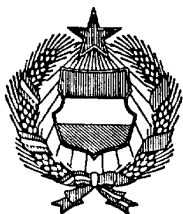


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 192 286

A bejelentés napja: (22) 85. 01. 11.

(21) (117/85)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
NL: 84. 01. 14. (84.00126)

A közzététel napja: (41) (42) 1986. 01. 28.

Megjelent: (45) 1988. XI. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 J 31/00
A 61 K 31/565

Feltaláló(k): (72)

LOOZEN Hubert Jan Josef, vegyész, Uden, VAN LUIT Pieter Johan-
nes Nicolaas, vegyész, Ja Oss, NL

Szabadalmaz: (73)

Afzo N.V., Arnhem, NL

(54) ELJÁRÁS ÚJ Δ^4 - ÉS Δ^5 -ANDROSZTÉN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képle-
tű Δ^4 - és Δ^5 -androsztén-származékok és adott eset-
ben savaddíciós sóik előállítására. A képletben

X jelentése $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_3$ vagy $-\text{S}-\text{S}-\text{R}_4$
csoport,

R_1 jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta-\text{OH}$, $\alpha-\text{H}$ -nel,

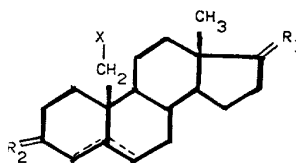
R_2 jelentése $=\text{O}$ vagy $-\text{H}(\beta\text{R}_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szén-
atomos alkanoil-csoport,

R_4 jelentése adott esetben 1 vagy 2 hidroxil-
csoporttal, vagy egy $-\text{NH}_2$ csoporttal és egy
 $\text{HOC}(\text{O})$ -csoporttal, vagy egy $-\text{CO}-\text{OH}$ cso-
porttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport,

R_6 jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}-$ (5-13 szénato-
mos alkanoil)-csoport, és a szaggatott vonal a 4- és
5-helyzetű szénatomok között egy szén-szén kötést
jelöl a 3-oxo-vegyületek esetében, egyébként szén-
szén kötést jelent az 5- és 6-helyzetű szénatomok
között.

A vegyületek aromataz-inhibitorok.



(I)

A találmány tárgya eljárás új 3-oxo- Δ^4 -és 3 β -hidroxi- Δ^5 -androsztén-származékok előállítására, melyek a 19-helyzetben kénatomot tartalmazó csoporttal helyettesítettek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek szteroidok bioszintézisének inhibitorai, különösen aromatáz-inhibitorok.

Aromatáz-inhibitorokon olyan anyagokat értünk, amelyek képesek arra, hogy az aromatáz nevű enzimet illetve enzimkomplexet és annak hatását inhibeálják. Az aromatáz enzim a szteroid 3-oxo- Δ^4 -10-metil-rendszert egy aromás (fenolgyűrűs) rendszerré alakítja át.

Az androgéneknek ösztrogénekké való „aromatizálódása” fontos fiziológiai reakció, amely normális esetben akkor megy végbe, hogyha a testnek szüksége van rá. Azonban a klinikai gyakorlatban előfordul, hogy az ösztrogének főlegben termelődnek (hiperösztrogenitívitas). Amennyiben a betegnek aromatáz-inhibitor-vegyületeket, például a találmány szerint előállított új vegyületeket adják, az ösztrogének termelődése a kívánt szintre szorítható vissza. Például nőknél a peri-menopauza ösztrogén-felesleg-termelődéssel jár, ekkor a mell- és/vagy méhrák veszélye aromatáz-inhibitorok segítségével csökkenthető. Az aromatáz-inhibitorokat anovuláció esetén is felhasználhatjuk elhízottság következtében fellépett hiperösztrogenitívitas esetén. Férfiak esetén az aromatáz-inhibitorok előnyös hatásúak lehetnek gineaecomastia esetén felnőttekben, vagy prosztatata hipertropia esetén.

A szakirodalomban már sok különböző vegyületet javasoltak aromatáz-inhibitorokként, például: a tesztolaktont (2 744 120. számú USA-beli szabadalmi leírás), 4-hidroxi- Δ^4 -androsztén-3,17-diont és ennek észtereit (például 4 235 894. számú USA-beli szabadalmi leírás), 10-(1,2-propadienil)- Δ^4 -ösztren-3,17-diont (4 289 762. számú USA-beli szabadalmi leírás), és a 10-(2-propinil)- Δ^4 -ösztren-3,17-diont (J.A.C.S. 1981, 103, 3221 és a 4 322 416. számú USA-beli szabadalmi leírás).

A találmány szerint új Δ^4 - és Δ^5 -androsztén-származékokat és adott esetben savaddíciós sóikat állítjuk elő. A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

X jelentése $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_3$ vagy $-\text{S}-\text{S}-\text{R}_4$ csoport,

R_1 jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta\text{-OH}$, $\alpha\text{-H}$ -nel,

R_2 jelentése $=\text{O}$ vagy $-\text{H}(\beta\text{R}_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport,

R_4 jelentése adott esetben 1 vagy 2 hidroxilcsoporttal, vagy egy $-\text{NH}_2$ csoporttal és egy HOC(O) -csoporttal, vagy egy $-\text{CO}-\text{OH}$ csoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport,

R_6 jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok között egy szén-szén kötést jelöl a 3-oxo-vegyületek esetében, egyébként szén-szén kötést jelent az 5- és 6-helyzetű szénatom között,

R_1 előnyös jelentése oxigénatom.

Az R_3 csoport helyén adott esetben jelenlévő alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport lehet.

Az R_4 csoport helyén jelenlévő alkilcsoport azonos lehet például az R_3 csoport helyén álló alkilcsoporttal, de ennek egy nagyobb szénatomszámú (max. 12 szénatomszámú) homológja vagy szubsztituált származéka is lehet. Példaként a 2-hidroxi-etil-csoportot említhetjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek felhasználásával hatóanyagként az új androsztén-származékokat tartalmazó aromatáz-inhibitor-hatású gyógyászati készítményeket állíthatunk elő.

Az új vegyületeket hagyományos módon enterálisan (orálisan vagy análisan), parenterálisan (például szubkután, intravénásan vagy intramuszkulárisan) vagy lokálisan (a bőrön vagy a nyálkahártyán keresztül például inhalálás révén) adagolhatjuk szokásos gyógyászati segédanyagokkal együtt, tabletták, pirulák, dragsék, szögletes tabletták, porok, kapszulák, mikrokapszulák, aeroszolok, emulziók, szuszpenziók, oldatok, kúpok, kenőcsök, krémek vagy írek formájában. A gyógyászati készítményeket az ismert gyógyszerészeti eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerint előállított vegyületek aromatáz-gátló hatását hipophysectomizált patkányokon az alábbi táblázattal szemléltetjük.

I. táblázat

R_1	R_2	R_3	R_4	R_6	Dózis mg/nap	Patkányok száma (melyek aromatáz gátlást mutatnak) a vizsgált patkányok számának figyelembe vételével
0	0(Δ^4)	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	—	—	2	6/6
0	0(Δ^4)	—	$-\text{S}-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$	—	0,5	6/6
0	$\text{H}(\beta\text{R}_6)\Delta^5$	—	$-\text{S}-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$	OH	0,5	6/6

Az új (I) általános képletű találmány szerinti androsztén-származékokat illetve savaddíciós sóikat önmagában ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I') általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 jelentése $=O$ vagy $\beta-OH$, $\alpha-H$ -nel,

R_2 jelentése $=O$ vagy $H(\beta R_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport,

R_6 jelentése $-OH$ vagy $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a 3-oxo-vegyületek esetében a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöl,

aa) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (II) általános képletű vegyületet, amely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy szulfonsav-halogeniddel reagáltatunk, majd a kapott metil-szulfonátot egy (1-4 szénatomos alkil)-SLi-vel reagáltatjuk, vagy

ab) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (III) általános képletű merkaptó-vegyületet, amely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy 1-4 szénatomos reakcióképes alkánkarbonsav-származékkal reagáltatunk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'') általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 jelentése $=O$ vagy $\beta-OH$, $\alpha-H$ -nel

R_2 jelentése $=O$ vagy $\beta-OH$, $\alpha-H$ -nel

R_4 jelentése 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy aminocsoporttal és egy karboxil-csoporttal, vagy egy karboxil-csoporttal adott esetben helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport, és a szaggatott vonal jelentése a 3-oxo-vegyületek esetén a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, míg a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöli,

ba) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, R jelentése hidrogénatom, egy (1-12 szénatomos alkil-tio)-di-(1-14 szénatomos alkil)-szulfónium-sóval, előnyösen -szulfónium-tetrafluoroboráttal reagáltatunk, vagy

bb) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű alkoxi-karbonil-ditio-szteroidot, mely képletben R jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-tio-csoport, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy, adott esetben egy vagy két hidroxil-csoporttal, vagy egy amino- és egy karboxi-csoporttal, vagy egy karboxi-csoporttal helyettesített (1-12 szénatomos) alkán-tiollal reagáltatunk, vagy

bc) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (III) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, és egy 1-12 szénatomos alkántiolt úgy reagáltatunk egymással, hogy először a tiolt (metoxi-karbonil)-szulfenil-kloriddal vagy [(2-6 szénato-

mos alkil)OC(O)N]₂-vel aktiváljuk, majd az aktivált vegyületet reagáltatjuk a szteroiddal, vagy

bd) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy S-(1-12 szénatomos alkil)-1-12 szénatomos alkán-tiszulfonáttal reagáltatunk, és

adott esetben az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület 3- és/vagy 17-helyzetében lévő hidroxil- és/vagy oxo-csoportokon jelenlévő védőcsoporttal lelasítjuk, és/vagy

kívánt esetben a 3-helyzetű hidroxil-csoportot oxo-csoporttá oxidáljuk, vagy

a 17-helyzetben lévő oxo-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk, vagy

a 3-helyzetű hidroxil-csoportot egy 5-13 szénatomos alkánkarbonsav megfelelő származékával $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoporttá észte-rezzük, és/vagy

kívánt esetben egy kapott aminocsoportot tartalmazó vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk.

Például az olyan androsztén-származékok előállítására, amelyek egy 19-(tio-metil)-csoportot (X jelentése $-CH_2SR_3$) tartalmaznak, egy megfelelő 19-(hidroxil-metil)-vegyületet szulfonátjává alakítunk egy szerves szulfonsavhalogeniddel való reakcióban. Szerves szulfonsavhalogenidként például tozil-kloridot vagy mezil-kloridot használhatunk (ld. a 0 100 566. számú európai szabadalmi leírást). Az így kapott szulfonátot 19-(alkil-tio-metil)- vagy előbb 19-(merkaptó-metil)-, majd acilezéssel 19-(acil-tio-metil)-vegyületté alakíthatjuk.

Az eljárásban használt 19-(hidroxil-metil)-szteroidot könnyen előállíthatjuk a megfelelő 10-etenil-ösztérén-vegyület hidratálásával, mint azt például az J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, No. 17, 1915-1924 ismerteti. A hidratálást például bőrvagyületek és hidrogén-peroxid segítségével hajthatjuk végre az úgynevezett hidrobórozási reakció segítségével. E célból megfelelő bőrvagyület például a 9-bór-biciklo(3.3.1)nonán. Először egy alkilezett borán-vegyület képződik, majd ezt reagáltatjuk alkáli-hidrogén-peroxiddal, így egy bórsavészter keletkezik, amely könnyen hidrolizálható a kívánt alkohollá.

A 19-(alkil-ditio)-vegyületek (X = $-SSR_4$) előállítására kiindulási anyagként például a megfelelő 19-merkaptó-vegyületeket használhatjuk, melyeket szintén a 0 100 566. számú európai szabadalmi leírás ír le.

A ditio-vegyületek előállítására általános módszer a 19-merkaptó-szteroid és egy R_4SH általános képletű merkaptó-vegyület oxidatív egyesítése, mely eljárás jól ismert a peptidkémiaiában. Az oxidációt molekuláris oxigénnel vagy például kálium-ferricianiddal hajthatjuk végre.

Érőnyösebben úgy járhatunk el, hogy a 19-merkaptó-szteroidból és a R_4SH -ból indulunk ki, de az egyik merkaptó-reaktánst előbb egy megfelelő aktivátorral való reakcióval reaktívvá tesszük, majd az aktivált merkaptó-vegyületet reagáltatjuk a másik merkaptó-vegyülettel.

Így a 19-merkaptó-androsztén-vegyületeket a bd) eljárás szerint például egy S-alkil-alkán-tioszul-

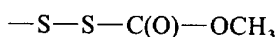
fonáttal (egy dialkil-diszulfid hidrogén-peroxiddal való oxidációjával állíthatjuk elő) reagáltatjuk egy megfelelő oldószerben, például tetrahydrofuránban, egy bázis, például nátrium-amid jelenlétében [ezt a típusú reakciót lásd Receuil 88 (1969), 519. old., a reagens előállítását lásd J. Org. Chem. 29, (1964), 1632–1635. o.]

A 19-merkaptó-szteroidnak az S-metil-metán-tioszulfonáttal (R_4 = metil-csoport) való reakciója a 19-(metil-ditio)-vegyületet eredményezi. Amennyiben a reakciót a S-propil-propán-tioszulfonáttal (R_4 = propil-csoport) hajtjuk végre, a 19-(propil-ditio)-vegyületet kapjuk.

A ditio-vegyületek előállítására úgy is eljárhatunk, a ba) eljárás szerint, hogy a 19-merkaptó-szteroidot bázikus közegben egy reaktív alkilezett diszulfiddal, például (alkil-tio)-dialkil-szulfónium-sóval (Helv. Chim. Acta 59, (1976), 1307–1311 o.) reagáltatjuk. Ezek a reaktív szulfónium-sók különösen a szulfónium-tetrafluor-borátok, melyek egy szimmetrikus diszulfid és trialkil-oxónium-tetrafluor-borát reakciójával állíthatók elő.

A szulfónium-só formájában lévő reaktív alkilezett diszulfidra példaként a (metil-tio)-dimetil-szulfónium-tetrafluor-borátot, (metil-tio)-metil-etil-szulfónium-tetrafluorborátot, (propil-tio)-propil-etil-szulfónium-tetrafluorborátot, (dodecil-tio)-dodecil-etil-szulfónium-tetrafluorborátot, stb. említhetjük. Ezek felhasználásával a kapott sztereoidok egy 19-(metil-ditio)-csoportot, egy 19-(propil-ditio)-csoportot, egy 19-(dodecil-ditio)-csoportot stb. tartalmaznak. A reaktív szulfónium-só előállítására használt szimmetrikus diszulfidban lévő alkilcsoportok változtatásával különböző 19-ditio-szteroidok állíthatók elő.

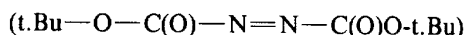
Amikor először a 19-merkaptó-szteroidot aktiváljuk, aktiváló ágensként például metoxi-karbonil-szulfenil-kloridot ($\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-\text{S}-\text{Cl}$) alkalmazhatunk (bb) eljárás). Az így kapott 19-ditio-szteoridot, amely egy 19-helyzetű



csoportot tartalmaz, ezután az $R_4\text{SH}$ általános képletű merkaptovegyülettel reagáltatjuk.

A $\text{SCM}-\text{Cl}$ -t a $R_4\text{SH}$ vegyület aktiválására is használhatjuk, a bc) eljárás szerint majd az így kapott aktivált $R_4\text{S}-\text{SCM}$ vegyületet a 19-merkaptó-szteroiddal reagáltatjuk.

A merkaptó-aktiváló vegyületekre példaként a di-(terc-butil)-azo-dikarboxilátot



is említhetjük.

Az összes fentiekben említett reakció során a szteroid-vázon vagy a beviendő szubsztituensben jelenlévő hidroxil- vagy oxo-csoportokat időszakosan adott esetben védhetjük. Az oxo-csoportot acetálgának formájában, például etilén-dioxi-acetálja vagy neopentilén-dioxi-acetálja formájában védhetjük. Amennyiben szükséges, a hidroxil-csoportot egy észter, például acetát, vagy egy éter, például a tetrahydro-pirani-éter formájában védhetjük. A 3-helyzetben észter-csoportot tartalmazó termékeket úgy is előállíthatjuk, hogy amennyiben ez kívánatos, a fentiekben a 19-helyzetben lévő

szubsztituens bevitelére leírt reakciók során olyan szteroid-vegyületből indulunk ki, amely a kívánt észter-csoportot a 3-helyzetben már tartalmazza.

Miután már a 19-helyzetben lévő X csoportot bevittük, a szteroid-váz 3- és/vagy 17-helyzetében lévő szubsztituenseket is módosíthatjuk. Például a 3-hidroxil-csoportot oxo-csoporttá oxidálhatjuk az Oppenauer vagy a króm-trioxidos módszer segítségével. A 17-oxo-csoportot kívánt esetben hidroxil-csoporttá redukálhatjuk például egy komplex fémhidrid, például nátrium-bórhidrid segítségével.

A 3-helyzetben jelenlévő hidroxil-csoportok kívánt esetben jól ismert módszerek segítségével észterezhetők.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal ismertetjük anélkül, hogy az eljárást a példákra korlátoznánk.

1. példa

a) 3 β -hidroxil-19-(hidroxil-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát előállítása

6,9 ml tetrahydrofuránban 0,34 g 3 β -hidroxil-10-etenil- Δ^5 -ösztén-17-on-17-etilén-acetált oldotunk, majd ehhez 4,5 ml 0,5 mólos 9-bór-biciklo [3.3.1]nonán tetrafurános oldatot adtunk. A reakcióelegyet reflux-feltét alatt 4 órán keresztül forraltuk. Miután lehűlt, a reakcióelegyet jégfürdőre helyeztük, 0,6 ml etanolt, 0,2 ml 6 n nátrium-hidroxid-oldatot és 0,4 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot adtunk hozzá, majd az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük.

A reakcióelegyet vízbe öntöttük és metilén-kloriddal extraháltuk. Az extraktumot bepároltuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk. Kitermelés: 0,18 g 3 β -hidroxil-19-(hidroxil-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát.

b) 3 β -Hidroxil-1-9-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát előállítása

0,095 g tozil-kloridot adtunk 0,18 g 3 β -hidroxil-19-(hidroxil-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát és 10 ml vízmentes piridin oldatához. A reakcióelegyet 15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük nitrogén-atmoszféra alatt. Ezután vízbe öntöttük, és metilén-kloriddal extraháltuk.

Az extraktumot bepároltuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk.

Kitermelés: 0,11 g 3 β -hidroxil-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát.

c) 3 β -Hidroxil-19-[(metil-tio)-metil- Δ^5 -ösztén-17-on-17-etilén-acetát előállítása

0,05 g CH_3SLi -t (dimetil-diszulfid és folyékony ammóniában oldott litium reakciójával állítottuk elő) adtunk 0,11 g 3 β -hidroxil-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát és 5 ml dime-til-formamid oldatához nitrogén-atmoszféra alatt. Az elegyet 20 percen keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertük, majd jeges vízbe öntöttük. Miután 1 órán keresztül kevertük, a csapadékot szűréssel különítettük el. Kitermelés: 0,07 g 3 β -hidroxil-19-(metil-tio-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát.

d) 3 β -Hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on előállítása

5 ml acetonban 0,07 g 3 β -hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetált oldottunk, majd ehhez 0,6 ml 2 n sósavat adtunk. Az oldatot 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd vízbe öntöttük, nátrium-hidrokarbonáttal semlegesítettük és metilén-kloriddal extraháltuk. Az extraktumot bepároltuk és a maradékot kristályosítással tisztítottuk. Kitermelés 0,05 g 3 β -hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on, op.: 100 °C, $[\alpha]_D^{20} = -36,6$ (dioxánban).

2. példa

a) 3 β -Hidroxi-10-etenil- Δ^5 -ösztrén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát előállítása

51 ml dihidro-piránt és 340 mg p-toluol-szulfonsavat adtunk 17 g 3 β -hidroxi-10-etenil- Δ^5 -ösztrén-17-on-17-etilén-acetát és 225 ml vízmentes tetrahidrofuran oldatához keverés közben nitrogén-atmoszféra alatt. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, nitrogén-atmoszféra alatt, majd vízbe öntöttük. A vizes oldathoz nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk. Éterrel való extrakció után és az éteres extraktum bepárlása után 21 g 3 β -hidroxi-10-etenil- Δ^5 -ösztrén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben.

b) 3 β -Hidroxi-19-(hidroxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát előállítása

A 2a) példa szerint előállított 10-etenil-vegyület 21 g-ját az 1a) példában leírt módszerhez hasonlóan a cím szerinti vegyületté alakítottuk át. Kitermelés: 15,7 g, op.: 170–171 °C.

c) 3 β -Hidroxi-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát előállítása

A 2b) példa szerint kapott 19-(hidroxi-metil)-vegyület 5,0 g-ját az 1b) példában leírt módon 6,5 g cím szerinti vegyületté alakítottuk át. Op.: 138 °C.

d) 3 β -Hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát előállítása

A 2c) példa szerint előállított 19-(toziloxi-metil)-vegyület 3,0 g-ját az 1c) példában leírt módon 2,2 g cím szerinti vegyületté alakítottuk.

e) 3 β -Hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on előállítása

2 g 3 β -hidroxi-19-(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on-3-tetrahidropirani-éter-17-etilén-acetát oldottunk 30 ml acetonban, majd ehhez 0,3 ml koncentrált sósavat adtunk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül hagytuk szobahőmérsékleten állni. Ezután vízbe öntöttük, nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával semlegesítettük, és metilén-kloriddal extraháltuk. Az extraktumot bepároltuk

és a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk. Kitermelés: 1,2 g 3 β -hidroxi-19-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-17-on, op.: 100 °C, $[\alpha]_D^{20} = -36,6$ (dioxánban).

3. példa

19-[(Metil-tio)-metil]- Δ^4 -androsztén-3,17-dion előállítása

6 ml ciklohexanont és 1,2 g alumínium-izopropoxid és 4 ml vízmentes toluol oldatát 1 g 3 β -hidroxi-10-[(metil-tio)-metil]- Δ^5 -androsztén-1-7-on és 40 ml vízmentes toluol oldatába öntöttük. Az elegyet egy órán keresztül refluxfeltét alatt forraltuk nitrogén-atmoszféra alatt. Miután 6,4 g nátrium-kálium-tartarátot adtunk hozzá, a reakcióelegyet vízbe öntöttük és metilén-kloriddal extraháltuk.

Miután az extraktumot bepároltuk, a kapott maradékot szilikagélén kromatografáltuk és átkristályosítottuk. Kitermelés: 0,8 g 19-[(metil-tio)-metil]- Δ^4 -androsztén-3,17-dion, op.: 92 °C, $[\alpha]_D^{20} = +163,2$ (dioxánban).

4. példa

a) 3 β -Hidroxi-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-előállítása

1 g 3 β -hidroxi-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-17-etilén-acetát az 1d) példában leírt módon 0,8 g cím szerinti vegyületté alakítottunk át.

b) 3 β -Hidroxi-19-(merkaptó-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on előállítása

0,8 g 3 β -hidroxi-19-(toziloxi-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on és 0,4 g NaSH · H₂O 16 ml dimetil-formamid oldatát 80 °C-on tartottuk 75 percen keresztül keverés közben. Miután a reakcióelegy lehűlt, jeges vízbe öntöttük és éter és tetrahidrofuran elegyével extraháltuk. Az extraktumot bepároltuk és a maradékot szilikagélén való kromatografálással és metilén-klorid/acetonból való átkristályosítással tisztítottuk. Kitermelés: 0,2 g 3 β -hidroxi-19-(merkaptó-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on.

5. példa

19-(Merkaptó-metil)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion előállítása

A 3. példában leírt módon eljárva 0,2 g 3 β -hidroxi-19-(merkaptó-metil)- Δ^5 -androsztén-17-on-t 0,15 g cím szerinti vegyületté oxidáltunk.

6. példa

3 β -Hidroxi-19-[(metil-(tio-metil)]- Δ^5 -androsztén-17-on-3-undekanoát és -3-heptanoát előállítása

0,8 ml undekanoil-kloridot adtunk 1 g 3 β -hidroxi-19-[(metil-(tio-metil)]- Δ^5 -androsztén-17-on és 10 ml vízmentes piridin oldatához. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegy szokványos módon való feldolgozá-

sával és tisztításával 0,9 g 3 β -hidroxi-19-[metil-(tio-metil)]- Δ^5 -androsztén-17-on-3-undekanoátot kaptunk. Op.: 49 °C, $[\alpha]_D^{20} = -29,5$ (dioxánban). Amennyiben az undekanoil-klorid helyett az eljárásban heptanoil-kloridot alkalmazunk, a 3-heptanoátot kapjuk olaj formájában $[\alpha]_D^{20} = -33,5$ (dioxánban).

7. példa

a) 19-[Acetil-(tio-metil)]- Δ^4 -androsztén-3,17-dion előállítása

4,0 ml ecetsav-anhidridet adtunk 1,5 g 19-(merkapto-metil)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion és 75 ml pirdin oldatához nitrogén-atmoszféra alatt. Az elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd jeges vízbe öntöttük, miközben 40 ml 2 r sósavat adtunk hozzá. Az oldatot metilén-kloriddal extraháltuk, az extraktumot bepároltuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk. Így 1,4 g

19-[acetil-(tio-metil)]- Δ^4 -androsztén-3,17-diont kaptunk, op.: 106–114 °C, $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ (dioxánban).

b) Más 19-[acetil-(tio-metil)]-vegyületek előállítása

A 8a) példában leírt eljárást követve, de ecetsav-anhidrid helyett propionsav-anhidridet vagy butiril-kloridot alkalmazva a következő 19-[acetil-(tio-metil)]-vegyületeket kaptuk: 19-[propionil-(tio-metil)]- Δ^4 -androsztén-3,17-dion, 19-(butiril-tio-metil)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion.

8. példa

17 β -Hidroxi-19-[metil-(tio-metil)]- Δ^4 -androsztén-3-on előállítása

0,3 g Nátrium-bórhidridet adtunk –12 °C hőmérsékleten 5 g 60 ml tetrahidrofuran és 60 ml metanol elegyében oldott 19-(metil-(tio-metil)- Δ^4 -androsztén-3,17-dionhoz keverés közben nitrogén-atmoszféra alatt. Az elegyet 30 percen keresztül –12 °C hőmérsékleten kevertük, majd 50%-os ecetsav hozzáadásával semlegesítettük és jeges vízbe öntöttük. Az elegyet metilén-klorid/tetrahidrofuran elegyével extraháltuk. Az extraktumot bepároltuk, és a maradékot metilén-klorid/éter elegyből kristályosítottuk át. Kitermelés: 3,5 g 17 β -hidroxi-19-[metil-(tio-metil)]- Δ^4 -androsztén-3-on. $[\alpha]_D^{20} = +92,9^\circ$ C (kloroformban)

9. példa

19-(Metil-ditio)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion előállítása

0,26 g nátrium-amidot adtunk 1,9 g 19-merkapto- Δ^4 -androsztén-3,17-dion és 32 ml tetrahidrofuran oldatához. Miután az oldatot fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, 0,75 ml, 5 ml tetrahidrofuranban oldott S-metil-metán-tiosulfonátot adtunk hozzá cseppenként (az utóbbi vegyületet

dimetil-diszulfid 30%-os hidrogén-peroxiddal való oxidációjával, majd frakcionált desztillációval történő tisztítással állítottuk elő. Fp: 84–85 °C/2,5 Hgmm.) Miután a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertük szobahőmérsékleten, metilén-kloridot adtunk hozzá és 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd vízzel addig mostuk, amíg semleges nem lett.

Bepárlás után a maradékot kromatográfiásan és metilén-klorid/éter elegyből való átkristályosítással tisztítottuk.

Kitermelés: 1,3 g 19-(metil-ditio)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion, op.: 144–145 °C, $[\alpha]_D^{20} = +248$ (dioxánban)

10. példa

19-(Metil-ditio)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion előállítása

22,5 ml 1,0 mólos trietil-oxónium-tetrafluorborát metilén-kloridos oldatot adtunk cseppenként 3,0 ml dimetil-diszulfid és 45 ml metilén-klorid oldatához 0–5 °C hőmérsékleten. Miután ezt az oldatot 1,5 órán keresztül kevertük 0–5 °C hőmérsékleten, 3 ml trietil-amin és 45 ml metilén-klorid elegyében oldott 4,8 g 19-merkapto- Δ^4 -androsztén-3,17-diont adtunk hozzá cseppenként.

A reakcióelegyet fél órán keresztül 0–5 °C hőmérsékleten, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, ezután metilén-kloridot adtunk hozzá és 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mostuk addig, amíg semleges nem lett.

Bepárlás után a maradékot kromatográfiásan és metilén-klorid/éter elegyből való átkristályosítással tisztítottuk.

Kitermelés: 2,5 g 19-(metil-ditio)- Δ^4 -androsztén-3,17-dion, op.: 144–145 °C, $[\alpha]_D^{20} = +248^\circ$ C (dioxánban).

11. példa

3 β -Hidroxi-19-(metil-ditio)- Δ^5 -androsztén-17-on előállítása

A 9. példában leírt módon 2,5 g 3 β -hidroxi-19-merkapto- Δ^5 -androsztén-17-on-t 1,2 g cím szerinti vegyülettel alakítottunk át. Op.: 119–120 °C, $[\alpha]_D^{20} = -88,4^\circ$ C (dioxánban).

12. példa

a) 19-(terc-Butil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion előállítása

100 ml vízmentes éterben 2,85 ml t-bután-tiólt és 5,75 g di-(terc-butil)-azo-dikarboxilátot kevertünk egy órán keresztül katalitikus mennyiségű nátrium-metoxid jelenlétében.

Az étert kidesztilláltuk, és a szilárd adduktumot hexánból átkristályosítottuk. Kitermelés: 7,5 g addukt, op.: 92–98 °C.

16 g 19-merkapto-androszt-4-én-3,17-dion és 20

ml dimetil-formamid oldatát cseppenként adtuk 5 g fenti addukt és 100 ml dimetil-formamid oldathoz. Az elegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd 500 ml vízbe öntöttük. A terméket diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist ledesztilláltuk, és a maradékot (kromatográfiásan (szilícium-dioxid; hexán/etil-acetát 65:35) tisztítottuk, így 1,7 g, cím szerinti terméket kaptunk olaj formájában. $[\alpha]_D^{20} = +266^\circ \text{C}$ (dioxánban).

b) 19-(Pentil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 12a) példa szerinti módon állítottuk elő t-bután-tiol helyett pentán-tiolt alkalmazva. A kapott anyag olaj, $[\alpha]_D^{20} = +219^\circ \text{C}$ (dioxánban).

c) 19-(Decil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 12a) példa szerinti módon állítottuk elő t-bután-tiol helyett dekántiolt alkalmazva. A kapott anyag olaj, $[\alpha]_D^{20} = +174^\circ \text{C}$ (dioxánban).

13. példa

a) 19-(Metoxi-karbonil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion előállítása

1,95 ml metoxi-karbonil-szulfenil-kloridot adtunk cseppenként 6,2 g 19-merkaptó-androszt-4-én-3,17-dion és 200 ml metanol oldathoz 0°C hőmérsékleten. Miután az elegyet 15 percen keresztül kevertük, 1 liter 1%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntöttük. Diklór-metánnal extraháltuk, majd a szerves fázist bepároltuk, a kapott olajat kromatográfiásan (szilícium-dioxid, diklór-metán/acetón 95:5) tisztítottuk, így 4,5 g cím szerinti vegyületet kaptunk. $[\alpha]_D^{20} = +180^\circ \text{C}$ (dioxánban).

b) 19-(Izopropil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion előállítása

A 13a) példa termékének 0,8 g-ját 16 ml metanolban oldottuk, majd 0,2 ml izopropán-tiolt és 1 csepp trietil-amint adtunk hozzá. Miután az oldatot 1 órán keresztül kevertük. A reakcióelegyet 150 ml vízbe öntöttük. Diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk, a kapott maradékot kromatográfiásan tisztítottuk (szilícium-dioxid, hexán/etil-acetát (65:35). Kitermelés: 0,6 g, cím szerinti termék, op.: $125-126^\circ \text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = +246^\circ \text{C}$ (dioxánban).

c) Más 19-(R₄—S—S—)androszt-4-én-3,17-dionok előállítása

A 13b) példában leírt eljáráshoz hasonlóan a megfelelő tiol felhasználásával a következő vegyületeket állítottuk elő:

19-(Etil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion, $R_f = 0,45$; (diklór-metán/acetón 95:5);

19-(2,3-dihidroxi-propil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion, $[\alpha]_D^{20} = +215^\circ \text{C}$ (dioxánban);

19-(2-hidroxi-etil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion, $[\alpha]_D^{20} = +234^\circ \text{C}$ (dioxánban);

19-(oktil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion,

$[\alpha]_D^{20} = +205^\circ \text{C}$ (dioxánban);

19-(karboxi-metil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion, $R_f = 0,30$; (diklór-metán/metanol 85:15).

14. példa

19-(2-Karboxi-2-amino-etil-ditio)-androszt-4-én-3,17-dion-hidroklorid előállítása

159 mg 19-Merkapto-androszt-4-én-3,17-diont és 300 mg Boc-(SCM)-cisztein-diciklohexil-amin-sót (Boc = terc-butil-oxi-karbonil-; SCM = metoxi-karbonil-szulfenil-) oldottunk fel 3 ml metanolban, majd az oldatot nitrogén-atmoszféra alatt 2 órán keresztül kevertük szobahőmérsékleten. Az oldatot ezután ledesztilláltuk, és a maradékot 20 ml diklór-metánban oldottuk fel. A szerves fázist 0,5 n sósavval mostuk, vízzel mostuk, megszáritottuk és bepároltuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítottuk (szilícium-dioxid, toluol/etanol/etil-acetát/ecetsav 5:1:5:0,1) így 2,223 mg 19-[2-karboxi-2-(Boc-amino)-etil-ditio]-androszt-4-én-3,17-dion-t kaptunk. Op.: $76-80^\circ \text{C}$.

Ezt a vegyületet 2 ml trifluor-ecetsav, 0,2 ml víz és 0,2 ml anizol oldatában oldottuk. Miután az oldatot egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, az oldatot bepároltuk és a maradékot 10 ml t-butanol/víz 1:1 arányú elegyében oldottuk fel. Ezt az oldatot Dowex-OAc-vel kevertük, majd liofilizáltuk. A maradékot 10 ml t-butanol/víz elegyében oldottuk és 1 ekvivalens mennyiségű 1n sósavat adtunk hozzá. Az oldatot ismét liofilizáltuk, így 120 mg cím szerinti hidroklorid-sót kaptunk. Op.: $133-140^\circ \text{C}$.

15. példa

a) 3-Hidroxi-19-(izopropil-ditio)-androszt-5-én-17-on előállítása

A 13. példában leírt módon kiindulási anyagként 19-merkaptó-3-hidroxi-androszt-5-én-17-on-t alkalmazva a cím szerinti vegyületet kaptuk. Op.: $163-169^\circ \text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ \text{C}$ (dioxánban)

b) 3-Hidroxi-19-(2-hidroxi-etil-ditio)-androszt-5-én-17-on előállítása

A 15a) példa szerinti módon eljárva izopropán-tiolt helyett 2-merkaptó-etanol alkalmazva a cím szerinti vegyületet kaptuk. Op.: $129-130^\circ \text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ \text{C}$ (dioxánban).

16. példa

a) 3β-Hidroxi-19(t-butil-ditio)-androszt-5-én-17-on előállítása

A 12. példa szerinti módon eljárva kiindulási anyagként 19-merkaptó-3β-hidroxi-androszt-5-én-17-on-t és t-bután-tiolt alkalmazva a cím szerinti vegyületet kaptuk. Op.: $188-190^\circ \text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -106,8^\circ \text{C}$ (dioxánban).

b) Más 3 β -hidroxi-19-R₄SS-androszt-5-én-17-onok előállítására

Hasonló módon a következő vegyületeket állítottuk elő:

3 β -hidroxi-19-(pentil-ditio)-androszt-5-én-17-on, op.: 81–82 °C, $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$ (dioxánban);

3 β -hidroxi-19-(decil-ditio)-androszt-5-én-17-on, op.: 68–70 °C, $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (dioxánban).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás új (I) általános képletű Δ^4 - és Δ^5 -androsztén-származékok és adott esetben savaddíciós sóik, mely képletben

X jelentése $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_3$ vagy $-\text{S}-\text{S}-\text{R}_4$ csoport,

R₁ jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta-\text{OH}$, $\alpha-\text{H}$ -nel,

R₂ jelentése $=\text{O}$ vagy $-\text{H}(\beta\text{R}_6)$,

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkanoil-csoport,

R₄ jelentése adott esetben 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy $-\text{NH}_2$ csoporttal és egy $\text{HOC}(\text{O})$ -csoporttal, vagy egy $-\text{CO}-\text{OH}$ csoporttal helyettesített 1–12 szénatomos alkilcsoport,

R₆ jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}-$ (5–13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok között egy szén-szén kötést jelöl a 3-oxo-vegyületek esetében, egyébként szén-szén kötést jelent az 5- és 6-helyzetű szénatom között, előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I') általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

R₁ jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta-\text{OH}$, $\alpha-\text{H}$ -nel,

R₂ jelentése $=\text{O}$ vagy $\text{H}(\beta\text{R}_6)$,

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoport,

R₆ jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}-$ (5–13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a 3-oxo-vegyületek esetében a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöl,

aa) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett, (II) általános képletű vegyületet, amely képletben R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy szulfonsavhalogeniddel reagáltatunk, majd a kapott metil-szulfonátot egy (1–4 szénatomos alkil)SLi-vel reagáltatjuk, vagy

ab) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett, (III) általános képletű merkaptó-vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy 1–4 szénatomos reakcióképes alkánkarbonsav-származékkal reagáltatunk;

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'') általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R₁ jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta-\text{OH}$, $\alpha-\text{H}$ -nel,

R₂ jelentése $=\text{O}$ vagy $-\text{OH}$,

R₄ jelentése 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy aminocsoporttal és egy karboxil-csoporttal, vagy egy karboxil-csoporttal adott esetben helyettesített 1–12 szénatomos alkilcsoport,

és a szaggatott vonal jelentése a 3-oxo-vegyületek

esetén a 4 és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, míg a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöli,

ba) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, R jelentése hidrogénatom, egy (1–12 szénatomos alkil-tio)-di-(1–14 szénatomos alkil)-szulfónium-sóval, előnyösen -szulfónium-tetrafluoroboráttal reagáltatunk, vagy

bb) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű alkoxi-karbonil-ditio-szteroidot, mely képletben R jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-tio-csoport, R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy, adott esetben egy vagy két hidroxil-csoporttal, vagy egy amino- és egy karboxi-csoporttal, vagy egy karboxi-csoporttal helyettesített 1–12 szénatomos alkántiollal reagáltatunk, vagy

bc) egy, adott esetben 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott és egy 1–12 szénatomos alkántiolt úgy reagáltatunk egymással, hogy először az 1–12 szénatomos alkántiolt (metoxi-karbonil)-szulfenil-kloriddal vagy [(2–6 szénatomos alkil)OC(O)N]₂-vel aktiváljuk, majd az aktivált vegyületet reagáltatjuk a merkaptoszteroiddal, vagy

bd) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R₁, R₂ és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy S-(1–12 szénatomos alkil)-(1–12 szénatomos)alkán-tioszulfonáttal reagáltatunk, és adott esetben az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület 3- és/vagy 17-helyzetében lévő hidroxil- és/vagy oxocsoportokon jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk, és/vagy kívánt esetben a 3-helyzetű hidroxil-csoportot oxo-csoporttá oxidáljuk, vagy

a 17-helyzetben lévő oxo-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk, vagy

a 3-helyzetű hidroxil-csoportot egy 5–13 szénatomos alkánkarbonsav megfelelő származékával $-\text{O}-$ (5–13 szénatomos alkanoil)-csoporttá észte-rezzük, és/vagy

kívánt esetben egy kapott, aminocsoportot tartalmazó, (I'') általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1985. 01. 11.)

2. Eljárás új (I) általános képletű Δ^4 - és Δ^5 -androsztén-származékok, mely képletben

X jelentése $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_3$ vagy $-\text{S}-\text{S}-\text{R}_4$ csoport,

R₁ jelentése $=\text{O}$ vagy $\beta-\text{OH}$, $\alpha-\text{H}$ -nel,

R₂ jelentése $=\text{O}$ vagy $-\text{H}(\beta\text{R}_6)$,

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkanoil-csoport,

R₄ jelentése adott esetben 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy $-\text{NH}_2$ csoporttal és egy $\text{HO}-\text{C}(\text{O})$ -csoporttal, vagy egy $-\text{CO}-\text{OH}$ csoporttal helyettesített 1–12 szénatomos alkilcsoport,

R₆ jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}-$ (5–13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok között egy szén-szén kötést jelöl a 3-oxo-vegyületek esetében, egyébként szén-

szén kötést jelent az 5- és 6-helyzetű szénatom között, előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I') általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

R_1 jelentése $=O$ vagy $\beta-OH$, $\alpha-H$ -nel,

R_2 jelentése $=O$ vagy $H(\beta R_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-csoport,

R_6 jelentése $-OH$ vagy $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a 3-oxo-vegyületek esetében a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöl,

aa) egy, adott esetben a 3-és/vagy 17-helyzetben védett (II) általános képletű vegyületet, amely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy szulfonsavhalogeniddel reagáltatunk, majd a kapott metil-szulfonátot egy (1-4 szénatomos alkil)-SLi-lel reagáltatjuk, vagy

ab) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (III) általános képletű merkaptó-vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy 1-4 szénatomos reakcióképes alkánkarbonsav-származékkal reagáltatunk,

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'') általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

R_1 jelentése $=O$ vagy $\beta-OH$, $\alpha-H$ -nel,

R_2 jelentése $=O$ vagy $-OH$,

R_4 jelentése 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy aminocsoporttal és egy karboxil-csoporttal, vagy egy karboxil-csoporttal adott esetben helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport, és a szaggatott vonal jelentése 3-oxo-vegyületek esetén a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, míg a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöli,

ba) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, R jelentése hidrogénatom, egy (1-12 szénatomos alkil-tio)-di-(1-14 szénatomos alkil)-szulfónium-sóval, előnyösen szulfónium-tetrafluoro-boráttal reagáltatunk, vagy

bd) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy S-(1-12 szénatomos alkil)-(1-12 szénatomos alkántioszulfonáttal reagáltatunk, és adott esetben az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület 3- és/vagy 17-helyzetében lévő hidroxil- és/vagy oxo-csoportokon jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk, és/vagy

kívánt esetben a 3-helyzetű hidroxil-csoportot oxo-csoporttá oxidáljuk, vagy

a 17-helyzetben lévő oxo-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk, vagy

a 3-helyzetű hidroxil-csoportot egy 5-13 szénatomos alkánkarbonsav megfelelő származékával $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoporttá észte-
rezzük. (Elsőbbsége: 1984. 01. 14.)

3 Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű Δ^4 - és Δ^5 -androsztén-származékok és savaddíciós sóik előállítására, melyek képletében

X jelentése $-CH_2-S-R_3$ vagy $-S-S-R_4$ -csoport

R_1 jelentése $=O$,

R_2 jelentése $=O$ vagy $-H(\beta R_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-csoport,

R_4 jelentése adott esetben 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy $-NH_2$ csoporttal és egy $HOC(O)$ -csoporttal, vagy egy $-CO-OH$ csoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport,

R_6 jelentése $-OH$ vagy $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoport, és a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok között egy szén-szén kötést jelöl a 3-oxo-vegyületek esetében, egyébként szén-szén kötést jelent az 5- és 6-helyzetű szénatom között, előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I') általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

R_1 jelentése $=O$,

R_2 jelentése $=O$ vagy $H(\beta R_6)$,

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-csoport,

R_6 jelentése $-OH$ vagy $-O-$ (5-13 szénatomos alkanoil)-csoport,

és a 3-oxo-vegyületek esetében a szaggatott vonal a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöl,

aa) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (II) általános képletű vegyületet, mely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy szulfonsavhalogeniddel reagáltatunk, majd a kapott metil-szulfonátot egy (1-4 szénatomos alkil)-SLi-vel reagáltatjuk, vagy

ab) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (III) általános képletű merkaptó-vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy 1-4 szénatomos reakcióképes alkánkarbonsav-származékkal reagáltatunk,

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I'') általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

R_1 jelentése $=O$,

R_2 jelentése $=O$ vagy $-OH$,

R_4 jelentése 1 vagy 2 hidroxil-csoporttal, vagy egy aminocsoporttal és egy karboxil-csoporttal, vagy egy karboxil-csoporttal adott esetben helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoport,

és a szaggatott vonal jelentése a 3-oxo-vegyületek esetén a 4- és 5-helyzetű szénatomok közötti kötést, míg a többi esetben az 5- és 6-helyzetű szénatomok közötti kötést jelöli,

ba) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptó-szteroidot, mely képletben R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, R jelentése hidrogénatom, egy (1-12 szénatomos alkil-tio)-di-(1-14 szénatomos alkil)-szulfónium-sóval, előnyösen szulfónium-tetrafluoro-boráttal reagáltatunk, vagy

bb) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű alkoxi-karbonil-ditioszteoridot, mely képletben R jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-tio-csoport, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy, adott esetben egy vagy két hidroxil-csoporttal, vagy egy amino- és egy karboxi-csoporttal, vagy egy karboxi-csoporttal helyettesített (1–12 szénatomos alkántiollal reagáltatunk, vagy

bc) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű merkaptoszteroidot, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, és egy 1–12 szénatomos alkántiolt úgy reagáltatunk egymással, hogy először az 1–12 szénatomos alkántiolt (metoxi-karbonil)-szulfenil-kloriddal vagy [(2–6 szénatomos alkil)OC(O)N]₂-vel aktiváljuk, majd az aktivált vegyületet reagáltatjuk a merkaptoszteroiddal, vagy

bd) egy, adott esetben a 3- és/vagy 17-helyzetben védett (IV) általános képletű vegyületet, mely képletben R jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és a szaggatott vonal jelentése a fentiekben megadott, egy S-(1–12 szénatomos alkil)-(1–12 szénatomos) alkán-tioszulfonáttal reagáltatunk, és

adott esetben az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület 3- és/vagy 17-helyzetben lévő hidroxil-

és/vagy oxo-csoportokon jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk, és/vagy

kívánt esetben a 3-helyzetű hidroxil-csoportot oxo-csoporttá oxidáljuk, vagy

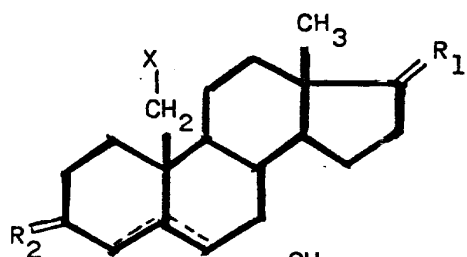
5 a 3-helyzetű hidroxil-csoportot egy 5–13 szénatomos alkánkarbonsav megfelelő származékával —O—(5–13 szénatomos alkanoil)-csoporttá észte-rezzük és/vagy

10 kívánt esetben aminocsoportot tartalmazó (I'') általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1985. 01. 11.)

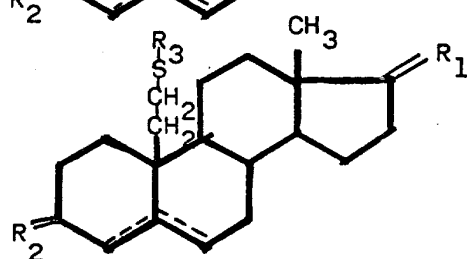
4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerint elő-
15 állított (I) általános képletű vegyületet, mely képletben X , R_1 , R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját gyógyászatilag alkalmas egy vagy több hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekever-
20 jük, és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 01. 11.)

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 2. igénypont szerint elő-
25 állított (I) általános képletű vegyületet, mely képletben X , R_1 , R_2 jelentése a 2. igénypontban megadott, gyógyászatilag alkalmas egy vagy több hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeve-rünk, és gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1984. 01. 14.)

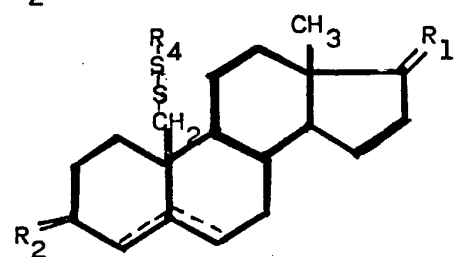
1 oldal rajz



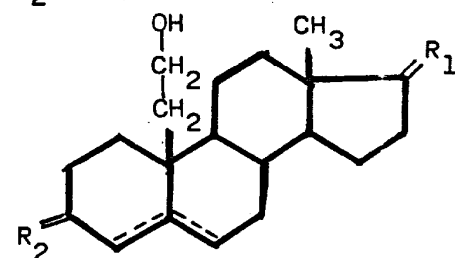
(I)



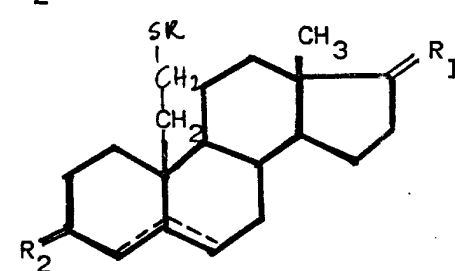
(I')



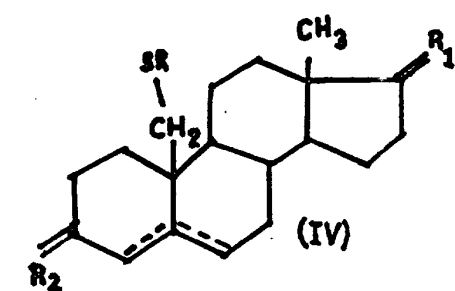
(I'')



(II)



(III)



(IV)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himmer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878399/09)
88-2314 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató