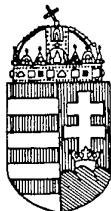


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 021 B

(21) A bejelentés száma: 4130/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 07. 03.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 22 770 1988. 07. 01. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE 89/00443
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/00174

(51) Int. Cl.⁵

C 07 J 5/00

C 07 J 9/00

C 07 J 17/00

C 07 J 33/00

C 07 J 41/00

C 07 J 43/00

A 61 K 31/56

(40) A közzététel napja: 1991. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltalálók:

dr. Scholz, Stefan, Berlin (DE)
dr. Ottow, Eckhard, Berlin (DE)
dr. Neef, Günter, Berlin (DE)
dr. Elger, Walter, Berlin (DE)
dr. Beier, Sybille, Berlin (DE)
dr. Chwalisz, Krzysztof, Berlin (DE)

(73) Szabadalmas:

Schering Ag. Berlin und Bergkamen,
Berlin (DE)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Eljárás 13-alkil-11béta-fenil-gonán-származékok és azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

R² egy α - vagy β -állású metilcsoport, vagy β -állású etilcsoport,

R¹ 2–6 szénatomos alkenil-, tienil-, piridil-, furil-, ti-
azolil- vagy pirimidilcsoport,

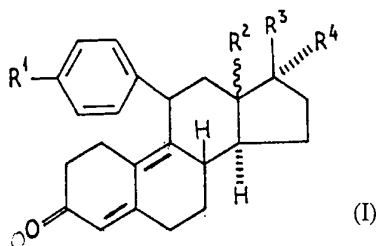
R³ hidroxilcsoport, és

R⁴ 2–6 szénatomos alkinil-, hidroxi-(2–6 szénato-

mos)-alkenil-, hidroxi-(1–6 szénatomos)-alkil-
vagy hidroxi-(2–6 szénatomos)-alkinilcsoport, és
ha R² α -állású,

R¹ ezenkívül 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy ciano-
csoport is lehet, és R³ és R⁴ egyike hidroxicssoport,
és a másiké hidroxi-(1–6 szénatomos)-alkilcso-
port.

A (III) képletű vegyületek gesztagén receptor affi-
nitással rendelkeznek.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

R^2 egy α - vagy β -állású metilcsoport, vagy β -állású etilcsoport,

R^1 2–6 szénatomos alkenil-, tienil-, piridil-, furil-, tiazolil- vagy pirimidilcsoport,

R^3 hidroxics csoport, és

R^4 2–6 szénatomos alkinil-, hidroxi-(2–6 szénatomos)-alkenil-, hidroxi-(1–6 szénatomos)-alkil- vagy hidroxi-(2–6 szénatomos)-alkinilcsoport,

és ha R^2 α -állású,

R^1 ezenkívül 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy cianocsoport is lehet, és R^3 és R^4 egyike hidroxics csoport, és a másiké hidroxi-(1–6 szénatomos)-alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek erős gesztágén receptor affinitást mutatnak anélkül, hogy maguk gesztágén aktivitást fejtenének ki. Ezek a vegyületek a progeszteron kompetitív antagonistái (antigesztágének). Mivel a terhesség fenntartásához szükséges progeszteront kiszorítják a receptorról, alkalmasak abortusz kiváltására és a szülés megindítására.

Az említett indikációs területeken kívül a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a méhnyálkahártyagyulladás, méntsrúciós zavarok és a hormonoktól függő daganatok – amilyen pl. az emlőrák és az agyhártyadaganat – kezelésére is.

A találmány szerinti vegyületek antigesztágén hatásának jellemzésére meghatározzuk az abortív hatékonyságot. A kísérleteket kb. 200 g tömegű nőtény patkányokkal végezzük. A párosodás megtörténte után a vemhesség bekövetkezéséről oly módon bizonyosodunk meg, hogy spermiumokat mutattunk ki hüvelyváladékban. A spermiumok kimutatásának napját tekintjük a vemhesség első napjának (1. nap post coitum = p.c.).

Az állatokat a vizsgálandó vegyülettel, illetőleg az oldószerrel az 5–7. napon (p.c.) kezeltük.

A p.c. 9. napon az állatokat leöljük és a méheket megvizsgáljuk abból a szempontból, hogy tartalmaznak-e implantátumokat és reszorpciós helyeket.

Az implantátumok hiányát abortuszként értékeljük.

Antigesztágénekként a következő vegyületeket vizsgáljuk meg:

A: 17alfa-(3-hidroxi-prop-1-(Z)-enil)-17beta-hidroxi-11beta-/4-vinil-fenil/-4,9-ösztadien-3-on

B: 17alfa-(prop-1-inil)-17beta-hidroxi-11beta-(4-vinil-fenil)-4,9-ösztadien-3-on

C: 17beta-(3-hidroxi-propil)-17alfa-hidroxi-13alfa-metil-11beta-(4-izopropenil-fenil)-4,9-gonadien-3-on

D: 11beta-(4-etil-fenil)-17beta-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-4,9-gonadien-3-on

E: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-vinil-fenil)-4,9-gonadien-3-on

F: 17-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on

G: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

H: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-

11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

I: 17-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-(7)-1-enil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on

K: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

L: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

M: 17-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-prop-(Z)-enil)-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on

10 N: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(ciano-fenil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

O: 17-hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(5-pirimidil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on

15 P: 17-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on

Q: 11beta-(4-(dimetil-amino)-fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(propin-1-il)-4,9(10)-ösztadien-3-on = RU 486, EP-A 0057 115).

20 A vizsgálandó anyagokat benzil-benzoát/ricinusolaj keverékben (arány 1:4) oldjuk. A kezelést szubkután (s.c.) alkalmazással végezzük.

Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

25 A találmány szerinti A–P vegyület és a Q összehasonlítási vegyület abortív hatása patkányokban, a vemhesség korai szakaszában. Kezelés a p. c. 5–7. napon, autopszia a p.c. 9. napon.

Vegyület	Dózis mg/állat/nap s.c.	Abortusz-arány abortuszok száma/összes állat száma
A	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	2/4
B	3,0	4/4
	1,0	3/4
	0,3	0/4
C	3,0	4/4
	1,0	0/4
D	3,0	3/4
	1,0	0/4
E	3,0	3/4
	1,0	0/4
F	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0,4
G	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
H	3,0	4/4
	1,0	3/4
	0,3	0/4
I	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0,4

Vegyület	Dózis mg/állat/nap s.c.	Abortusz-arány abortuszok száma/összes állat száma
K	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
L	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
M	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	4,4
N	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
O	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
P	3,0	4/4
Oldószer mint kontroll: 0,2 ml 1 : 4 benzil-benzo- át/ricinusolaj elegy		0/4

Ha R^1 jelentése a 13alfa-metil-sorozatban 3-piridil-csoport (G) vagy 3-furil-csoport (K) vagy a 13beta-metil-sorozatban furil-csoport (M), a találmány szerinti vegyületek igen intenzív hatást mutatnak. Különösen a 13beta-metil-sorozatban a 3-furil-csoportot kell kiemelnünk. A vizsgált M vegyület még 0,1 mg/állat/nap dózisban is teljesen hatásos, míg a Q vonatkoztatási anyagnak tekintett Q vegyület már 0,3 mg/állat/nap dózisban teljesen hatástalan.

Az antiglukokortikoid hatás jellemzésére meghatároztuk a találmány szerinti vegyületek tirozin-amino-transzferázra kifejtett hatását. A vizsgálati rendszer a tirozin-amino-transzferáz (TAT), egy, a májban előforduló enzim RHC (patkány hepatóma sejt) tenyészetekben megfigyelhető aktivitásának mérésén alapul. Az enzim a tirozin-anyagcsere első lépését katalizálja és mind a májban, mind a hepatómasejtekben glukokortikoidokkal indukálható. Az aktivitás a nyers kivonatokban egyszerűen mérhető (Granner és Tomkins, Meth. Enzymol. 15, p. 633, 1970). Az enzim a tirozin aminocsoportját a 2-oxoglutarásvra viszi át. Ennek következtében glutaminsav és p-hidroxi-fenil-piruvát képződik.

Lúgos oldatban a p-hidroxi-fenil-piruvátból a stabilabb p-hidroxi-benzaldehid képződik, és 331 nm-en mérjük ennek az abszorpcióját. A TAT-aktivitás RHC tenyészetekben kortizol alkalmazása esetén dózistól függő indukciót mutat (az aktivitás-maximum 10^{-6} M-nál figyelhető meg). Hasonló a helyzet a dexametazon esetében (aktivitás-maximum 10^{-7} M-nál). Az aktivitás fokozásának mértéke az alapérték 4-6-szorosának felel meg.

Egy kortikoiddal és egy antiglukokortikoiddal végzett egyidejű kezelés a TAT-aktivitás csökkenésére vezet.

A találmány szerinti A és E vegyület ebben a vizsgálati rendszerben a standard vegyületnek tekintett 11beta-(4-dimetil-amino-fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(prop-1-inil)-4,9-ösztadien-3-on (Q, RU 486; 7th Int. Congress of Endocrinol., 1-7. 07. 1984., Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton) aktivitásának kb. 1%-át, az F és G vegyület kb. 2%-át, a D vegyület kb. 5%-át és a 8. vegyület kb. 100%-át mutatja.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyszerkészítmények alakjában alkalmazhatók. A készítmények előállítására a galenikumok készítése területén ismert módszerek szerint történhet: közömbös, szerves vagy szervetlen vivőanyagokkal való összekeveréssel, amelyek az enterális, percután vagy parenterális alkalmazás szempontjából megfelelők.

A találmány szerinti vegyületek bevitt mennyisége a megadott indikációs területen napi 1 és 1000 mg között helyezkedik el.

Az (I) általános képletű 13-alkil-11beta-fenil-gononok, amelyekben a 4. helyzetű 11beta-fenil-csoport a találmány szerinti helyettesítőket hordozza, a 11. igénypont szerinti eljárással állíthatók elő.

Ennek során egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben

K egy ketál, tioketál, oxim vagy metil-oxim alakban blokkolt ketocsoport,

R^1 és R^2 jelentése az előbbieken megadott és

R^3 és R^4 jelentése R^3 -éval, illetőleg R^4 -éval azonos, mimellett az R^3 -ban adott esetben jelenlevő hidroxilcsoportok és az R^4 -ben adott esetben előforduló hidroxil-csoportok védettek, egy dehidratálószerrel – amely a védett funkció(k) felszabadítására is alkalmas – reagáltatunk víz kilépése és a 4(5)-kettős kötés kialakulása közben.

A savas kezelést ismert módon végezzük, mégpedig úgy, hogy a (II) általános képletű vegyületet, amely legalább 2 védőcsoportot tartalmaz, vízzel elegyedő oldószerben – amilyen a metanol, etanol vagy az acetone – oldjuk és az oldatot katalitikus mennyiségű ásványi savval vagy szulfonsavval (így sósavval, kénsavval, foszforsavval, perklórsavval vagy p-toluol-szulfonsavval) vagy egy szerves savval – amilyen az ecetsav – víz kilépéséig és a védőcsoportok lehasadásáig reagáltatjuk. Az átalakítás, amely 0–100 °C között meg végbe, savas ioncserélő alkalmazásával is végrehajtható. A reakció lefolyását analitikai módszerekkel, pl. a levett minták vékonyréteg-kromatográfiás elemzésével követhetjük.

A (II) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállításához különböző lehetőségek állnak rendelkezésre.

Az egyik eljárás szerint egy (III) általános képletű vegyületből indulunk ki és ezt a C_{17} -oldallánc lebontására irányuló valamelyik ismert eljárás szerint – az R^3 és R^4 helyettesítőnek a C_{17} -ketonra történő nuklofil addíciója és az ezt követő reakciók során (Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1–12) – (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

A 13alfa-metil-, illetőleg a 13alfa-etil-sorozat (R^2 állandóan alfa-állású) kialakítása úgy történik, hogy (mint ezt pl. a 0259248 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírják) a (III) általános képletű köztitermékeket (tetrahidron Letters 26, p. 2069, 1985, mimellett R^2 beta-helyzetű) UV-fénnyel besugározzuk.

Míg a 13beta-alkil-sorban a 17-ketonra történő nukleofil addíció csak olyan adduktumokat eredményez, amelyekben a hidroxycsoport az öttagú gyűrűhöz viszonyítva beta-, és a belépő csoport alfa-helyzetű, a megfelelő 13-epi-17-ketonra történő addíció általában mindkét lehetséges, a C_{17} vonatkozásban izomer alak képződését eredményezi. Ezek azonban kromatografálással vagy frakcionált kristályosodással könnyen szétválaszthatók. Sok esetben mindkét izomer farmakológiai szempontból hatásos, bár a hatás intenzitása szempontjából különbségek mutakozhatnak.

Egy $HC= CX$ vegyület nukleofil addíciója, amelyben X jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom, egy $MC= CX$ általános képletű vegyület segítségével végezhető, ahol

X jelentése az előbbi és

M jelentése alkálifém.

A szerves fémvegyület in situ is képezhető, majd reagáltatható a 17-ketonnal. Így pl. a 17-keton megfelelő oldószerben reagáltatható acetilénnel és egy alkálifém-mel, különösen nátriummal, káliummal vagy lítiummal, egy alkohol vagy ammónia jelenlétében.

Az alkálifém pl. metil- vagy butil-lítium alakjában is alkalmazható a reakcióban. Oldószerként különösen megfelelők a dialkil-éterek, a tetrahidrofuran, dioxán, benzol és a toluol.

A 17-klór-etinil-származék előállítására a szerves klór-etinil-fémvegyületet in situ képezzük 1,1-diklór-etilénből és egy éteres alkálifém- (pl. metil- vagy butil-lítium-) oldatból, majd a kapott terméket oldószerben – pl. tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben – reagáltatjuk a 17-ketonnal.

A 17-etinil-17-hidroxiszármazékok alkoholos oldatban higany katalizátor jelenlétében a 17-acetil-17-hidroxiszármazékokká hidrolizálhatók (Chem. Ber. 111, p. 3086–3093, 1978).

A 3-hidroxipropin-, propen-, ill. propán 17-helyzetbe való bevitele úgy történik, hogy a 17-ketont a propargil-alkohol fém-származékaival (pl. 1-lítium-3-tetrahidropiran-2'-il-oxi-propin-1-gyé) 17-(3-hidroxil-propinil)-17-hidroxiszármazékká alakítjuk át, majd ezeket 17-(3-hidroxipropil- ill. 3-hidroxipropenil)-17-hidroxivegyületekké hidrogénezzük.

A hidrogénezést olyan körülmények között kell végeznünk, amelyek kizárólag a C-C-hármaskötés megszüntetését teszik lehetővé, anélkül, hogy az adott esetben jelen levő tetraszubstituált 9(10) kettős kötés telítődne. Ezt pl. oly módon érhetjük el, hogy a hidrogénezést szobahőmérsékleten végezzük, normál nyomáson, oldószerben (pl. metanolban, etanolban, propanolban, tetrahidrofuranban – THF – vagy ecetsavban), nemesfém katalizátorok, pl. platina vagy palládium hozzáadása mellett.

A homológ hidroxialkin-, hidroxialkén- és hidr-

oxi-alkán-csoportok bevitele a megfelelő módon, a propargil-alkohol homológjainak alkalmazása mellett történik.

Azt a vegyületet, amely a hidroxipropenil-csoportban Z konfigurációjú kettős kötést tartalmaz, úgy állítjuk elő, hogy az acetilényszerű hármaskötést dezaktivált nemesfém katalizátorral végezzük (J. Fried, J. A. Edwards: Organic Reaction in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Co., 1972, p. 134 és H. O. House: Modern Synthetic Reactions, 1972, p. 19). Dezaktivált nemesfém katalizátorként pl. a következők vehetők figyelembe:

- 10% palládium bárium-szulfáton, egy amin jelenlétében vagy
- 5% palládium kalcium-karbonáton, ólom(II)acetát hozzáadása mellett.

A hidrogénezést egy egyenértéknyi hidrogén felvétele után megszakítjuk.

A hidroxipropenil-csoportban E konfigurációjú kettős kötést tartalmazó vegyület az acetilén hármaskötés ismert módon végzett redukciójával állítható elő. Az irodalom egy sor módszert ismertet alkinek transzolefinekké való átalakítására. Ilyenek pl. a következők redukciók:

- nátriummal folyékony ammóniában (J. Am. Chem. Soc. 63, p. 216, 1941),
- nátrium-amiddal folyékony ammóniában (J. Chem. Soc. p. 3558, 1955),
- lítiummal egy kismolekulájú aminban (J. Am. Chem. Soc. 77, p. 3378, 1955),
- boránokkal (J. Am. Chem. Soc. 93, p. 3395, 1971 és 94, p. 6560, 1971),
- diizobutil-alumínium-hidriddel és metil-lítiummal (J. Am. Chem. Soc. 89, p. 5085, 1967) és
- különösen lítium-alumínium-hidrid és alkoholát alkalmazásával (J. Am. Chem. Soc. 89, p. 4245, 1967).

További lehetőség a hármaskötés króm(II)sulfáttal víz vagy dimetil-formamid jelenlétében gyengén savas közegben végzett redukciója (J. Am. Chem. Soc. 86, p. 4358, 1964), valamint általában az átmeneti fémek vegyületeivel végzett redukció, amelynek során az oxidációs fokozat változik.

A 17-ciano-metil-lánc felépítése ismert módon történik a 17-ketonból kiindulva, pl. a 17-spiro-epoxidon keresztül, a spiro-epoxid HCN-nel történő elbontásával (Z. Chem. 18. p. 259–260, 1978).

A 17-hidroxiacetil-oldallánc bevitele is ismert módon végezhető, pl. a J. Org. Chem. 47, p. 2993–2995, 1982 helyén leírt módszer szerint.

A 17-helyzetű szabad hidroxycsoportok ismert módon éterezhetők vagy észterezhetők.

A (IV) általános képletű vegyületeket ezután egy aril-Grignard vegyülettel, amely a 4-helyzetben már a keresett R^1 helyettesítőt tartalmazza, végzett Grignard-addícióval egy (II) általános képletű vegyületté alakítjuk át, amelyet a már ismertetett módon tovább feldolgozunk.

A találmány szerinti eljárással azonban az is lehetséges, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy

(IV') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben

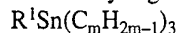
W jelentése $-MgX$ és X jelentése Br vagy I, vagy előnyösen Li (S. H. Lee et al., Tetrahedron Letters 25, p. 1751, 1984) és

m értéke 1, 2, 3 vagy 4, előnyösen 1 vagy 4,

(V) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol K , R^2 , $R^{3'}$ és R^4 jelentése a már megadott (K. Torssell et al., Liebig's Ann. Chem. p. 231–240, 1973).

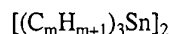
Egy ilyen vegyületből Pd(O)-val katalizált reakcióban egy R^1Br általános képletű vegyület jelenlétében, amelyben R^1 jelentése azonos a végtermékben szereplő R^1 csoport jelentésével, a (II) általános képletű vegyület állítható elő.

Ha olyan (II) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amelyben az R^2 helyettesítő kizárólag alfa-helyzetű lehet, úgy is eljárhatunk, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 alfa-helyzetű, egy (IV'') általános képletű Grignard-adduktummal reagáltatunk és a kapott (VI) általános képletű vegyületet, amelyben K , R^2 , $R^{3'}$ és R^4 jelentése az előbbieken megadott, az R^1 helyettesítőnek a 11beta-konfigurációjú fenilcsoport 4-helyzetébe való bevitele érdekében katalitikus mennyiségű PdO jelenlétében egy



általános képletű szerves ón-vegyülettel reagáltatjuk (J. K. Stille, Angew. Chem. 98, p. 504–519, 1986) a megfelelő (II) általános képletű vegyület keletkezése közben.

A vázolt eljárás keretében még az is lehetséges, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet először palládiumoxid katalizátor alkalmazásával egy



általános képletű hexaalkil-disztannáttal reagáltassunk, amelyben

m értéke 1, 2, 3 vagy 4, előnyösen 1 vagy 4

egy (V) általános képletű vegyület keletkezése közben és ezt a már megadott módon (II) általános képletű vegyületté alakítsuk (Y. Yamamoto et al., Communications, p. 564–565, 1986; T. J. Bailey, Tet. Let. 27, p. 4407–4410, 1986).

Valamennyi, az előbbieken leírt eljárás közös jellemzője az, hogy a (III) általános képletű C_{17} -keto-vegyületbe először, nukleofil addícióval az R^3 -ill. R^4 -helyettesítő prekursorait, $R^{3'}$ -t és R^4 -t vagy magukat ezeket a helyettesítőket visszük be, (IV) általános képletű vegyületek keletkezése mellett és csak ezután visszük be a 11beta-fenil-csoportot, amely 4-helyzetben a megfelelő helyettesítőt tartalmazza.

Ezzel szemben az (I) általános képletű vegyületek találmány szerinti szintézise kiindulhat egy (VII) általános képletű 13beta-alkil-5,10-epoxidból is, amelyben K és R^2 jelentése az előbbieken megadott.

Ennek során először a 4-helyzetben egy labilis ón-iralkil-csoportot (ahol az alkil-csoport 1–4, előnyösen 1 vagy 4 szénatomos) tartalmazó fenil-csoportot visszük be, egy megfelelő 4-(trialkil-sztannil)-aril-Grignard vegyület addíciójával vagy egy 4-(trialkil-sztannil)-aril-lítium származékkal történő alkilezéssel, egy (VIII) általános képletű vegyület keletkezése mellett.

Egy (VIII) általános képletű vegyületből egy átme-

neti fém oxidjává, előnyösen PdO-val – katalizált kapcsolási reakcióban R^1 -Y-nal, ahol

Y jelentése klór- vagy brómatom

egy (IX) általános képletű vegyülethez jutunk, majd a 17beta-OH csoport oxidációjával és adott esetben az ezt követő UV-besugárzással (amelynek során a 13beta-alkil-csoport 13alfa-alkil-csoporttá alakul át) egy (X) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a helyettesítők jelentése a már megadott és R^2 mind alfa-, mind beta-helyzetű lehet.

Ebbe a vegyületbe a már leírt módon, nukleofil addícióval bevisszük az R^3 és R^4 helyettesítőket és az esetleges vődőcsoportokat savas kezeléssel eltávolítjuk. Ennek eredményeként az (I) általános képletű, találmány szerinti vegyület szabadul fel.

Az előbbieken leírt reakciólépések egymásutánja – amely szerint egy (VIII) általános képletű vegyületből indulunk ki és a reakciót (IX) és (X) általános képletű vegyületeken át folytatjuk – ugyanabból a (VIII) általános képletű vegyületből való kiindulás esetén fel is cserélhető. Ez esetben először a 17beta-OH csoportot a megfelelő 17-keto-csoporttá oxidáljuk, majd adott esetben UV fénnel besugározzuk a kapott vegyületet és a terméket egy R^1 -Y általános képletű vegyülettel (amelyben Y jelentése bróm- vagy jódatom) kapcsoljuk, katalizátorként egy átmeneti fém, előnyösen a Pd oxidját alkalmazva. Így az előbbieken már leírt (X) általános képletű köztitermékhez jutunk, amelyet az ugyancsak az előbbieken leírtak szerint (I) általános képletű vegyületté alakítunk át.

Ennek során köztiterméként egy (XI) általános képletű vegyületet állítunk elő (1. a reakcióvázlatot).

Egy (XI) általános képletű vegyület esetében eljárhatunk úgy is, hogy először a C_{17} atomra irányuló nukleofil addíciót végzünk az R^3 és R^4 csoport, illetőleg ezek prekursorai ($R^{3'}$ és R^4) kialakítására, (V) általános képletű vegyületek képződése mellett, amelyeket a már megadott módon feldolgozunk.

A (VIII)–(XI) általános képletű vegyületek, a (III)–(VI) általános képletű vegyületekhez hasonlóan mint olyanok különíthetők el és a találmány tárgyához tartoznak.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

Általános előírat (I) általános képletű vegyületek előállítására (II) általános képletű vegyületekből, savas elbontással

(2. táblázat)

Oldatot készítünk x gramm (II) általános képletű vegyületből y ml 70%-os ecetsavban és ezt z percen át $t^\circ C$ -on kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, vizes ammónium-hidroxid oldat hozzáadásával semlegesítjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Szilikagél-kromatográfiával, etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával a nyertermékből a gramm (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Általános előírat (II) általános képletű vegyületek előállítására

A) Grignard-addícióval

(3. táblázat)

10,8 mmól magnézium-forgácsot védőgáz alatt 5 ml absz. tetrahidrofuranba mérünk be és hozzáadunk 0,8 mmól dibrom-etánt. A reakció befejeződése után lassan az oldathoz csepegtetünk 10 mmól halogénezett aromás vegyületet 11 ml absz. tetrahidrofuranban oldva. Teljes átalakulás után a Grignard-oldatot 0 °C-ra hűtjük és hozzáadunk 0,29 mg réz(II)kloridot. Ezután hozzácsepegtetjük 12 mmól epoxid (EP) 7,5 ml absz. tetrahidrofuranral elkészített oldatát. A reakcióelegyet egy éjszaka folyamán lassan szobahőmérsékletre melegítjük, majd telített ammónium-klorid oldatra öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített nátrium-klorid oldatra öntjük és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Vákuumban való bepárlás után a maradékot alumínium-oxidon (Merck, III. fokozat, semleges) kromatografáljuk, etil-acetát/hexán eleggyel. A keresett Y adduktumból y mmól mennyiséget különítünk el, fehér hab alakjában.

B) (V) általános képletű szteroid-sztannátok és aril-bromidok kapcsolásával

(4. táblázat)

60 ml absz. dioxánba védőgáz alatt bemérünk 2,27 mmól sztannil-szteroidot, majd 27,1 mmól aril-bromidot és 0,228 mmól bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)kloridot és az elegyet 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet Celite-en szűrjük, etil-acetáttal mossuk és azonos térfogatú 10%-os ammónia-oldattal hígítjuk. 30 perces kevertetés után a szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után a maradékot alumínium-oxidon (Merck, III. fokozat, semleges) kromatografáljuk, etil-acetát/hexán eleggyel. A keresett (II) általános képletű vegyületből a grammot kapunk.

C) (VI) általános képletű bróm-szteroidok hetero-aril-sztannátokkal való kapcsolásával (a következő helyen ismertetett eljárással analóg módon: *Organometal. Chem.* 246, p. 163, 1983)

(5. táblázat)

50 ml absz. dioxánba védőgáz alatt bemérünk 2,23 mmól bróm-szteroidot. Ezután 22,3 mmól aril-sztannátot és 2,28 mmól bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)kloridot adagolunk és az elegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az a) pont szerint végzett feldolgozás után a keresett (II) általános képletű vegyületből b grammnyi mennyiséget kapunk (5. táblázat).

1. példa

(17-Prop-1-inil)-17beta-hidroxi-11beta-(4-vinil-fenil)-4,9-ösztradien-3-on

(2. táblázat)

a) A Grignard-addíció kiindulási anyagának előállítása 17-(prop-1-inil)-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17beta-ol

1,3 liter absz. tetrahidrofuran 0 °C-on propin bevezetésével telítünk. Ezután az oldatot -10 °C-ra lehűtjük és lassan hozzáadunk 166 ml hexános 1,6M n-butil-liti-

um oldatot. 15 percen át 0 °C-on való további kevertetés után lassan hozzácsepegtetünk egy olyan oldatot, amely 9,9 g 5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17-ont tartalmaz 250 ml absz. tetrahidrofuranban. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet további 30 percen át 0 °C-on kevertetjük, majd jeges vízre öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Nátrium-szulfát fölött való szárítás és vákuumban végzett bepárlás után a kapott maradékot alumínium-oxidon kromatografáljuk (Merck, III. fokozat, semleges). Eluálószerként etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 10,2 g 17-(prop-1-inil)-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17beta-ol-t kapunk fehér hab alakjában.

IR (KBr): 2245 cm⁻¹ (szén-szén hármaskötés)

b) 17-(prop-1-inil)-11beta-(4-vinil-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9-ösztrén-5alfa,17beta-diol (3. táblázat)

2. példa

17-(3-Hidroxi-prop-1-(Z)-enil)-17beta-hidroxi-11beta-(4-vinil-fenil)-4,9-ösztradien-3-on

a) A Grignard-addíció kiindulási anyagának előállítása 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-1-(Z)-enil)-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17beta-ol

20 g 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-1-inil)-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17beta-ol-t 400 ml etanolban oldunk és hozzáadunk 40 ml piridint és 4 g palládium/bárium-szulfátot (10%-os). Ezután az elegyet hidrogén bevezetésével normál nyomáson hidrogénezzük. Egyenértéknyi mennyiségű hidrogén felvétele után katalizátort Celite-en való szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot alumínium-oxidon (Merck, III. fokozat, semleges) etil-acetát/hexán eleggyel kromatografáljuk. Fehér bab alakjában 16,8 g 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-1-(Z)-enil)-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-ösztren-17beta-ol-t kapunk.

b) 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-1-(Z)-enil)-11beta-(4-vinil-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9-ösztrén-5alfa,17beta-diol

3. példa

17-(3-Hidroxi-propil)-17alfa-hidroxi-13alfa-metil-11beta-(4-izopropenil-fenil)-4,9-gonadien-3-on

a) A Grignard-addíció szubsztátumainak előállítása 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-13alfa-metil-5alfa,10alfa,epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-gonen-17alfa-ol

5,1 g 17-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-1-inil)-13alfa-metil-5alfa,10alfa-epoxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9(11)-gonen-17alfa-ol-t 150 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz 2,55 g trisz-(trifenil-foszfín)-ródiom-(I)-kloridot adunk. Az elegyet ezután normál nyomáson 20 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet a továbbiakban bepároljuk és a maradékot alumínium-oxidon (Merck, III. fokozat, semleges) etil-

acetát/hexán-eleggyel kromatografáljuk. Fehér bab alakjában 4,9 g keresett vegyületet különítettünk el.

- b) 17-(3-(tetrahidropiran-1-il-oxi)-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-izopropenil-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol (3. táblázat)

4. példa

17-(3-Hidroxi-propil)-17alfa-hidroxi-13alfa-metil-11beta-(4-etil-fenil)-4,9-gonadien-3-on

- a) A Grignard-reakció kiindulási anyagként a 3a) példában leírt szubsztátumot alkalmazzuk
b) 17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-etil-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol (3. táblázat)

5. példa

17-(3-Hidroxi-propil)-17alfa-hidroxi-13alfa-metil-11beta-(4-vinil-fenil)-4,9-gonadien-3-on

- a) Kiindulási anyagként a Grignard-reakcióhoz ugyancsak a 3a) példában leírt anyag szolgál.
b) 17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-vinil-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol (3. táblázat)

6. példa

(vö. a 8. példával)

17-Hidroxi-17-(3-hidroxi-(Z)-prop-1-enil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on (2. táblázat)

- a) A Grignard-reakcióhoz kiindulási anyagként – 1-klór-4-(3-tienil)-benzol (előállítás a Tetrahedron Letters 27, p. 4407, 1986 helyen leírttal analóg módon történik) alkalmazása mellett – a 2a) példa szerint előállított szubsztátum szolgál.
b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol (3. táblázat)

7. példa

17-Hidroxi-17-(3-hidroxi-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on (2. táblázat)

- a) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-(Z)-enil)-11beta-4-tri-n-butilsztannil-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol 30,6 g 1,4-bisz(tri-n-butil-ón-benzolt) – előállítása a Chem. Ber. 87, p. 1255, 1954 helyen leírtakkal analóg módon történik – védőgáz alatt 120 ml absz. tetrahidrofuranba mérünk be –78 °C-on és csepegtetve hozzáadunk 29 ml hexános 1,6M n-butil-lítium oldatot. Az elegyet 2 órán át –78 °C-on tovább kevertetjük és hozzáadunk 2,0 g réz(I)cianidot. 30 perc múlva csepegtetéssel hozzáadjuk 4,0 g a 2a) példa szerinti előállított vegyület 10 ml absz. tetrahidrofuranal elkészített oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 48 órán át kevertetjük, majd jeges vízre öntjük.

A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Nátrium-szulfát fölött való szárítás és vákuum-bepárlás után a kapott maradékot szilikagélén kromatografáljuk, etil-acetát/hexán/trietil-amin eleggyel. 3,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃+Py*d5), delta: 0,50 (s, 3H, 18H), 0,86 (s, 3H, acetát-Me), 0,88; 0,90; 0,92 (3t, 9H, Me), 1,05 (s, 3H, acetát-Me), 3,40–3,59 (m, 4H, acetát-CH₂-), 4,26 (d, J = 7 Hz, 1H, 11alfa-H), 4,75 (m, 1H, H-THP-éter), 5,25–5,82 (m, 2H, H-olefin, C₂₀ és C₂₁), 7,15; (AA'BB' rendszer, J = 9 Hz, 4H, Ar-H)

- 10 b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop(Z)-1-enil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol (4. táblázat)

8. példa

(1. a 6. példát)

- 20 17-Hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-(Z)-prop-1-enil)-11beta-(4-(4-tienil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on (2. táblázat)

- a) Az a) általános előírat szerinti kapcsoláshoz kiindulási vegyületként a 7a) példában leírt szubsztátum szolgál.
b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(4-tienil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol (4. táblázat)

- 30 A 8. példa szerinti vegyület azonos a 6. példa szerintivel.

9. példa

17-Hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-(Z)-prop-1-enil)-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on (2. táblázat)

- a) Az a) általános előírat szerint végzett kapcsoláshoz kiindulási anyagként a 7a) példában leírt szubsztátum szolgál.
b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol (4. táblázat)

10. példa

17-Hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-4,9-ösztadien-3-on (2. táblázat)

- a) Az a) általános előírat szerint végzett kapcsoláshoz kiindulási anyagként a 7a) példában leírt szubsztátum szolgál.
b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prop-(Z)-1-enil)-11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol (4. táblázat)

11. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on (2. táblázat)

- a) 11beta-(4-bróm-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
3,16 g magnézium-forgácsot védőgáz alatt bemérünk 15 ml absz. tetrahidrofuránba és hozzáadunk 0,1 ml dibrómetánt. A reakció lezajlása után lassan hozzácsepegtetjük 30,7 g 1,4-dibrómbenzol 500 ml absz. tetrahidrofuránnal elkészített oldatát. Teljes átalakulás után (30 perc 40 °C-on) a Grignard-oldatot 0 °C-ra hűtjük le és hozzáadunk 160 mg réz(I)kloridot. Ezután csepegtetve hozzáadjuk 5,6 g – a 3a) példában leírt – epoxid 110 ml absz. tetrahidrofuránnal elkészített oldatát. A reakcióelegyet az általános előiratban foglaltak szerint feldolgozzuk. Oszlopkromatográfiával 6,6 g előbbi vegyületet kapunk.
- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-11beta-(4-tri-n-butyl-sztannil-fenil)-9-gonén-5-alfa,17alfa-diol
6,27 g az a) pont szerint előállított vegyületet védőgáz alatt 180 ml absz. dioxánban oldunk, hozzáadunk 15 ml haxabutildiónt, 625 mg bisz-(trifenil-foszfín)-palládium(II)kloridot és 2,5 g tetrabutilammóniumkloridot és 2 órán át az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Celite-en való szűrés után az oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot alumínium-oxidon kromatografáljuk etil-acetát/hexán eleggyel. 4,81 g előbbi vegyületet kapunk.
- c) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-piridil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(4. táblázat)

12. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(4-ciano-fenil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

- a) Az a) előirat szerint végzett kapcsoláshoz kiindulási anyagként a 11b) példában leírt vegyület szolgál.
- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-11beta-(4-(4-ciano-fenil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(4. táblázat)

13. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(5-pirimidil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

- a) A kapcsoláshoz kiindulási anyagként – amely kapcsolást az a) általános előirat szerint végzünk – a 11b) példában leírt szubsztátum szolgál.
- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-11beta-(4-(5-pirimidil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(4. táblázat)

14. példa (1. a 17. példát)

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

- a) a b) általános előirat szerint végzett kapcsoláshoz kiindulási anyagként a 11a) példában leírt szubsztátum szolgál.

- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(5. táblázat)

15. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

- a) Kiindulási anyagként a b) általános előirat szerint végzett kapcsoláshoz a 11a) példában leírt szubsztátum szolgál.
- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-furil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(5. táblázat)

16. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

- a) A b) általános előirat szerint végzett kapcsoláshoz kiindulási anyagként a 11a) példában leírt szubsztátum szolgál.
- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-11beta-(4-(2-tiazolil)-fenil)-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol
(5. táblázat)

17. példa

17-Hidroxi-17beta-(3-hidroxi-propil)-13alfa-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-4,9-gonadien-3-on
(2. táblázat)

A 14. példa szerinti vegyület azonos a 17. példa szerinti vegyülettel.

- a) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-11beta-(4-tri-n-butyl-sztannil-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol
Az előbbi vegyületet 10 g 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-5alfa,10alfa-epoxi-öszt-9(11)-en-17beta-ol-ból állítjuk elő, a 7a) példában leírt módon.
- ¹H-NMR (CDCl₃+Py+d₅), delta: 0,38 (s, 3H, 18H), 0,87 (s, 3H, acetál-Me), 0,89; 0,91; 0,93 (3t, 9H, Me), 1,05 (s, 3H, acetál-Me), 3,42–3,67 (m, 5H, 17H és acetál-CH₂), 4,22 (d, J = 7 Hz, 1H, 11alfa-H), 4,40 (s, széles, 1H, OH), 7,17; 7,31 (AA'BB'-rendszer, J = 9 Hz, 4H, ArH)

- b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol
5,1 g, a 17a) példában leírt vegyületből az a) általános előirat szerint 2,8 g előbbi vegyületet kapunk.

- c) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-5alfa-hidroxi-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-en-17-on
2,8 g, a 17b) példában leírt vegyületből, 1,6 g alumínium-triizopropiláttól és 11,6 ml ciklohexanonból 60 ml absz. toluóllal szuszpenziót készítünk. 3 órán át vízleválasztóval végzett hevítés után a reakcióele-

gyet a szokásos módon feldolgozzuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 2,05 g előbbi vegyületet kapunk.

d) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-5alfa-hidroxi-13alfa-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-9-gonen-17-ont kapunk

2,05 g, a 17c) példában leírt vegyületet 600 ml absz. dioxánban 10 percen át szobahőmérsékleten nagynyomású higanygőzlámpa hatásának teszünk ki (Philips HPK 125). Kromatográfiás tisztítás után 840 mg előbbi vegyületet kapunk.

e) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-1-propinil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol

840 mg, a 17d) példában leírt vegyületet 20 ml absz. tetrahidrofuranban reagáltatunk 4,52 g 2-(propargil-oxi)-tetrahidropiran 80 ml absz. tetrahidrofuranal elkészített oldatával és 19 ml hexános 1,6M n-butil-lítium oldattal. Kromatográfiás tisztítás után 370 mg előbbi vegyületet kapunk.

f) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-metil-17-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-propil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-9-gonén-5alfa,17alfa-diol

370 mg, a 17e) példa szerint előállított vegyületből a 3a) példában leírtak szerint 310 mg előbbi vegyületet kapunk.

18. példa

3,3-(2,2-Dimetil-trimetilén-dioxi)-13alfa-etil-5alfa-hidroxi-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-9-gonen-17-on

2,9 g 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-5alfa-hidr-

oxi-18-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-en-17-onból (előállítás a 17. példában leírttal analóg módon történik) a 17d) példában leírtak szerint kromatográfiás tisztítás után 970 mg előbbi vegyületet kapunk.

5 ¹H-NMR (CDCl₃+Py³d₅), delta: 0,84 (s, 3H, acetál-Me), 0,88 (t, 3H, 18-Me), 1,02 (s, 3H, acetál-Me), 3,35-3,56 (m, 4H, acetál-CH₂), 3,80 (m, 1H, 11alfa-H), 4,42 (s, széles, 1H, OH), 7,13; 7,50 (AA'BB' rendszer, J=9 Hz, 4H, ArH), 7,38-7,45 (m, 3H, Arh)

10

19. példa

17beta-Hidroxi-18-metil-17-(1-propinil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-4,9-dien-3-on

(2. táblázat)

5 ¹H-NMR (CDCl₃), delta: 0,31 (t, J=7 Hz, 3H, 18Me), 1,91 (s, 3H, C≡C-Me), 4,45 (d, J=7 Hz, 1H, 11alfa-H), 5,78 (s, 1H, 4H), 7,21; 7,50 (AA'BB'-rendszer, J=9 Hz, 4H, ArH), 7,39-7,46 (m, 3H, ArH)

20 a) A propinilezéshez kiindulási anyagként a 18. példában is alkalmazott kiindulási anyag szolgál.

b) 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-18-metil-17-(1-propinil)-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-én-5alfa,17beta-diol

25 1,91 g 3,3-(2,2-dimetil-trimetilén-dioxi)-5alfa-hidroxi-18-metil-11beta-(4-(3-tienil)-fenil)-öszt-9-en-17-onból 40 ml absz. tetrahidrofuranban, 180 ml propinnal telített tetrahidrofuranos oldatból és 24 ml hexános 1,6M n-butil-lítium oldatból kromatográfiás tisztítás után 1,47 g előbbi vegyületet kapunk.

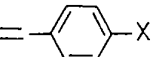
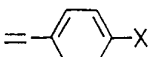
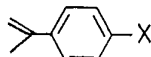
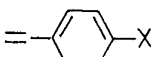
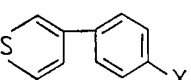
30

2. táblázat

Példa	Bemérés		Reakcióparaméterek		Kitermelés	[alfa] _D ²⁰
	x (g)	y (ml)	t °C	z, perc	a, g	
1	10	100	50	60	6,54	131(CHCl ₃ , c=0,53)
	1b) szteroid					1. példa szerinti szteroid
2	15	150	50	60	6,25	218 (CHCl ₃ , c=0,505)
	2b) szteroid					2. példa szerinti szteroid
3	5	50	50	180	1,73	380 (CHCl ₃ , c=0,515)
	3b) szteroid					3. példa szerinti szteroid
4	1,4	35	50	60	0,68	349 (CHCl ₃ , c=0,510)
	4a) szteroid					4. példa szerinti szteroid
5	1,1	28	50	60	0,41	419 (CHCl ₃ , c=0,500)
	5a) szteroid					5. példa szerinti szteroid
6	1,4	15	50	60	0,54	249 (c=0,52)
	6b) szteroid					6. példa szerinti szteroid
7	0,74	10	50	40	0,30	208 (c=0,505)
	7b) szteroid					7. példa szerinti szteroid
8	1,3	14	50	40	0,40	250 (c=0,52)
	8b)szteroid					8. példa szerinti szteroid
9	1,2	15	50	45	0,53	228 (c=0,505)
	9b) szteroid					9. példa szerinti szteroid
10	1,4	18	50	30	0,68	297 (c=0,505)
	10b) szteroid					10. példa szerinti szteroid

Példa	Bemérés		Reakcióparaméterek		Kitermelés	$[\alpha]_D^{20}$
	x (g)	y (ml)	t °C	z, perc	a, g	
11	0,60	8	50	40	0,27	395 (c=0,51)
	11c) szteroid					11. példa szerinti szteroid
12	0,86	11	50	45	0,35	438 (c=0,51)
	12b) szteroid					12. példa szerinti szteroid
13	0,80	12	50	30	0,30	390 (c=0,51)
	13b) szteroid					13. példa szerinti szteroid
14	1,0	15	50	45	0,46	424 (c=0,505)
	14b) szteroid					14. példa szerinti szteroid
15	1,3	19	50	45	0,50	389 (c=0,51)
	15b) szteroid					15. példa szerinti szteroid
16	0,80	9	50	45	0,34	431 (c=0,5)
	16b) szteroid					16. példa szerinti szteroid
17	0,31	6	30	30	0,11	421 (c=0,51)
	17f) szteroid					17. példa szerinti szteroid
19	0,32	6	50	30	0,14	–
	19b) szteroid					19. példa szerinti szteroid

3. táblázat

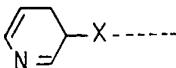
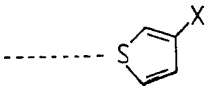
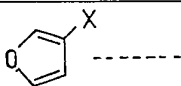
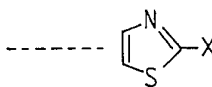
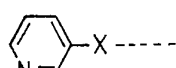
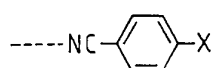
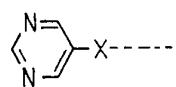
Példa	Bemérés			Aromás halogén		Kitermelés	
	EP	mmól	g	(X = Br, I)	Y	mmól	g
1	1a) szteroid	24	9,9		1b) szteroid	20,3	10,5
2	2a) szteroid	29,14	15		2b) szteroid	26,18	16,2
3	3a) szteroid	14,52	7,5		3b) szteroid	10,82	6,87
4	3a) szteroid	2,75	1,42		4a) szteroid	2,33	1,45
5	3a) szteroid	2,03	1,05		5a) szteroid	1,95	1,21
6	2a) szteroid	5,83	3,0		6b) szteroid	2,07	1,4

Jelmagyarázat

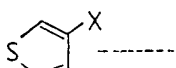
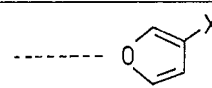
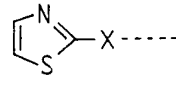
EP = epoxid

Y = addukt

4. táblázat

Példa	Bemérés			Aromás halogén		Kitermelés	
	X sztannán	mmól	g	(X = Br, I)	Y addukt	mmól	g
7	7a) szteroid	2,36	2,08		7b) szteroid	1,10	0,74
8	7a) szteroid	2,27	2,00		8b) szteroid	1,93	1,30
9	7a) szteroid	2,31	2,04		9b) szteroid	1,82	1,20
10	7a) szteroid	2,51	2,21		10b) szteroid	2,07	1,40
11	11b) szteroid	1,84	1,63		11c) szteroid	0,89	0,60
12	11b) szteroid	2,26	2,00		13b) szteroid	1,23	0,86
13	11b) szteroid	3,31	2,93		13b) szteroid	1,19	0,80

5. táblázat

Példa	Bemérés			Heteroaril-sztannán (X = SnBu ₃)	Y addukt	Kitermelés	
	X halogén	mmól	g			mmól	g
14	11a) szteroid	2,22	1,50		14b) szteroid	1,53	1,0
15	11a) szteroid	2,22	1,50		15b) szteroid	1,97	1,3
16	11a) szteroid	1,48	1,00		16b) szteroid	1,18	0,8

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 R^2 egy α - vagy β -állású metilcsoport, vagy β -állású etilcsoport,
 R^1 2–6 szénatomos alkenil-, tienil-, piridil-, furil-, ti-
 azolil- vagy pirimidilcsoport,
 R^3 hidroxicsoprt, és
 R^4 2–6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(2–6 szénatomos)-
 alkenil-, hidroxil-(1–6 szénatomos)-alkil- vagy hid-
 roxi-(2–6 szénatomos)-alkinilcsoport,
 és ha R^2 α -állású,

R^1 ezenkívül 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy ciano-
 csoport is lehet, és R^3 és R^4 egyike hidroxilcsoport,
 és a másiké hidroxil-(1–6 szénatomos)-alkilcsoport,
 azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol K ketál,
 tioketál, oxim vagy metiloxim alakban blokkolt keto-
 csoport, R^1 és R^2 a fenti jelentésű, és R^3 és R^4 jelenté-
 se azonos R^3 és R^4 jelentésével, azonban az adott
 esetben előforduló hidroxilcsoportok védettek, egy de-
 hidratálószerrel kezelünk, és adott esetben a keletkezett
 vegyületről a még jelenlévő védőcsoportokat lehasít-
 juk; vagy

b) i) egy (III) általános képletű vegyületet, ahol K és R^2

a fent megadott, önmagukban ismert C-17 oldallánc-felépítési reakcióknak vetünk alá;

ii) a kapott (IV) általános képletű vegyületet, ahol K, R², R³ és R⁴ a fenti, egy 4-R¹-fenil-magnézium-bromiddal vagy -jodiddal reagáltatjuk, ahol R¹ a fenti, vagy

iii) a kapott (IV) általános képletű vegyületet, ahol K, R², R³ és R⁴ a fenti, egy (IV') általános képletű vegyülettel ahol W jelentése MgX csoport, vagy előnyösen lítiumatom, X bróm- vagy jódatom, és m értéke 1-4, előnyösen 1 vagy 4,

majd a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol K, m, R², R³ és R⁴ a fenti, valamely átmeneti fém-, előnyösen Pd(O)-katalizátor jelenlétében egy R¹-Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R¹ a fenti és Y halogénatom, előnyösen brómatom, vagy

v) ha a kapott (IV) általános képletű vegyületben, ahol K, m, R², R³ és R⁴ a fenti, az R² csoport α-állású, a vegyületet egy (IV'') általános képletű halogénaril-magnéziumhalogéniddal reagáltatjuk, ahol X a fenti, majd a keletkezett (VI) általános képletű vegyületet, ahol K, m, R², R³ és R⁴ a fenti, egy átmeneti fém, előnyösen Pd(O) katalizátor jelenlétében egy R¹Sn(C_mH_{2m+1})₃ általános képletű órgánikus vegyülettel reagáltatjuk, ahol R¹ és m a fenti, vagy

a keletkezett (VI) általános képletű vegyületet egy átmeneti fém, előnyösen Pd(O) katalizátor jelenlétében egy [(C_mH_{2m+1})₃Sn]₂ általános képletű hexaalkil-disztannánnal reagáltatjuk, ahol m értéke a fenti, és a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol K, m, R², R³ és R⁴ a fenti, valamely átmeneti fém-, előnyösen Pd(O)-katalizátor jelenlétében egy R¹-Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R¹ a fenti és Y halogénatom, előnyösen brómatom, és

vi) a kapott (II) általános képletű vegyületet, ahol K, R¹, R², R³, R⁴ a fenti, egy dehidratálószerrel kezeljük, és adott esetben a keletkezett vegyületről a még jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk, vagy

c) i) egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol K és R² a fenti, egy (IV') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol m és W a fenti,

ii) a kapott (VIII) általános képletű vegyületet, ahol K, m és R² a fenti, egy átmeneti fém, előnyösen Pd(O) katalizátor jelenlétében egy R¹-Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R¹ és Y a fenti,

a kapott (IX) általános képletű vegyületet, ahol R¹, R² és K a fenti, UV-fénnyel besugározva oxidáljuk, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet az R³ és/vagy R⁴ csoportot tartalmazó vegyülettel nukleofil addíciós reakcióba visszük, vagy

iii) a kapott (VIII) általános képletű vegyületet, ahol K, m és R² a fenti, oxidáljuk, a kapott (XI) általános képletű vegyületet, ahol K, R² és m a fenti, az R³ és/vagy R⁴ csoportot tartalmazó vegyülettel nukleofil addíciós reakcióba visszük, és a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol K, R², R³, R⁴ és m a fenti, egy átmeneti fém, előnyösen Pd(O) katalizátor jelenlétében egy R¹-Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R¹ és Y a fenti, és

iv) a kapott (II) általános képletű vegyületet, ahol

K, R¹, R², R³ és R⁴ a fenti, egy dehidratálószerrel kezeljük, és adott esetben a keletkezett vegyületről a még jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás

- 5 11β-(4-etil-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 11β-(4-vinil-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-on,
- 11β-(4-izopropenil-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 10 11β-(4-(3-tienil)-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 11β-(4-(3-tienil)-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 15 11β-(4-(3-furil)-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 11β-(4-(3-piridil)-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 20 11β-(4-(4-ciano-fenil)-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 11β-(4-tiazolil)-fenil)-17-hidroxi-17β-(3-hidroxi-propil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 11β-(4-(2-tiazolil)-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-propenil)-13α-metil-4,9-gonadién-3-on,
- 25 11β-(4-vinil-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop(Z)-1-enil)-4,9-ösztadién-3-on,
- 11β-(4-(3-tienil)-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop(Z)-1-enil)-4,9-ösztadién-3-on,
- 30 11β-(4-vinil-fenil)-17-hidroxi-17α-(1-propenil)-4,9-ösztadién-3-on, vagy
- 11β-(4-(3-furil)-fenil)-17-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop(Z)-1-enil)-4,9-ösztadién-3-on

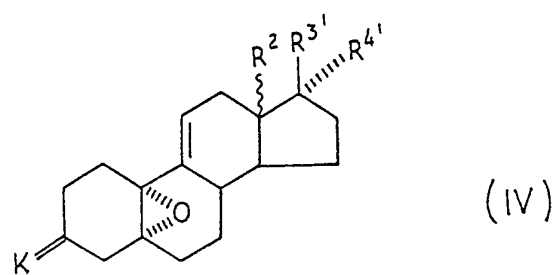
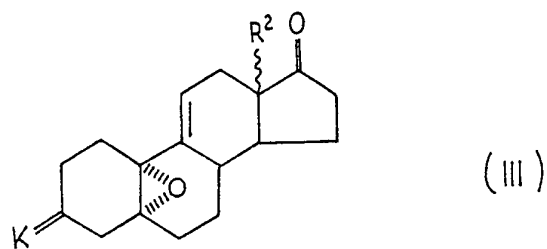
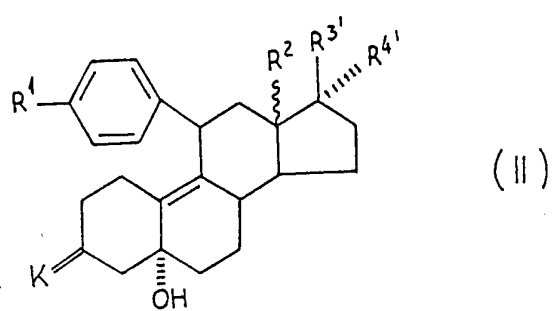
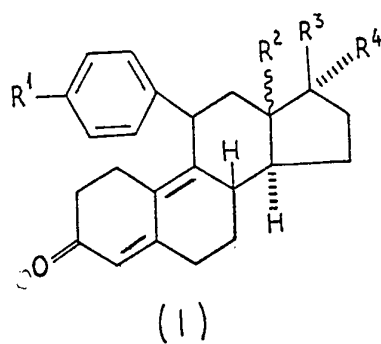
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk.

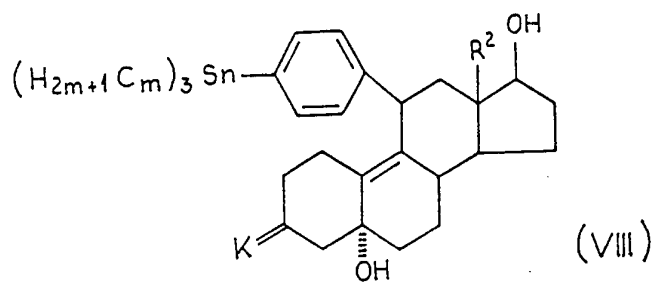
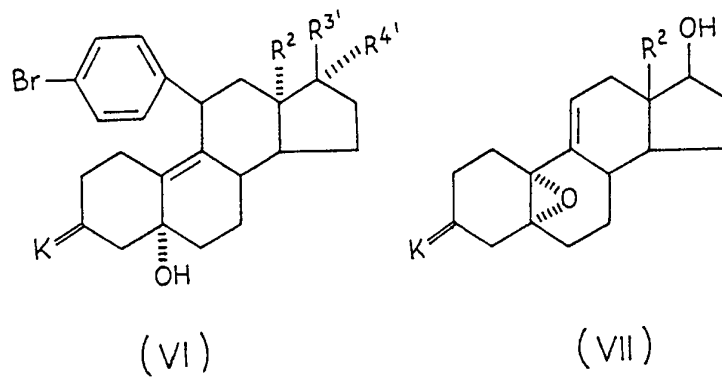
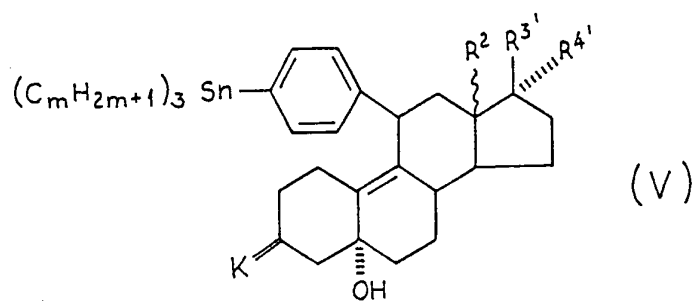
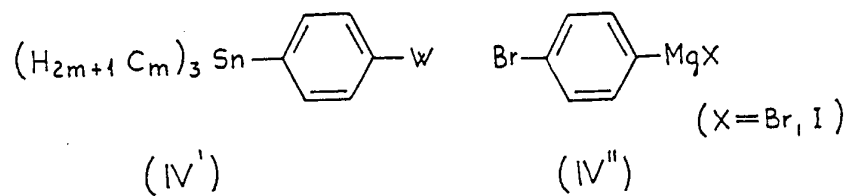
- 35 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- R¹ 3-tienil-, vagy 3-furilcsoport, és
- R², R³ és R⁴ az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk.

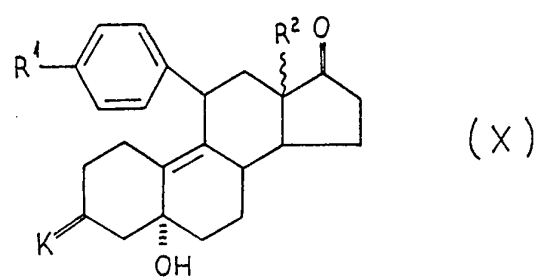
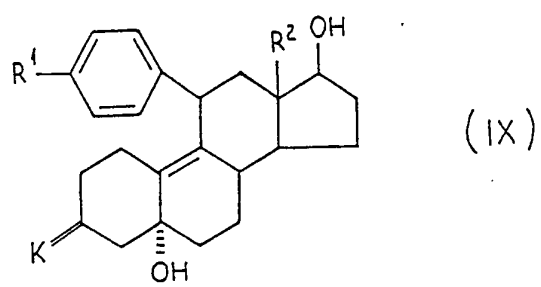
- 40 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- R¹ 3- vagy 4-piridil-, vagy 5-pirimidinilcsoport, és
- R², R³ és R⁴ az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- R¹ 1-3 kettőskötést tartalmazó 2-6 szénatomos alkenilcsoport, és
- R², R³ és R⁴ az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk.

6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított valamely (I) általános képletű vegyületet – ahol R¹-R⁴ jelentése az 1. igénypont szerinti – gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagokkal szokásos dózisformává alakítunk.







Reakcióvázlat

