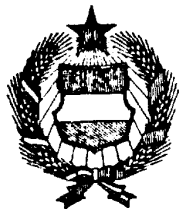


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

186 020

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 J 31/00

A bejelentés napja: (22) 1982. V. 17. (21) 1546/82

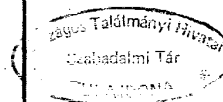
A bejelentés elsőbbsége: (33) US

(32) 1981. V. 18.

(31) 264.759

A közzététel napja: (41)(42) 1983. X. 28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 30.



Feltalálók: (72)

Walker J. Arnold, vegyész, Kalamazoo, US

Szabadalmas: (73)

The Upjohn Co., Kalamazoo, US

(54)

Eljárás 21-halogénezett kortikoid-származékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidok előállítására.

Az eljárással egyszerű módon állíthatjuk elő a kortikoidok szintézisében fontos intermediereket.

A találmány szerint oly módon járunk el, hogy egy (III) általános képletű 17 α -(halo-etinil)-szteoridot egy (IV) általános képletű szulfenilező ágenssel reagáltatunk.

A képletekben

A fluor-, klór- vagy brómatomot,

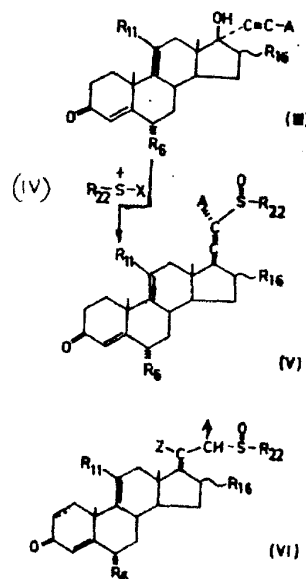
R₆ hidrogénatomot jelent,

R₁₁ hidrogénatomot,

R₁₆ hidrogénatomot,

R₂₂ fenil-csoportot,

X klór- vagy brómatomot, fenilszulfonil-, ftálimid- vagy imidazolil-csoportot



A különböző szteroid-szubsztrátok C_{17} -oldallancát lebontó mikroorganizmusok felfedezésével (4 035 236, 3 684 657 és 3 759 791 sz. amerikai egyesült államokbeli leírások) az utóbbi időben megnövekedett a 17-oxi-szteroidok kiindulási anyagokként történő felhasználásának jelentősége a kortikoidok szintézisében.

A 4 041 055 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 17α -hidroxiprogeszteron és kortikoidok 17-oxo-szteroidokból való előállítására vonatkozik. Az első lépésben 2 szénatomos egység addíciójával etiszteront állítanak elő, majd benzol-szulfonsav-kloriddal allén-szulfoxidot kapnak, melyet egy tiofil ágenssel reagáltatnak, majd a kapott vegyületet egy persavval kezelik, és így 17α , 21-dihidroxiprogeszteront kapnak. A találmány szerinti eljárás annyiban hasonlít a fenti ismert eljáráshoz, hogy szintén 17-oxo-szteroidból állítjuk elő a megfelelő kortikoidot, azonban attól eltérő szintetikus úton.

A 4 216 159 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a 17-oxo-szteroidokat litiált klórvinil-éterrel reagáltatva alakítják a megfelelő 16-telítetlen-21-hidroxiprogeszteron-szteroidokká. A kapott $\Delta_{1,6}$ - C_{21} -szteroidokat C_{16} -funkcionalizált kortikoidok előállítására lehet használni. A találmány szerinti eljárásban ezzel szemben nem használunk litiált klórvinil-étereket, és az eljárás maga sem $\Delta_{1,6}$ - C_{21} -szteroidok előállítására vonatkozik.

A 178 128 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerinti 17-oxo-szteroid kiindulási anyagból úgy állítanak elő kortikoidokat, hogy 17α -etinil- 17β -hidroxiprogeszteront szulfenilező ágenssel reagáltatnak, a kapott allén-szulfoxidot enol-étercsoportot tartalmazó szulfoxiddá, majd kénmentes enol-éterrre alakítják, és a kapott vegyületet halogénveze 21-halo-szteroidot kapnak, melyet végül kortikoiddá alakítanak. A találmány szerinti eljárás előnye a fenti eljáráshoz képest az, hogy mivel kiindulási anyagként 17α -(halo-etinil)-szteroidot alkalmazunk, a halogénatom már eleve jelen van a molekulában, így ez ismert eljáráshoz viszonyítva a találmány szerinti eljárással előállított új (V) általános képletű közti-terméken át a kortikoid célvegyületeket egy reakciólépéssel rövidebb reakcióúton állíthatjuk elő.

A találmány közelebbről új (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidok előállítására vonatkozik olyan módon, hogy egy (III) általános képletű 17α -(halo-etinil)-szteroidot egy R_{22} -S-X (IV) általános képletű szulfenilező ágenssel reagáltatunk.

A kapott (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidot OR_{20} vagy SR_{20} képletű aniont tartalmazó bázissal reagáltatva, majd a reakcióelegyet savval megbontva (VI) általános képletű szulfoxiddá alakíthatjuk, az utóbbi vegyület szintén új közti-termék a kortikoidok szintézisében.

A 17-oxo-szteroid kiindulási anyagot – mely a szakirodalomban ismert – ismert vegyületekből a szakirodalomban ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő, például a 3 441 559 sz. Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás 1. példája alapján (lásd továbbá a 2 867 630 sz. és 3 065 146 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat).

A találmány szerint olyan módon járunk el, hogy egy $fém-C\equiv C-A$ általános képletű (A) metallált-halogén-acetilént egy (Ia-Ic) általános képletű védett 17-

oxo-szteroidra addicionálunk és a kapott megfelelő (II) általános képletű 17α -(halo-etinil)-szteroidot (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxiddá alakítjuk.

A 17-oxo-szteroidot a C-3 helyen, a (II) általános képletű metallált-halogén-acetilénnel végzett reakció előtt, általában védjük. A szakirodalomból ismeretes, hogy bizonyos esetekben e reakciót védelem nélkül is elvégezhetjük (Organic Reactions in Steroid Chemistry, Fried, Vol. II, 136. oldal). A védett származékokat azonban a 17-oxo-szteroidok nagyobb körében használhatjuk. Az androszt-4-én-3,17-dionokat 3-enol-éter (Ia), 3-enamin (Ib) vagy ketál (Ic) származékok alakjában védjük, ahol a képletben R_3 1–5 szénatomos alkilcsoportot jelent, beleértve az etilénketált is, R_3' és R_3'' azonos vagy különböző 1–5 szénatomos alkilcsoportot jelentenek. Az (Ia) általános képletű enol-étereket, az (Ib) általános képletű 3-enaminokat és az (Ic) általános képletű ketálokat ismert módon állítjuk elő: az (Ia) általános képletű enol-éterek előállítását J. Org. Chem. 26, 3925 (1961) Steroid Reactions (ed. Carl Djerassi, Holden-Day, San Francisco (1963) 42-45. oldal) és a 3 516 991 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírás (1. példája), az (Ib) általános képletű 3-enaminok előállítását a 3 629 298 sz. egyesült államok-beli szabadalmi leírás és a Steroid Reactions (fenti kiadás 49-53. oldala, az (Ic) általános képletű ketálokat szintén a Steroid Reactions (fenti kiadás 11-14. oldala) ismerteti.

Az A reakcióvázlat első lépésében az (Ia) általános képletű vegyületek helyett az (Ib) vagy (Ic) általános képletű vegyületeket is használhatjuk, mivel valamennyi találmány szerinti eljárásban ugyanazt a (III) általános képletű intermediert és (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidot kapjuk.

A (II) általános képletű $fém-C\equiv C-A$ vegyületek – melyek képletében a $fém$ nátriumot, káliumot vagy lítiumot, a fluor-, klór- vagy brómatomot jelent – ismertek (Organic Reactions in Steroid Chemistry, Fried, Vol. II, 136. oldal). Előnyösen fémként lítiumot, A atomként bróm- vagy klóratomot, különösen előnyösen klóratomot használunk. A lítium-klór-acetilén ismert vegyület (Fried, fenti kiadás, 138. oldal).

Az (Ia-Ic) általános képletű védett 17-oxo-szteroidok (II) általános képletű metallált-halogén-acetilénnel végzett (III) általános képletű 17α -(halo-etinil)-szteroidokat eredményező etinilezése szintén ismert (Fried, fenti kiadás).

Az A reakcióvázlat 2. lépésében a (II) általános képletű 17α -(halo-etinil)-szteroidot R_{22} -S-X általános képletű (IV) szulfenilező ágenssel reagáltatjuk. A (IV) általános képletben R_{22} fenilcsoportot jelent. X klór- vagy brómatomot vagy fenilszulfonil-, ftalimido- vagy imidazolil-csoportot, előnyösen klór- vagy brómatomot, különösen előnyösen klóratomot jelent.

A (IV) általános képletű szulfenilező ágens ismert módon, például szerves oldószerben – például széntetrakloridban – oldott tiol-vegyülethez (tiofenolhoz) szulfuril-kloridot adva, állítjuk elő (Chem. Reviews 39, 269 (1964) 279. oldal és 2 929 820 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A szulfenilezési reakciót nem poláris aprotikus oldószerben, például toluolban, kloroformban, éterben vagy metilén-kloridban, legalább egy ekvimólos mennyiségű tercier amin bázis, például trietilamon – melyet előnyösen feleslegben használunk – vagy piridin jelenlétében hajtjuk végre. Bármilyen bázisfelesleg

a reakció szempontjából további oldószert jelent. A reakciót kb. -80 és kb. +25° közötti, előnyösen kb. -15 és 0° közötti hőmérsékleten, inert száraz gázatmoszférában – például nitrogén-, argon- vagy széndioxid-atmoszférában – végezzük. A (IV) általános képletű szulfenil-halogenidet csepegtetve hozzáadjuk a reakcióelegyhez, majd a hűtőfűrdőt eltávolítjuk és a hőmérsékletet kb. 20°-ra hagyjuk felmelegedni, kb. -30 és kb. +25° közötti hőmérséklet is megfelelő. Ezt követően a szulfenilező ágens feleslegét megfelelő ágenssel, például vízzel, ciklohexénnel, különböző alkoholokkal, például metanollal és etanollal, vagy acetonnal elbontjuk. A reakcióelegyet híg sávvá, például 1n sósavval, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval stb. – a savkoncentráció nem döntő a reakció szempontjából – mossuk, a savfelesleget pedig a szakirodalomban ismert módon, például nátrium-bikarbonáttal távolítjuk el. Ezután az oldószert eltávolítjuk és a szokásos feldolgozás után kapjuk a terméket.

Az (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidot bázissal reagáltatjuk és így a megfelelő (VI) általános képletű szulfoxidot kapjuk. Legalább egy ekvivalensnyi mennyiségű bázist vagy OR_2 - vagy SR_2 - általános képletű aniont – ahol R_{20} 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoportot jelent – előnyösen metoxid-, etoxid- vagy fenoxid-, különösen előnyösen metoxianiont használunk. A reakciót megfelelő reakciósebesség biztosítása céljából poláris oldószerben, például DMSO-ban, DMF-ben vagy THF-ben végezzük, a reakció alkoholban is végbemegy, de lassabban.

A reakcióelegyből a (VI) általános képletű szulfoxidot megbontás után a szokásos módon különítjük el, előnyösen azonban elkülönítés nélkül in situ végezzük a következő reakciót, és így a megfelelő (VII) általános képletű 20-telítetlen szteroidot kapjuk. Abban az esetben, ha a (VI) általános képletű szulfoxid elkülönítése szükséges, egy ekvivalens mennyiségű bázist, és oldószerként előnyösen DMF-et vagy THF-et használunk. Miután az addíció végbement – melyet vékonyrétegkromatográfián ellenőrzünk – a reakcióelegyet gyenge sávvá megbontjuk és a szokásos módon dolgozzuk fel.

Amennyiben előnyösen a reakciót a (VI) általános képletű szulfoxid elkülönítése nélkül végezzük, 1,5–2,0 ekvivalens mennyiségű bázist, és előnyösen THF-aceton-metanol-oldószerrendszert használunk. Az acetont ez esetben oldószer és tiofil ágens is. Az (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidot 0° hőmérsékletre hűtjük, a bázist hozzáadjuk, a (VI) általános képletű szulfoxid gyorsan, kb. 5 perc alatt keletkezik, majd a reakcióelegyet 20 és 40° közötti, előnyösen 25 és 30° közötti hőmérsékletre melegítjük és 6–20 órán át keverjük, majd sávvá megbontjuk.

A (VI) általános képletű szulfoxid négy izomer alakban létezik, amelyek közül kizárólag csak az egyikből kapjuk a kívánt (VII) általános képletű 20-telítetlen szteroidot, míg a többiből a kívánt (VII) általános képletű 20-telítetlen szteroid és a 17 β -hidroxiszteroidok keveréke keletkezik. A négy izomer egymással egyensúlyban van, és a legreakcióképesebb izomerből kapjuk a kívánt (VII) általános képletű 20-telítetlen szteroidot.

A β γ -telítetlen-szulfoxidok α β -telítetlen-szulfoxidokat eredményező báziskatalizált izomerizációja jól ismert (J. Am. Chem. Soc. 86, 3840 [1964]).

Ennek megfelelően poláris oldószerrendszert kell

bázis jelenlétében használnunk, hogy a három nem kívánt izomer, az egyensúly állandó fenntartásával, a kívánt izomerré alakuljon, amelyből a (VII) általános képletű 20-telítetlen-szteroidot kapjuk.

A (VI) általános képletű szulfoxid megfelelő (VII) általános képletű 20-telítetlen-szteroiddá való átalakulása során gondoskodnunk kell az $\text{R}_{22}\text{-S}^+$ kation megkötéséről. Ezért a reakciót tiofil ágens jelenlétében végezzük. A tiofil azonban nem lehet nukleofil sajátosságú, ellenkező esetben ugyanis a Z-csoport távozik a molekulából. Tiofil ágensként ketonokat (acetont, 3-pentanont, ciklohexanont, 1-(fenil-tio)-acetont, 2,4-pentán-diont), foszfitokat (trimetil-foszfitot), meztílo-oxidot, dimetil-malonátot, 2,6-di(terc-butil)-fenolt, etil-vinil-étert és dihidropiránt, előnyösen ketonokat, célszerűen acetont használunk.

A (VII) általános képletű 20-telítetlen-szteroidot vizes sávvá (p-TSA-val, sósavval, kénsavval vagy foszforsavval) hidrolizáljuk és így a megfelelő (VII) általános képletű 21-halo-szteroidot kapjuk. A vizes savat előnyösen metilén-kloridban használjuk.

A (VIII) általános képletű 21-halo-szteroidot a 4 041 055 sz. USA szabadalmi leírás szerint (15. hasáb 39-56. sora) alakítjuk a megfelelő (IX) általános képletű kortikoiddá. Abban az esetben, ha C_{21} -helyettesítésként klóratomot – nem pedig brómatomot – használunk, katalizátorként káliumjodidot alkalmazunk. Anionként előnyösen acetát-iont használunk.

A (IX) általános képletű 21-aciloxi-17 α -hidrox-20-oxo-végtermékeket egyrészt mint farmakológailag aktív vegyületeket, másrészt más farmakológailag aktív kortikoidok intermediereként használjuk. Így pl. a 6. példa szerint 17 α ,21-dihidroxipregna-4,9(11)-dién-3,20-dion-21-acetát (IX képletű vegyület) a kortikoid-szintézis fontos közbülső terméke (a 3 444 559 sz. USA szabadalmi leírás 2., 8. és 9. példája, valamint a 4 041 055 sz. USA szabadalmi leírás 66. példája és 91., 92. igénypontja ismerteti és igényli előállítását).

Definíciók

Az alábbi definíciók és rövidítések értelmezése a leíró részre és az igénypontokra egyaránt vonatkozik. Valamennyi hőmérsékletet Celsius fokban adjuk meg.

THF jelentése tetrahidrofurán
DMSO jelentése dimetilszulfoxid
DMF jelentése dimetilformamid
p-TSA jelentése p-toluolszulfonsav
NMR jelentése mag-(proton)-mágneses rezonancia spektroszkópia, a kémiai eltolódást TMS-re vonatkoztatva, ppm-ben (δ) adjuk meg.

TMS jelentése tetrametil-szilán
Ha oldószerként oldószerkeletet használunk, a komponensek arányát térfogat/térfogat viszonyra fejezzük ki.

A jelentése fluor-, klór- vagy brómatom
 R_3 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy kétál esetén etilcsoport a két R_3 jelentése,

Fém jelentése lítium, nátrium vagy kálium
 R_3' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport
 R_3'' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport
 R_4 jelentése hidrogénatom
 R_{11} jelentése hidrogénatom,
 R_{16} jelentése hidrogénatom,
 R_{20} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport

R₂₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport

R₂₂ jelentése fenilcsoport,

X jelentése klór- vagy brómatom, fenilszulfonil-, ftálimido- vagy imidazolilcsoport

Z jelentése -OR₂₀ vagy -SR₂₀ képletű csoport

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről, az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa: 17 α -(klór-etinil)-17 β -hidrox-androszta-4,9(11)-dién-3-on (III)

18 ml 1,2-diklór-etilént 100 ml száraz THF-hez adunk és nitrogénatmoszférában -30°-ra hűtjük, majd 50 perc alatt 76 ml (1,6 mól) n-butil-lítiumot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet (II) -20°-on 4 órán át keverjük. Ezután 10 g 3 β -hidrox-androszta-3,5,9(11)-trién-3-on-3-metil-étér (Ia) – melyet a 3 516 991 sz. egyesült államok-beli szabadalmi leírás ismertet – adunk egy adagban hozzá és -20 és -30° közötti hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, majd 10,5 ml 6n vizes sósav hozzáadásával megbontjuk. A reakcióelegyet 20 és 25° közötti hőmérsékleten további 15 órán át keverjük, majd 200 ml víz hozzáadása után 2 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR adatok (CDCl₃): 0,87, 1,37, 5,60 és 5,77 (δ)

2. példa: 21-klór-21-(fenil-szulfonil)-pregna-4,9

(11),17(20),20-tetraén-3-on (V)

500 mg 17 α -(klór-etinil)-17 β -hidrox-androszta-4,9(11)-dién-3-on (III) 1. példa és 0,81 ml trietil-amin elegyét nitrogénatmoszférában 015 és -20° közötti hőmérsékletre hűtjük és 250 mg benzolszulfonsav-klorid (IV) 0,7 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. További 1 óra keverés után 0°-ra melegítjük és 0,5 ml acetont adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet 20 ml vízzel hígítjuk és 2 x 15 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk, melynek olvadáspontja: 210-213°. NMR adatok (CDCl₃): 1,02, 1,04, 1,38, 5,55, 5,77 és 7,3-7,8 (δ). A hozam 89%.

3. példa: 21-klór-20-metoxi-21-(fenil-szulfonil)-pregna-4,9(11),17(20)-trién-3-on (VI)

100 mg 21-klór-21-(fenil-szulfonil)-pregna-4,9(11),17(20),20-tetraén-3-on (V) 2. példa 1 ml THF-ben szuszpendálunk és nitrogénatmoszférában 0 és +5° közötti hőmérsékletre hűtünk, majd keverés közben 0,05 ml nátrium-metilát metanollal készített 25%-os oldatát adjuk hozzá. További 1 órán át keverjük, majd 10 ml vízzel megbontjuk. A reakcióelegyet 2 x 15 ml etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml vízzel mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban bepároljuk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa: 21-klór-17 α -hidrox-20-metoxi-pregna-4,9(11),20-trién-3-on (VII)

100 mg 21-klór-20-metoxi-21-(fenil-szulfonil)-pregna-4,9(11),17(20)-trién-3-on (VI) 3. példa 2 ml THF-et, 0,45 ml metanolt és 0,3 ml acetont tartalmazó oldószerkeleggyel készített oldatát nitrogénatmoszférában 0°-ra hűtjük, és 0,04 ml 5n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután 20 és 25° közötti hő-

mérsékleten 24 órán át keverjük, majd 25 ml vizet és 10 ml metilén-kloridot tartalmazó rendszerbe öntjük. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes fázist 2 x 5 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa: 21-klór-17 α -hidrox-pregna-4,9(11)-dién-3,20-dion (VIII)

1,0 g 21-klór-17 α -hidrox-20-metoxi-pregna-4,9(11),20-trién-3-on-vegyületet (VII) 4. példa 4 ml THF-et, 4,9 ml acetont és 1,4 ml metanolt tartalmazó oldószerkeleggyel összekeverünk és 0,44 ml 6 n vizes sósavat adunk hozzá. A kapott szuszpenzió 40° hőmérsékleten tartjuk, majd 20 és 25° közötti hőmérsékletre hűtjük és 3 ml hexánnal hígítjuk. A csapadékot szűrővel elkülönítjük és 13 ml 85:15 arányban hexánt és etil-acetátot tartalmazó oldószerkeleggyel mossuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

6. példa: 17 α ,21-dihidrox-pregna-4,9(11)-dién-3,20-dion-21-acetát (IX)

1,0 g 21-klór-17 α -hidrox-pregna-4,9(11)-dién-3,20-dion (VIII) 5. példa, 340 mg vízmentes kálium-acetátot, 114 mg kálium-jodidot, 7,5 ml vízmentes acetont és 2,5 ml metilén-kloridot összekeverünk és zárt térben 70°-ra melegítünk (enyhe túlnyomás), majd 5–7 órán át e hőfokon tartunk. Ezután a reakcióelegyet 20 és 25° közötti hőmérsékletre hűtjük és a metilén-kloridot vákuumban lepároljuk, 3,5 ml acetont, majd 1,5 ml vizet adunk hozzá. A kapott elegyet 30 percen át 70° hőmérsékleten tartjuk, majd 0°-ra hűtjük és további 2 órán át e hőmérsékleten tartjuk. A terméket szűrővel elkülönítjük, 5 ml vízzel és 5 ml 80%-os acetonnal mossuk. Szárítás után a várt vegyületet kapjuk.

NMR adatok (CDCl₃): 0,64, 1,33, 2,18, 4,97, 5,56 és 5,75 (δ).

Szabadalmi igénypontok

40 1. Eljárás az (V) általános képletű 21-halo-allén-szulfoxidok előállítására, ahol

A fluor-, klór- vagy brómatomot,

R₆ hidrogénatomot jelent,

R₁₁ jelentése hidrogénatom,

R₁₆ jelentése hidrogénatom és

R₂₂ jelentése fenilcsoport,

45 a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (III) általános képletű 17 α -(halo-etinil)-szteroidot egy R₂₂-S-X (IV) általános képletű szulfenilező ágenssel reagáltatunk, a képletekben

X jelentése klór- vagy brómatom, fenil-szulfonil-, ftálimido- vagy imidazolilcsoport,

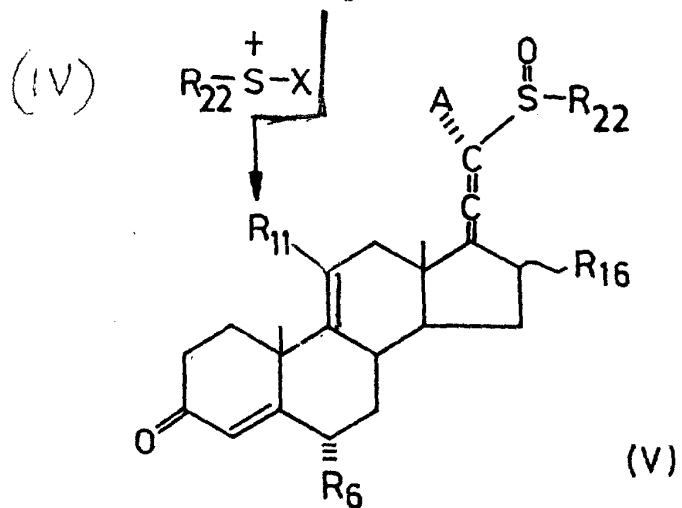
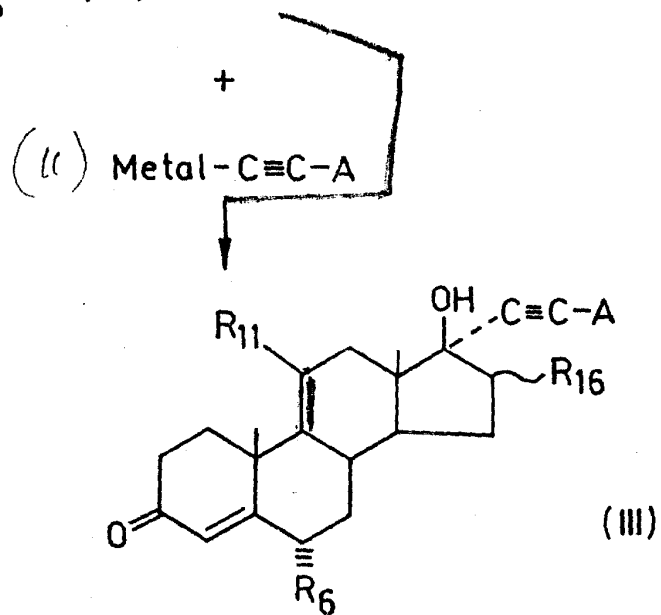
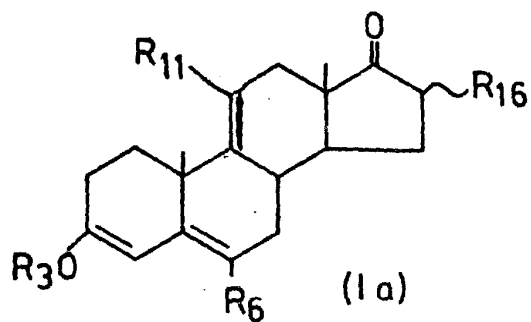
50 A, R₆, R₁₁, R₁₆ és R₂₂ jelentése pedig a fenti.

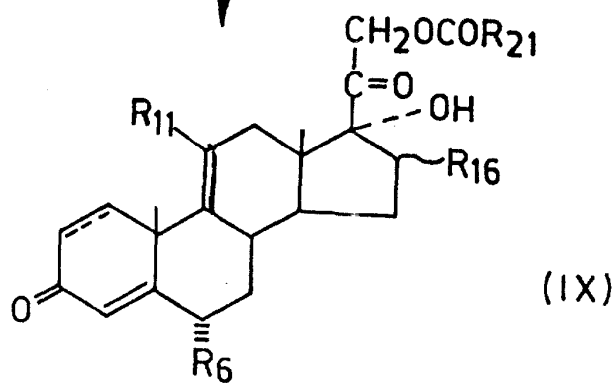
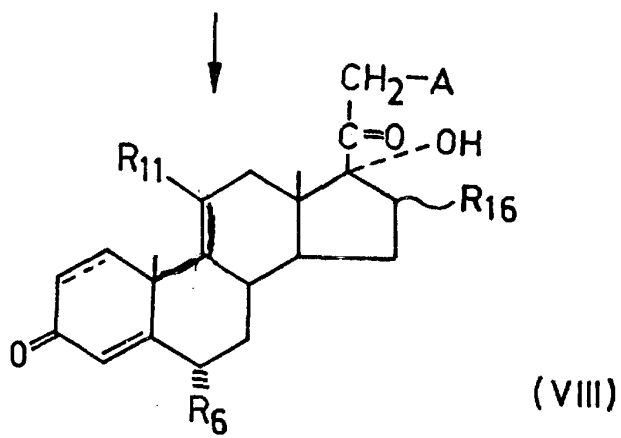
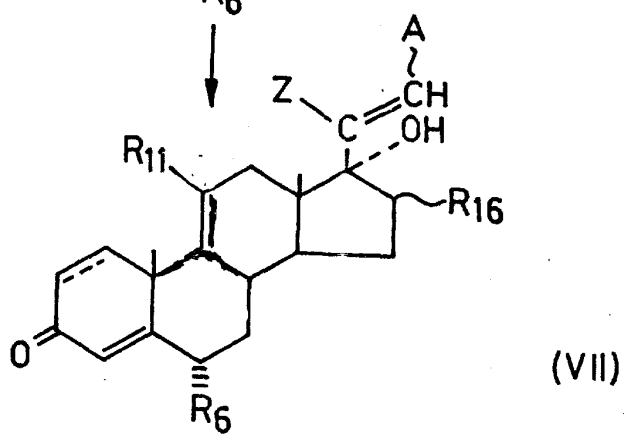
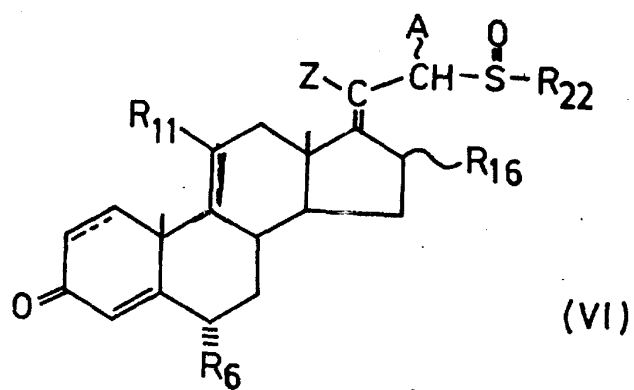
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy szulfenilező ágensként X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet használunk.

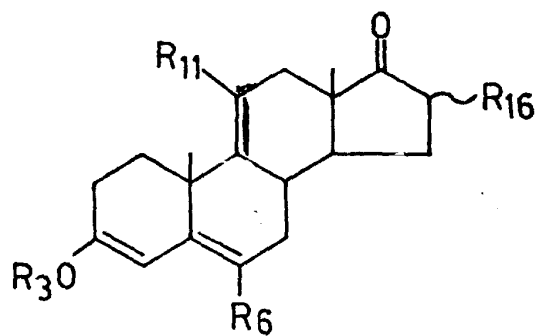
55 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 21-klór-21-(fenil-szulfonil)-pregna-4,9(11),17(20)-tetraén-3-on előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a 17 α -(klór-etinil)-17 β -hidrox-androszta-4,9(11)-dién-3-on benzolszulfonsav-kloriddal reagáltatjuk.

3 db rajz

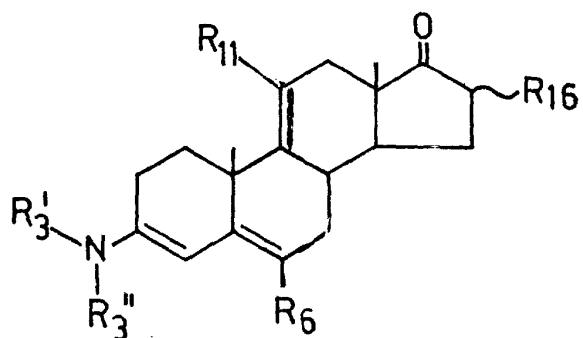
A reakcióvázlat



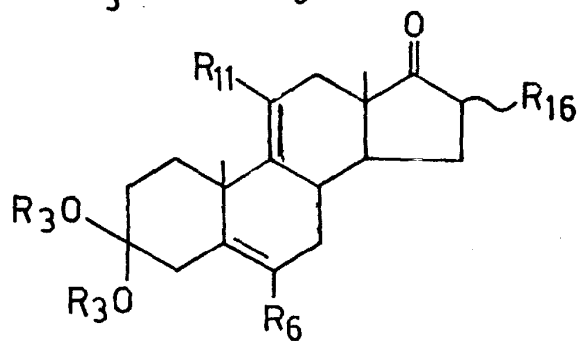




(I a)



(I b)



(I c)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX