-, fluor-(rövidszénláncú alkil)-, ciano-(rövidszénláncú alkil)-, karboxi-(rövidszénláncú alkil)-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-, 6 - 10 szénatomos aril-, 7 - 11 szénatomos aril-alkil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport, valamint az előbbi csoportok fluorral helyettesített analógjai;

továbbá a szexuál-szteroid képződés inhibitor mellett terápiásan hatékony mennyiségben egy  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor is adagolunk.

11. Az 1., 5., 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szexuál-szteroid inhibitorként egy (18) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R jelentése hidrogénatom vagy etinilcsoport.

12. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatarákjának kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a kezelendő állatnak gyógyászatilag hatékony mennyiségben egy antiösztrogént adagolunk.

13. Eljárás ilyen kezelésre szoruló ember vagy más melegvérű állat prosztatarákjának kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy gyógyászatilag hatékony mennyiségben egy  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor és emellett legalább egy antiösztrogént és/vagy  $17\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz inhibitor és/vagy egy aromatáz inhibitor és/vagy egy here hormonális szekréció inhibitor adagolunk.

14. Az 1-10. vagy 12. vagy 13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy további hatóanyagként

legalább egy  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor és/vagy  $17\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz inhibitor és/vagy antiösztrogént és/vagy  $3\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz inhibitor és/vagy here hormonális szekréció inhibitor adagolunk.

15. Az 1., 5. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldallánc a  $7\alpha$ - vagy  $17\alpha$ -helyzetben kapcsolódik, és a szteroid képződés inhibitor nem-adrenális inhibitor, amely lehet aromataz inhibitor,  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor,  $3\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz inhibitor vagy  $17\beta$ -hidroxi-szteroid dehidrogenáz inhibitor.

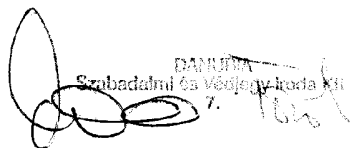
16. prosztatatarák kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyászati célra alkalmas hígító- vagy hordozóanyagot, és az 1-10., 12. vagy 13. igénypontok szerinti kezelési eljárás megvalósítására alkalmas hatóanyagot tartalmaz.

17. prosztatatarák kezelésére szolgáló kit, amely több tartályt tartalmaz, amelyek együttesen tartalmazzák az 1-10., 12. vagy 13. igénypontok bármelyike szerinti terápiás eljárás megvalósításához szükséges hatóanyagokat, és ahol egyetlen tartály sem tartalmazza együtt valamennyi hatóanyagot.

A meghatalmazott:



Fraj

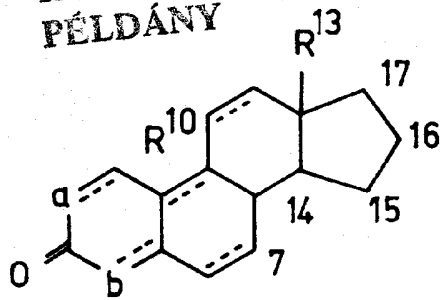


DANIELA  
Szabadalmi és Védjegykutató Kft.  
7. 1604

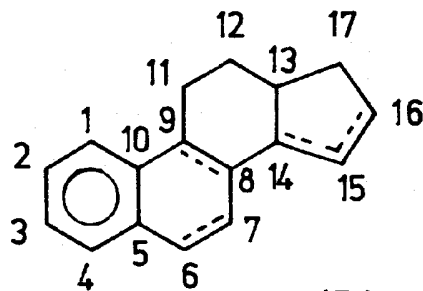
48/92

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

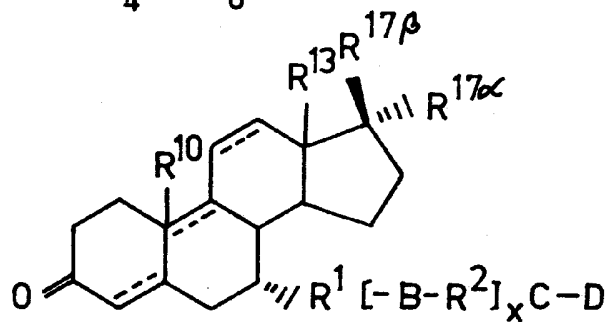
60139



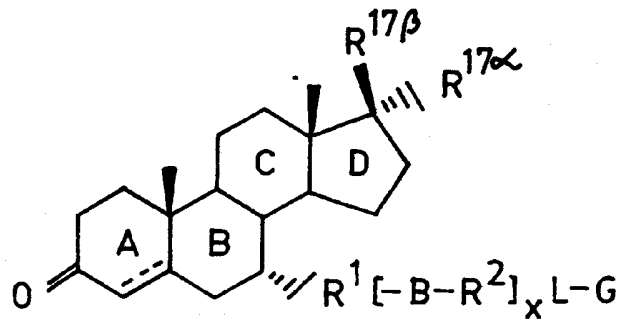
(A)



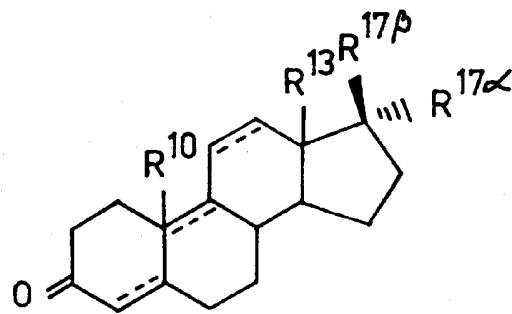
(I)



(Ia)

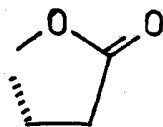


(Ib)

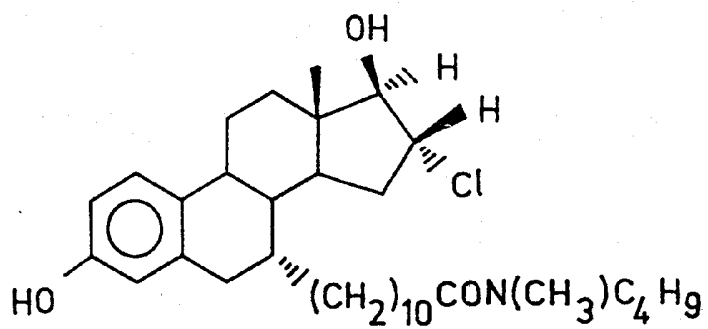


(Ic)

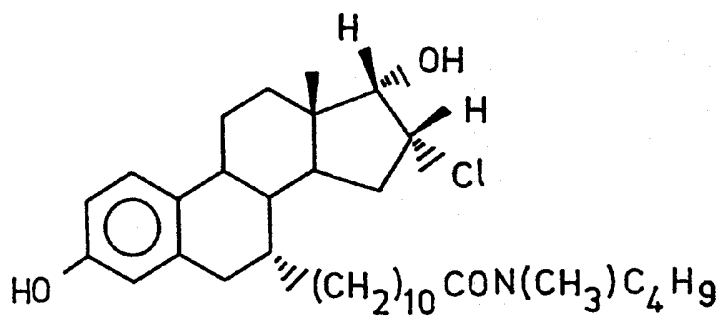
*Handwritten signature*



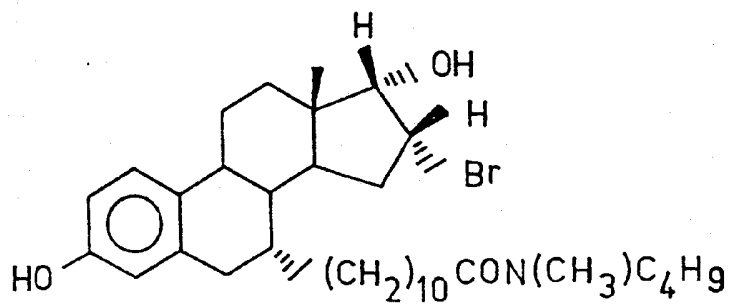
(III)



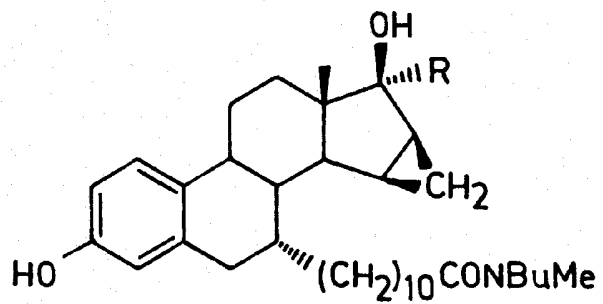
(17a)



(17b)



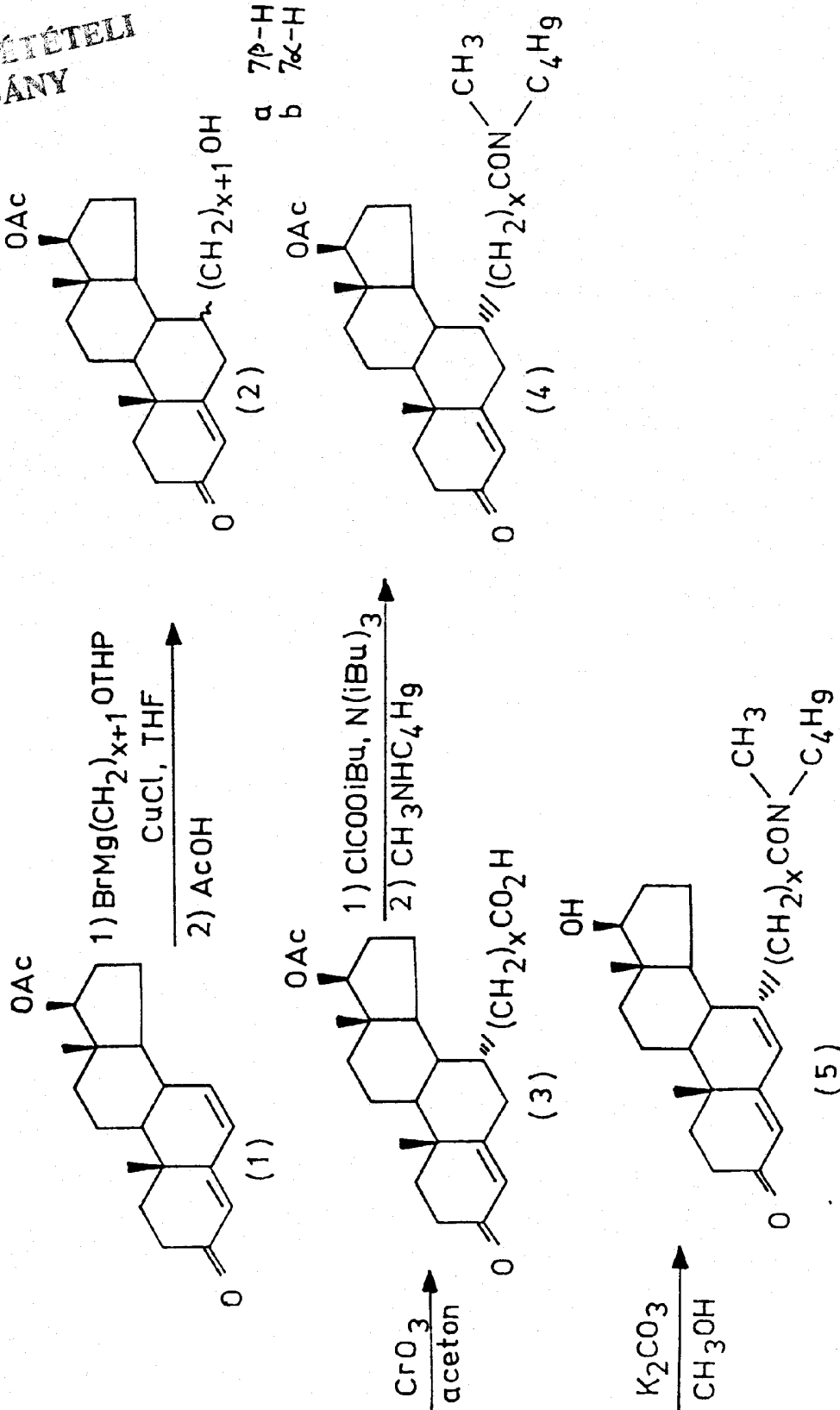
(17c)

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

( 18 )

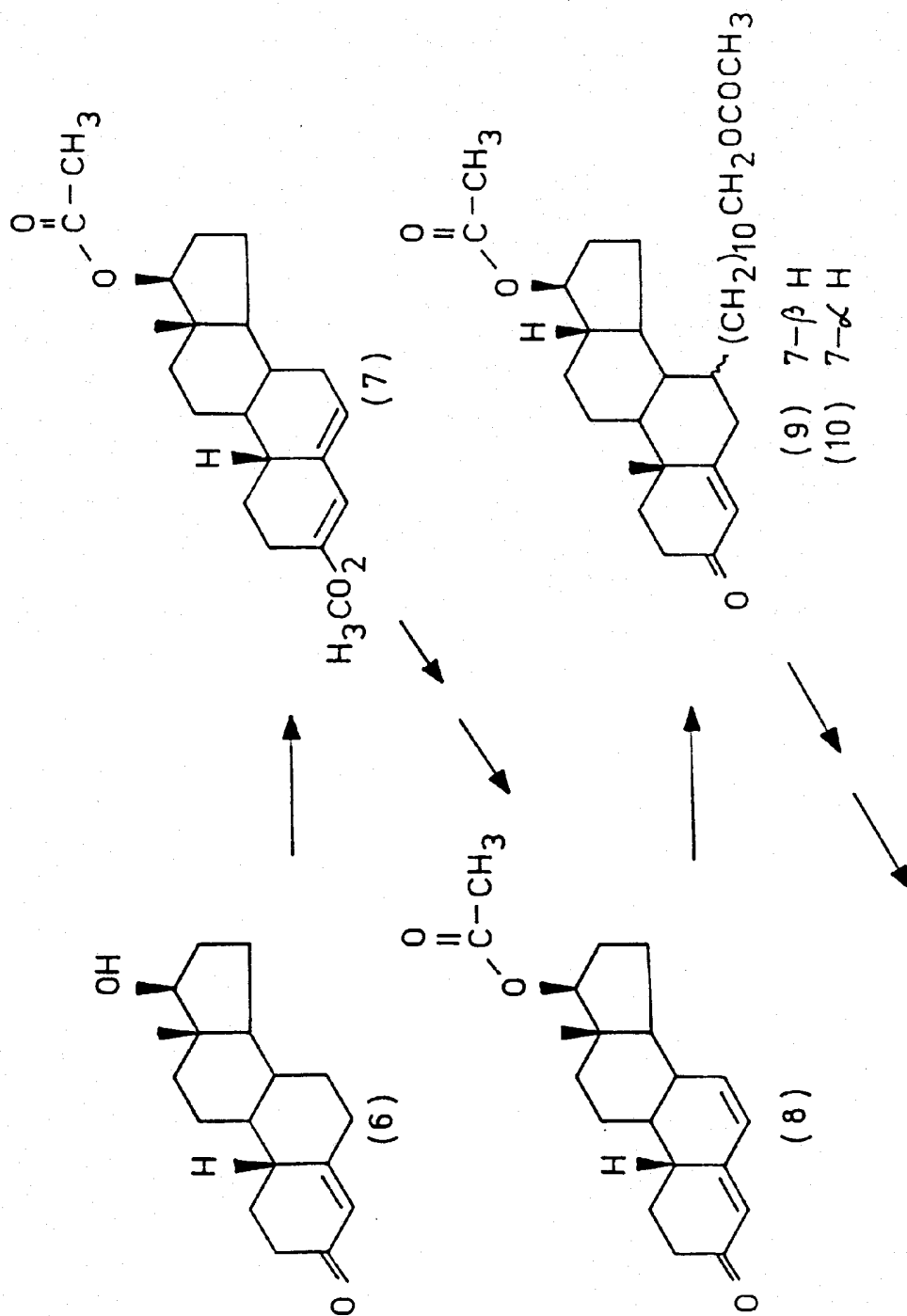
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat

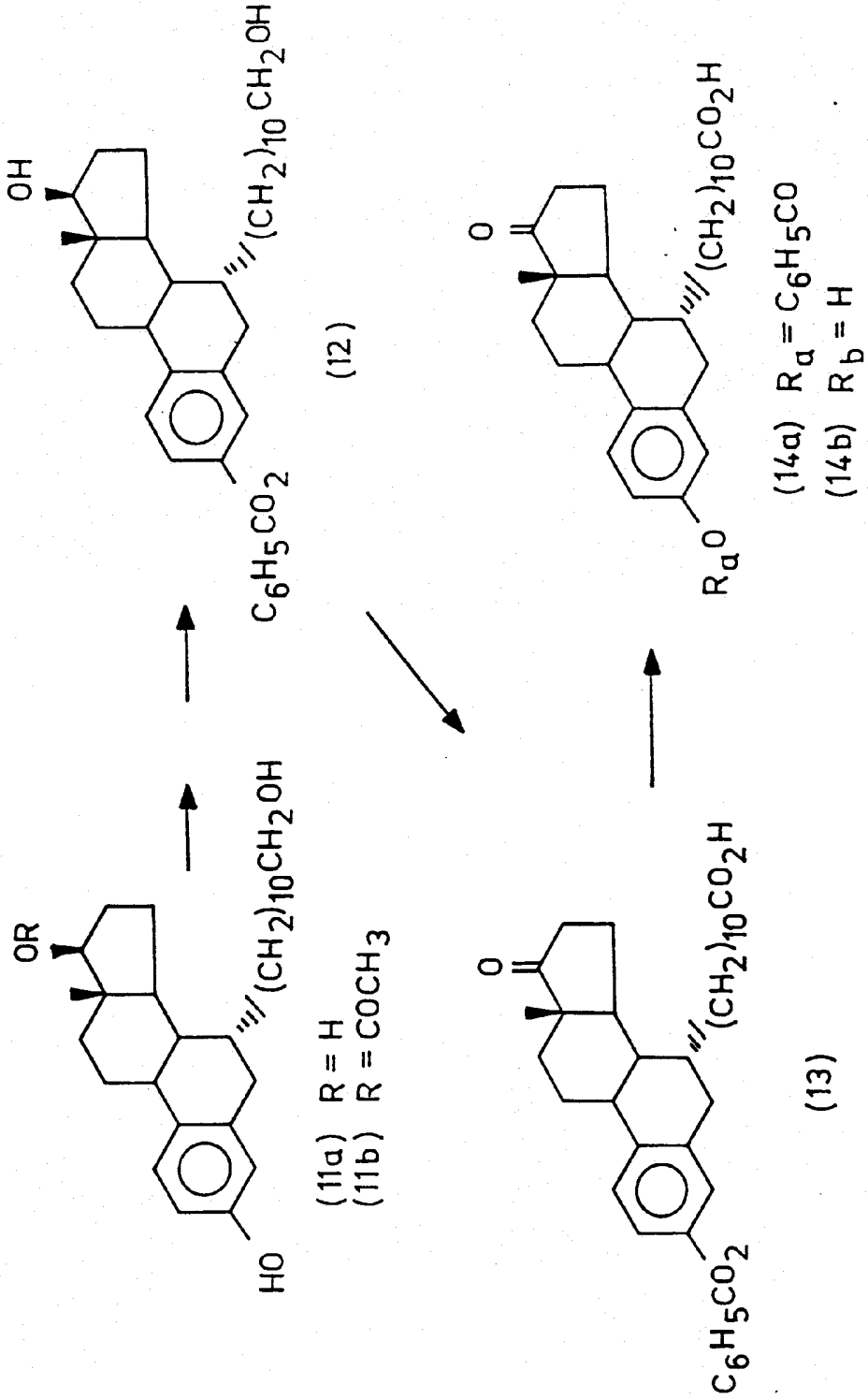


EM 101 (x=10)

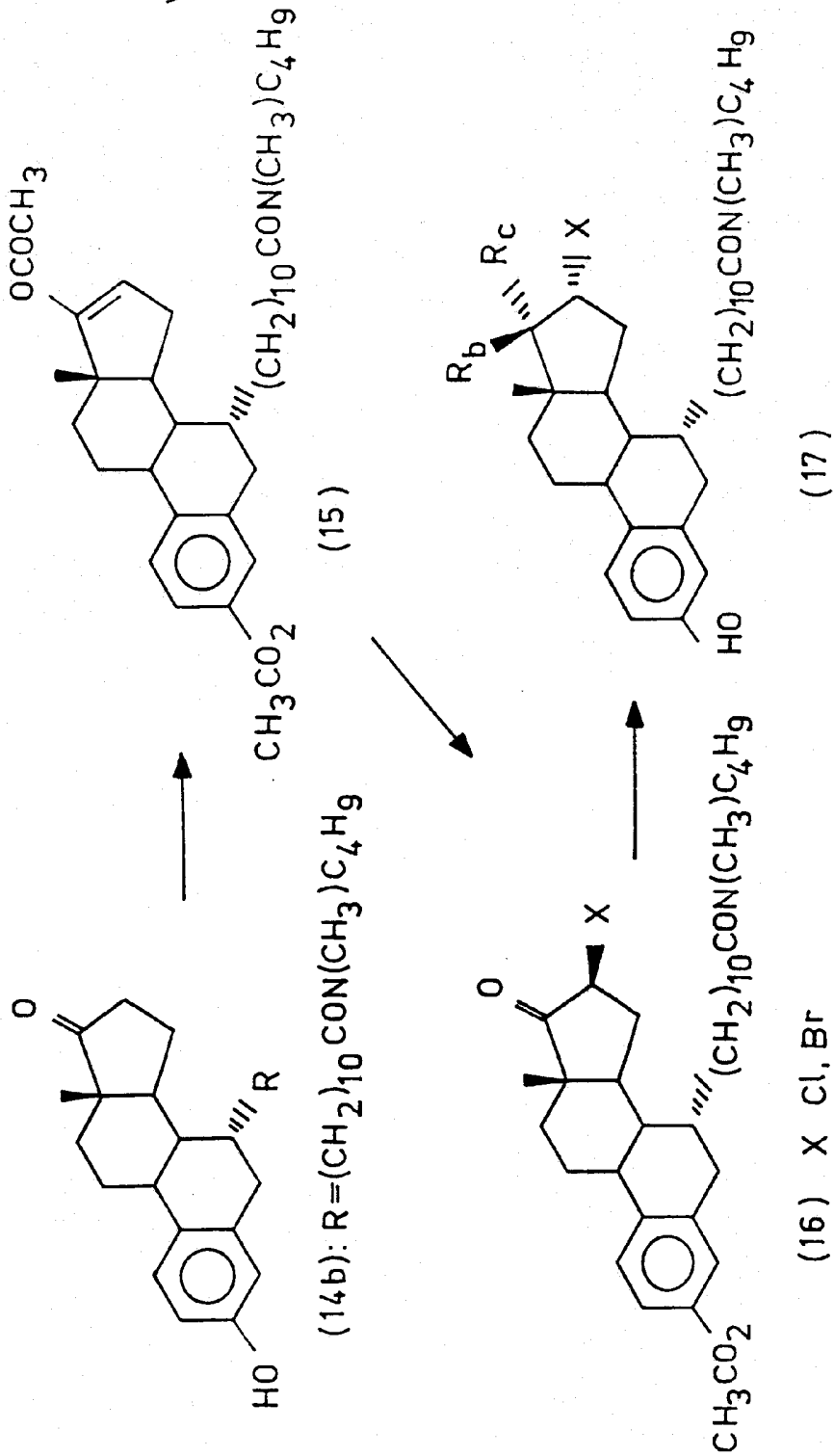
2. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat folyt.



3. reakcióvázlat



7. *[Handwritten signature]*