

2649/93

KÖZZÉTÉTELI
FELDÁNY

64968

57.738/BE

K i v o n a t

Eljárás 6-(difluor-metilén)-androsztenon-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 01. 18.

Elsőbbsége: 1992. 01. 21. (9201224.4) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/00105

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/14105

A találmány tárgyát (difluor-metilén)-androsztenon-származékok és ezek előállítása képezi.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket — ahol

a ~~----~~ szimbólum egyes vagy kettős kötés;

R hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

A $=C=O$ vagy $=CH\sim OH$ csoport vagy $=CH\sim OR_1$ általános kép-

letű csoport, amelyben R_1 acilcsoport —
többféle eljárással állítják elő.

A találmány tárgyát képezik továbbá hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek mint az aromatáz enzim inhibitorai, ösztrogén-függő betegségek kezelésére használhatók.



B. G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

64968

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



14

57.738/BE

2649/93

N 207: 1079 1/00

A 612 31/565

Eljárás 6-(difluor-metilén)-androsztenon-származékok és
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók:

BUZZETTI Franco, MONZA, ~~(Milánó)~~,

LONGO Antonio, MILÁNÓ,

CRUGNOLA Angelo, VARESE,

DI SALLE Enrico, MILÁNÓ,

OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 01. 18.

Elsőbbsége: 1992. 01. 21. (9201224.4) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/00105

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/14105

A jelen találmány tárgyát új 6-(difluor-metilén)-androszte-non-származékok képezik, továbbá eljárás e vegyületeknek és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására, valamint terápiás felhasználásuk emlősök hormon-függő betegsé-geinek kezelésében.

Alap és klinikai adatok azt mutatják, hogy az androgének aromatizált metabolitjai, vagyis az ösztrogének azok a hormo-nok, amelyek néhány hormon-függő rákban, így mell-, méhnyálka-hártya-, petefészekrákban a patogén sejtváltozásokban részt-vesznek.

Az ösztrogének részesek a jóindulatú prosztatikus szövet-szaporodás kifejlődésében is.

Az endogén ösztrogének végső soron vagy androsztén-dion-ból vagy tesztoszteronból, mint közvetlen prekursorokból kép-ződnek.

A döntő fontosságú reakció a szteroid A gyűrű aromatizá-ciója, amit az aromatáz enzim hajt végre. Mivel az aromatizá-ció egyedülálló reakció, és az ösztrogének bioszintézisében az utolsó a reakciók sorozatában, előre látható volt, hogy az aro-matáz aromatizáló reakcióra hatni képes vegyületek által való eredményes gátlása hasznosan alkalmazható lehet a vérkeringés-ben lévő ösztrogének mennyiségének, az ösztrogén-függő folyama-tok reprodukálásának és ösztrogén-függő daganatoknak a szabá-lyozásában.

Ismert szteroid vegyületek, amelyeknek aromatáz-gátló ha-tását ismertették, például a Δ^1 -tesztolakton (2 744 120 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 4-hidroxi-

-androszt-4-én-3,17-dion és észterei (lásd például a 4 235 893 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást), 10-(1,2-propadienil)-ösztr-4-én-3,17-dion (4 289 762 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 10-(2-propinil)-ösztr-4-én-3,17-dion [J. Amer. Chem. Soc., 103, 3221 (1981) és a 4 322 416 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás], 19-tioandrosztén-származékok (100 566 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés), androszta-4,6-dién-3,17-dion, androszta-1,4,6-trién-3,17-dion (2 100 601A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés), androszta-1,4-dién-3,17-dion [Cancer Res. (Suppl.) 42, 3327 (1982)], 6-alkenilén-androszta-1,4-dién-3,17-dionok (4 808 816 és 4 904 650 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások) és 6-alkenilén-androszta-1,4-dién-17-ol-3-on-származékok (4 837 233 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A jelen találmány (I) általános képletű új vegyületeket — a képletben

a $\equiv$ szimbólum kettős kötést vagy egyes kötést jelent;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

és

A jelentése karbonilcsoport, $=CH \sim OH$ vagy $=CH \sim OR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 acilcsoportot jelent — bocsájt rendelkezésünkre.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozik valamennyi lehetséges izomer, sztereoizomer és ezek keverékei és az (I) általános képletű vegyületek metabolitjai, anyagcsere prekursorai vagy bioprekursorai. A képletekben a vas-

tagított vonalak (—) azt jelentik, hogy a szubsztituens β -konfigurációban van, azaz a gyűrű síkja felett, míg a pontozott vonal (.....) azt jelenti, hogy a szubsztituens α -konfigurációban van, azaz a gyűrű síkja alatt, míg a hullámvonal ($\sim$) esetében a szubsztituens lehet α -konfigurációban vagy β -konfigurációban vagy mindkettőben, vagyis ezeknek a keveréke.

Kiváltképpen akkor lehet az OH vagy OR_1 szubsztituens α - vagy β -konfigurációban vagy mindkettőben, vagyis ezek keveréke, ha az (I) általános képletű vegyületben A jelentése $=CH\sim OH$ vagy $=CH\sim OR_1$ általános képletű csoport. Analóg módon ha $---$ egyes kötést jelent, akkor az R szubsztituens lehet α - vagy β -konfigurációban vagy mindkettőben, vagyis ezek keveréke.

A jelen találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges izomere, például az $1\alpha, 17\alpha$; $1\alpha, 17\beta$; $1\beta, 17\alpha$ és $1\beta, 17\beta$ epimerek, valamint ezeknek minden lehetséges keveréke, például az $1(\alpha, \beta), 17\alpha$; $1(\alpha, \beta), 17\beta$; $1\alpha, 17(\alpha, \beta)$; $1\beta, 17(\alpha, \beta)$ és $1(\alpha, \beta), 17(\alpha, \beta)$ -izomerek. Ezért a leírásban sztereokémiai megjelölés nélkül megemlített találmány szerinti vegyületek az összes lehetséges egyedi izomereket és azok keverékeit jelentik.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport előnyösen metil- vagy etilcsoport, előnyösebben metilcsoport. Az alkilcsoport lehet elágazó vagy egyenes láncú.

R_1 mint acilcsoport lehet bármely fiziológiailag elfogadható sav maradéka. Ezek a savak például előnyösen az 1-4 szénatomos alkánsavak, különösen az ecetsav, propionsav és vajsavak.

Mint fentebb említettük, a jelen találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogad-



ható bioprekurzorai (másképpen pro-drogok), vagyis azok a vegyületek, amelyek képlete a fenti (I) általános képlettől eltér, de embernek beadva a szervezetben közvetlenül vagy közvetve (I) általános képletű vegyületekké alakulnak át.

Az előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése karbonilcsoport vagy $=CH \sim OH$ képletű csoport;

R jelentése hidrogénatom; és

a --- szimbólum egyes vagy kettős kötést jelent.

A találmány szerinti specifikus vegyületek a következők, amelyek adott esetben lehetnek α - vagy β -epimerek vagy az említett epimerek α, β -keverékei:

6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-dion;

6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-17 α -ol-3-on;

6-(fluor-metilén)-androszt-4-én-17 β -ol-3-on;

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-3,17-dion;

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 α -ol-3-on; és

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 β -ol-3-on.

A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő:

- a) egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben R jelentése az előbb megadottal azonos — dehidrofluorozunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben a --- szimbólum egyes kötést és A karbonilcsoportot jelent; vagy
- b) egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R jelentése az előbb megadottal azonos — dehidrogénezünk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben a --- szimbólum kettős kötést jelent és A karbonilcsoportot jelent; vagy



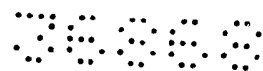
c) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben R és a $\sim$ szimbólum az előbb megadott jelentésűek — szelektíven redukálunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R és a $\sim$ szimbólum jelentése az előbb megadott, és A jelentése $=CH\sim OH$ képletű csoport; vagy

d) egy (V) általános képletű vegyületet — a képletben R és a $\sim$ szimbólum az előbb megadott jelentésűek — acilezünk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek képletében R és a $\sim$ szimbólum jelentése az előbb megadott, és A jelentése $=CH\sim OR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 acilcsoportot jelent;

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk, és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület izomerjeinek keverékét az egyes izomerekre szétválasztjuk.

Egy (II) általános képletű vegyület dehidrofluorozása elvégezhető bázikus dehidrohalogénező szerekkel, mint piridin vagy a $LiBr-Li_2CO_3$ -dimetil-formamid keveréke. A dehidrofluorozás előnyösen kivitelezhető a nyers szteroid semleges vagy bázikus alumínium-oxidon végzett kromatografálásával eluensként inert oldószert, így benzolt, metilén-dikloridot, vagy etil-acetátot használva.

Egy (III) általános képletű vegyületet ismert módszerekkel dehidrogénezhetünk, például 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ) Walker, D. és Hiebert, J. D.: Chem. Rev. 67, 156 (1967) cikke szerint; vagy szelén-dioxiddal, klór-anillal, vagy benzol-szeleninsavval kezelve. A reakció előnyö-

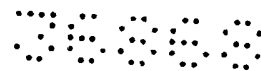


sen kivitelezhető benzol-szeleninsavanhidriddel, inert oldószerben, például klór-benzolban vagy szén-tetrakloridban körülbelül 60 °C és körülbelül 120 °C közötti hőmérsékleten, a reakció ideje változhat körülbelül 2 órától körülbelül 48 óráig.

Egy (IV) általános képletű vegyület szelektíven redukálható jól ismert módszerekkel, ahogyan például Djerassi, C. a "Steroid Reaction" (1963) vagy Fried, J. az "Organic Reactions in Steroid Chemistry" című műve 1. kötetében (1972) leírja. A redukciót előnyösen valamilyen komplex fém-hidriddel, elsősorban nátrium-[tetrahydrido-borát]-tal végezhetjük el, inert szerves oldószerben, elsősorban metanolban, körülbelül 0 °C és körülbelül 50 °C közötti hőmérséklettartományban.

Egy (V) általános képletű vegyületet acilezhetünk egy megfelelő karbonsav valamilyen reaktív származékával, például anhidriddel vagy halogeniddel, bázisos szer jelenlétében, körülbelül 0 °C és körülbelül 50 °C között. Az acilezést előnyösen végezhetjük egy megfelelő anhidriddel reagáltatva, egy szerves bázis, például piridin jelenlétében.

Izomer keverékek szétválasztását az egyes izomerekre, valamint egy (I) általános képletű vegyület átalakítását egy másik (I) általános képletű vegyületté elvégezhetjük ismert módszerekkel. Egy (I) általános képletű vegyület 17 β -hidroxiszármazékát például a megfelelő 17 α -hidroxiszármazékká alakíthatjuk át bázisos katalízissel, például 0,1 M nátrium-hidroxiddal alifás alkoholban, például etanolban.



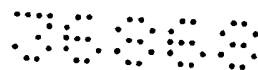
A b), c) és d) eljárások is egy (I) általános képletű vegyület esetleges átalakításának tekinthetők egy másik (I) általános képletű vegyületté. Valójában egy (III) általános képletű olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben a --- szimbólum egyes kötést, A pedig karbonilcsoportot jelent, és R az előbb megadott jelentésű. Egy (IV) általános képletű vegyület olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben A karbonilcsoportot jelent, a --- szimbólum és R jelentése a fenti; és egy (V) általános képletű vegyület olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben A $\text{=CH}\sim\text{OH}$ - képletű csoportot jelent, és a --- szimbólum, valamint R a fenti jelentésűek.

Egy (II) általános képletű vegyület egy (VI) általános képletű vegyület oxidálásával állítható elő, mely utóbbi vegyület képletében R a fenti jelentésű.

Egy (VI) általános képletű vegyület oxidációját ismert módszerekkel végezhetjük el, például Jones-reagenssrel Fieser és Fieser "Reagents for Organic Synthesis" 1, 142 (Wiley 1967) munkája szerint. A Jones-reagens krómsav és kénsav vizes oldata.

Az oxidációt elvégezhetjük úgy, hogy az alkoholos vegyület acetonos oldatát Jones-reagenssel keverés közben, körülbelül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten titráljuk.

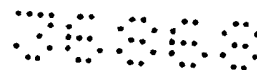
Egy (VI) általános képletű vegyület, amelyben R a fenti jelentésű, egy (VII) általános képletű vegyületből — a képletben R a fenti jelentésű, és R_1 is a fenti jelentésű, előnyösen rövid szénláncú alkanoilcsoport, elsősorban acetyl csoport — elszappanosítással állítható elő.



Az elszappanosítást hagyományos módon végezhetjük, például alkálifém-hidroxiddal alkoholos oldatban, előnyösen kálium-hidroxiddal metanolos vagy etanolos oldatban, körülbelül 20 °C-tól a forrás hőmérsékletéig terjedő hőfoktartományban.

Egy (VII) általános képletű vegyület, amelyben R és R₁ jelentése a fenti, előállítható egy (VIII) általános képletű vegyületből, amelynek képletében R és R₁ jelentése a fenti. Az előállításhoz alkalmazhatjuk például a 3 504 002 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás módszerét. Eszerint a (VIII) általános képletű 6-oxo-szteroidot diszubsztituált szénhidrogén-amid oldószerben, 150-200 °C-on, legalább ekvimoláris mennyiségű tributil-foszfinnal és nátrium-difluor-klór-acetáttal reagáltatjuk. Úgy tekinthető, hogy in situ tributil-foszfin-difluor-metilén képződik, és ez reagál a 6-helyzetű oxocsoporttal. A 4 567 000 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárást is használhatjuk. Eszerint (dietil-foszfinil)-difluor-metil-lítium hiedeg oldatához körülbelül (-60 °C) - (-80 °C) hőmérsékleten a védett 6-oxo-szteroid inert oldószeres, például tetrahydrofurános, dioxános vagy dietilén-glikol-dimetil-éteres (diglim) oldatát adjuk. A reagenst elkészíthetjük úgy, hogy dietil-difluor-metil-foszfónatot 1,1 ekvivalens lítium-diizopropil-amiddal -78 °C-on tetrahydrofuranban reagáltatunk.

Egy olyan (VIII) általános képletű vegyület, amelyben R és R₁ jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű vegyület — a képletben R és R₁ a fenti jelentésűek — oxidációjával állítható elő. Az átalakítást elvégezhetjük a szteroidkémia-



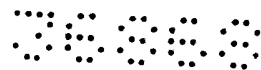
ban jól ismert oxidációs eljárásokkal, például a fentebb leírt módszerrel.

Egy (IX) általános képletű vegyületet, amelyben R és R_1 jelentése a fenti, egy (X) általános képletű vegyületből — a képletben R és R_1 a fenti jelentésű — az 5 β ,6 β -epoxidgyűrű felhasításával állíthatunk elő.

A hasítást elvégezhetjük Henbest, H. B. és munkatársai [J. Chem. Soc. 4765, 1957] módszerével, egy (X) általános képletű vegyületet bór-trifluorid/dietil-éter komplexszel reagáltatva inert oldószerben, például benzolban vagy dietil-éterben, körülbelül 0-50 °C hőmérsékleten. Az 5,6 β -epoxid esetében a hasítás a kívánt diaxiális 5 α ,6 β -fluor-hidrint eredményezi.

Egy (X) általános képletű vegyületet, amelyben R és R_1 jelentése a fenti, egy (XI) általános képletű vegyületből — a képletben R és R_1 a fenti jelentésűek — dehidrobrómozással állíthatunk elő, például Templeton, J. F. és munkatársai [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1361 (1987)] módszerével. Eszerint az 5 α ,6 β -brómhidrin inert szerves oldószeres, például metilén-dikloridos vagy tetrahidrofurános oldatát bázisos alumínium-oxiddal keverjük szobahőmérsékleten. Úgy is eljárhatunk, hogy az 5 α ,6 β -brómhidrint gyenge bázissal, például nátrium-acetáttal alkoholos, így metanolos oldatban, 20 °C és a forrás hőmérséklete közötti hőmérséklettartományban kezeljük a 625 669 számú belgiumi szabadalmi leírás eljárása szerint.

Egy (XI) általános képletű vegyület, amelyben R és R_1 a fenti jelentésűek, egy (XII) általános képletű vegyületből — a



képletben R és R₁ a fenti jelentésűek — egy N-bróm-amiddal, például N-bróm-acetamiddal vagy N-bróm-szukcinimiddal reagáltatva állítható elő, adott esetben perklórsav jelenlétében, vizes oldószerkeverékben, így vizes dioxánban vagy vizes 1,2-dimetoxi-etánban 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten például a szakirodalomban [J. Chem. Soc. 4108 (1959)] leírtak szerint.

A (XIII) általános képletű vegyületek ismert vegyületek, vagy ismert módszerekkel ismert vegyületekből előállíthatók.

Ha a találmány szerinti új vegyületekben és köztitermékekben olyan csoportok vannak, amelyeket az itt leírt reakciók előtt védeni kell, akkor ezeket a csoportokat a szerves kémiában jól ismert eljárásokkal a kérdéses reakciók előtt megvédjük, és a reakciók lezajlása után a védőcsoportokat eltávolítjuk.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az androgének bioátalakulását ösztrogénekké, azaz szteroid aromatáz inhibitorok.

A vegyületek aromatáz gátló hatását a Thompson és Siiteri [J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974)] által leírt in vitro vizsgálattal bizonyítottuk. A módszer enzimforrásként humán méhlepény mikroszomás frakciót használ. Ebben a vizsgálatban az androsztén-dion aromatizációs átalakulását ösztroonná úgy értékeljük ki, hogy az (1 β -³H) androsztén-diont (50 nM) redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) jelenlétében az enzimkészítménnyel inkubáljuk, és a 20 perc inkubálás alatt 37 °C-on képződött ³H₂O mennyiségét mérjük.



A különböző koncentrációkban inkubált vegyületek megfelelő aromataz-gátló hatást mutatnak.

A találmány szerinti vegyületek aromataz-gátló hatásúak, ennek következtében csökkentik az ösztrogén-szintet, így alkalmasak emlősök, beleértve az emberek különböző ösztrogén-függő betegségeinek kezelésére és megelőzésére. Ezek a betegségek, például a mell-, méhnyálkahártya-, petefészek- és hasnyálmirigy-rák, a férfi emlőmirigyek kóros növekedése, jóindulatú mellbetegségek, endometriosis, policisztás petefészek megbetegedés és a korai pubertás. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a prosztata túltengés (hyperplasia) kezelésében és/vagy megelőzésében is. Továbbá felhasználhatók a vegyületek az oligospermiával (sperma csökkenés az ondó kivételében) társult hím meddőség kezelésében és a peteérés és pete-nidációt (pete beágyazódás a méhnyálkahártyába) gátló hatásuk folytán a női termékenység szabályozására.

A találmány szerinti vegyületek gyenge toxicitásuk következtében biztonságosan használhatók a gyógyászatban. Közelítő akut toxicitásuk (LD_{50}) például egérben, növekvő egyedi dózisok adagolásával, a kezelést követő hetedik napon mérve is elhanyagolható volt.

A találmány szerinti vegyületek különböző gyógyszerformákban adagolhatók, például orálisan, tabletták, kapszulák, cukor- vagy filmbevonatú tabletták, oldatok vagy szuszpenziók formájában; rektálisan, végbélkúpok alakjában; vagy parenterálisan, például intramuszkulárisan vagy intravénás injekcióban vagy infúzióban.



A dózis nagysága függ a kortól, testtölegetől, a beteg állapotától, a beadás módjától; például felnőtteknek orálisan naponta egyszer-ötször adva, körülbelül 10-től 150-200 mg dózisonként.

A találmány tárgyát képezik olyan gyógyszerkészítmények, amelyek a találmány szerinti vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal (vivő- vagy töltőanyagok) együtt tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket rendszerint hagyományos módszerekkel készítjük el, és a gyógyszerészetileg megfelelő formában adjuk be.

A szilárd, orális gyógyszerformák a hatóanyag mellett tartalmazhatnak például töltőanyagokat, így laktózt, glükózt, szacharózt, cellulózt, gabonakeményítőt vagy burgonyakeményítőt; síkosítóanyagokat, például kavasavat, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot és/vagy polietilén-glikolokat; kötőanyagokat, például keményítőket, arabmézgát, zselatint, metil-cellulózt, karboximetil-cellulózt vagy polivinil-pirrolidont; szétesést elősegítő szereket, például keményítőt, alginsavat, alginátokat vagy nátrium-keményítő-glikolátot; pezsgőkeverékeket; színezékeket, édesítőket; nedvesítőszereket, például lecitint, poliszorbátokat, lauril-szulfátokat; és általában a gyógyszerkészítményekben használt, nem toxikus és farmakológiailag hatástalan anyagokat. Az említett gyógyszerkészítmények ismert módszerekkel készíthetők el, például keveréssel, granulálással, tablettázással, cukorbevonási vagy filmbevonási eljárásokkal. Az orális beadásra



szolgáló folyékony diszperziók lehetnek például szirupok, emulziók és szuszpenziók.

A szirupok vivőanyagként tartalmazhatnak például szacharózt vagy szacharózt glicerinnel és/vagy manittal és/vagy szorbittal együtt.

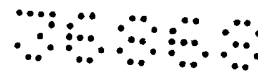
A szuszpenziók és emulziók vivőanyagai lehetnek például természetes gumi, agar, nátrium-alginát, pektin, metil-cellulóz, karboximetil-cellulóz vagy polivinil-alkohol.

Az intramuszkuláris injekciók céljára szolgáló szuszpenziók vagy oldatok a hatóanyag mellett tartalmazhatnak gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokat, például steril vizet, olivaolajat, etil-oleátot, glikolokat, például propilénglikolt és kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot. Az intravénás injekciók vagy infúziós oldatok vivőanyagai lehetnek például a steril víz vagy előnyösen lehetnek steril vizes, izotoniás sóoldatok formájában.

A végbélkúpok tartalmazhatnak a hatóanyag mellett gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokat, például kakaóvaját, polietilénglikolt, felületaktív polioxi-etilén-szorbitán-zsír-savésztert vagy lecitint.

A jelen találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása ember és állat gyógykezelésére, elsősorban aromatáz inhibitorként.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása aromatáz-inhibitorként használható gyógyszerek előállítására.



A találmány tárgya még az eljárás aromataz gátlására emlősökben, így emberben is, oly módon, hogy az emlősöknek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

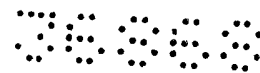
A találmány tárgyát képezik az aromatazt gátló szerek is, amelyek (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a következő példákkal szemléltetjük.

1. Példa:

Olyan (I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben A karbonilcsoport, R hidrogénatom és a ~~---~~ szimbólum egyes kötést jelent.

Először Jones-reagenst készítünk úgy, hogy 2,672 g króm-trioxidot 2,3 ml tömény kénsavban feloldunk, majd az oldatot vízzel 10 ml-re hígítjuk. Ezután 358 mg (1 mmol) 6-(difluor-metilén)-5 α -fluor-androsztán-3,17-diolt 30 ml acetonban feloldunk, és ehhez az oldathoz részletekben, keverés és hűtés közben 2 ml Jones-reagenst adunk. A reakcióelegyet fél órán át 10-15 °C és újabb fél órán át 20-25 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 ml metanolt adva az oldathoz a reagens fölöslegét elbontjuk. A képződött zöld színű oldatot a krómsók eltávolítása céljából szűrjük, és ezután óvatosan vízzel hígítjuk. A nyers 6-(difluor-metilén)-5 α -fluor-androsztán-3,17-dion csapadékként kiválik. A csapadékot kiszűrjük, szárítjuk, 10 ml benzolban feloldjuk, és bázikus alumínium-oxid oszlopon (20 g) adszorbeáljuk. Az oszlopot benzol/dietil-éter eleggyel



eluálva tiszta 6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-diont kapunk (167 mg; 50 % kitermelés).

Elemanalízis eredménye a $C_{20}H_{24}F_2O_2$ összegképletre:

számított (%): C 71,83; H 7,23; F 11,36;

talált (%): C 71,71; H 7,11; F 11,42;

IR cm^{-1} : 1740 (17-CO), 1725 (C=CF₂), 1670 (3-CO),
1620 (Δ^4).

Tömegspektrum (m/z): 334.

2. Példa:

Olyan (I) általános képletű vegyület előállítás, amelyben A karbonilcsoport, R hidrogénatom és a ---- szimbólum kettős kötés.

334 mg (1 mmol) 6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-diont és 360 mmol benzol-szelénsavanhidridet 30 ml klór-benzolban 4 órán át 90-100 °C-on melegítünk. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluensként benzol/dietil-éter elegyet alkalmazva. Ily módon tiszta 6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-3,17-diont kapunk (266 mg; 80 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{22}F_2O_2$ összegképletre:

számított (%): C 72,27; H 6,67; F 11,43;

talált (%): C 72,15; H 6,55; F 11,35.

IR cm^{-1} : 1735 (17-CO), 1720 (C=CF₂), 1650 (3-CO),
1610 (Δ^4).

Tömegspektrum (m/z): 332.



3. Példa:

Olyan (I) általános képletű vegyület előállítás, amelyben A hidroxil-metiléncsoport, R hidrogénatom és a  szimbólum egyes vagy kettős kötés.

334 mg (1 mmol) 6-(difluor-metilén)androszt-4-én-3,17-diont 20 ml metanolban oldunk, az oldathoz 0 °C-on 10 perc alatt, keverés közben 57 mg (1,5 mmol) nátrium-[tetrahydro-borát]-ot adunk, és az elegyet 0 °C-on még 1 órán át keverjük. A reakcióelegyhez néhány csepp ecetsavat adunk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk. Gradiens-elválást végzünk benzol/dietil-éter eleggyel, így tiszta 6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-17 β -ol-3-ont kapunk (202 mg; 60 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{26}F_2O_2$ összegképletre:

számított (%): C 71,40; H 7,79; F 11,30;

talált (%): C 71,31; H 7,68; F 11,15.

IR cm^{-1} : 3410 (OH), 1720 (C=CF₂), 1675 (3-CO),
1625 (Δ^4).

Tömegspektrum (m/z): 336.

Ezzel az eljárással a megfelelő (IV) általános képletű vegyületekből kiindulva a következő egyedi izomereket és azok 17 α ,17 β -keveréseit állítottuk elő:



6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-17 α -ol-3-on,
6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 α -ol-3-on és
6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 β -ol-3-on.

4. Példa:

442 mg (1 mmol) 3 β ,17 β -diacetoxi-6-(difluor-metilén)-5 α -fluor-androsztán 336 mg (6 mmol) kálium-hidroxidot tartalmazó 15 ml metanollal készített oldatát 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, majd vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot aceton-hexán elegyből kristályosítjuk, így tiszta 6-(difluor-metilén)-5 α -fluor-androsztán-3,17-diolt kapunk (323 mg; 90 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a C₂₀H₂₉F₃O₂ összegképletre:

számított (%): C 67,02; H 8,15; F 15,90;

talált (%): C 67,10; H 8,05; F 15,81.

Tömegspektrum (m/z): 358

IR cm⁻¹: 3350 (OH), 1720 (C=CF₂).

5. Példa:

408 mg (1 mmol) 3 β ,17 β -diacetoxi-5 α -fluor-androsztán-6-on és 344 mg (1,7 mmol) tributil-foszfin 2 ml N-metil-2-pirroolidonnal készített oldatát 180 °C hőmérsékletre melegítjük.



Ehhez az oldathoz 40 perc alatt hozzácsepegtetjük 401 mg (3,3 mmol) nátrium-klór-difluor-acetát 6 ml N-metil-2-pirrolidonnal készített oldatát. A reakcióelegyet lehűtjük, benzolban feloldjuk, és az oldatot oszlopkromatografáljuk. Benzol/dietil-éter eleggyel gradiens eluálást végzünk, így a kiindulási anyag mellett a kívánt 3 β ,17 β -diacetoxi-6-(difluor-metilén)-5 α -fluor-androsztánt kapjuk (133 mg; 30 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a C₂₄H₃₃F₃O₄ összegképletre:

számított (%): C 65,14; H 7,52; F 12,88;

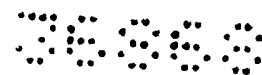
talált (%): C 65,05; H 7,44; F 12,75.

Tömegspektrum (m/z): 442.

IR cm⁻¹: 1740 (-OCOCH₃), 1725 (C=CF₂).

6. Példa:

408 mg (1 mmol) 3 β ,17 β -diacetoxi-5 α -fluor-androsztán-6 β -ol 20 ml acetonnal készített oldatához, 10-15 °C-ra hűtve, részletekben 1 ml Jones-reagenst adunk. Az oldatot fél órán át 10-15 °C-on, majd további fél órán át 20-25 °C-on keverjük. Ezután az elegyhez 1 ml metanolt adunk, és a zöld színű elegyet szűrjük, a szűredéket vízzel óvatosan hígítjuk, így kapjuk a nyers terméket csapadék alakjában. A csapadékot kiszűrjük, és szilikagélen kromatografáljuk. Benzol/dietil-éter eleggyel gradiens-eluálást végzünk, így tiszta 3 β ,17 β -diacetoxi-5 α -fluor-androsztán-3-ont kapunk (327 mg; 80 % kitermelés).



Elemanalízis eredmények a $C_{23}H_{33}FO_5$ összegképletre:

számított (%): C 67,62; H 8,14; F 4,65;

talált (%): C 67,45; H 8,05; F 4,57.

Tömegspektrum (m/z): 408.

IR cm^{-1} : 1735 (acetát), 1705 (6-keton).

7. Példa:

389 mg (1 mmol) 3 β ,17 β -diacetoxi-5,6 β -epoxi-androsztán 20 ml benzollal készített oldatát 227 mg (1,6 mmol) bór-tri-fluorid-dietil-éteráttal fél órán át 20-25 °C hőmérsékleten reagáltatjuk. Az oldatot vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot az előbbi példákban leírt módon kromatográfiásan tisztítva, tiszta 3 β ,17 β -diacetoxi-5 α -fluor-androsztán-6 β -olt kapunk (308 mg; 75 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a $C_{23}H_{35}FO_5$ összegképletre:

számított (%): C 67,29; H 8,59; F 4,63;

talált (%): C 67,15; H 8,46; F 4,65.

Tömegspektrum (m/z): 408.

IR cm^{-1} : 3350 (hidroxi), 1735 (acetát).

8. Példa:

471 mg (1 mmol) 5 α -bróm-3 β ,17 β -diacetoxi-androsztán-6 β -ol 3 g bázisos alumínium-oxidot tartalmazó 25 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 2 órán át 20-25 °C-on keverjük. Az alumí-



nium-oxidot kiszűrjük, a maradékot metilén-dikloriddal mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és acetonelegyből kristályosítjuk, így tiszta 3 β ,17 β -diacetoxi-5,6 β -epoxi-androsztánt kapunk (233 mg; 60 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a C₂₃H₃₄O₅ összegképletre:

számított (%): C 70,74; H 8,78;

talált (%): C 70,55; H 8,65.

Tömegspektrum (m/z): 390.

IR cm⁻¹: 1735 (acetát).

9. Példa:

379 mg (1 mmol) 3 β ,17 β -diacetoxi-androszt-5-én 5 ml dioxánnal készített oldatát fél órán át 20-25 °C-on 193 mg (1,4 mmol) N-bróm-acetamid 0,1 ml 70 %-os perklórsav és 1 ml víz elegyével reagáltatjuk. Az elegyet vízzel hígítjuk, ezután benzollal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroform-hexán elegyből kristályosítjuk, így tiszta 5 α -bróm-3 β ,17 β -diacetoxi-androsztán-6 β -olt kapunk (306 mg; 65 % kitermelés).

Elemanalízis eredmények a C₂₃H₃₅BrO₅ összegképletre:

számított (%): C 58,60; H 7,48; Br 16,95;

talált (%): C 58,30; H 7,35; Br 16,60.

Tömegspektrum (m/z): 471.

IR cm⁻¹: 3350 (OH), 1736 (acetát).



10. példa:

0,150 g tömegű, 25 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták készítése.

Összetétel (10 000 tablettára):

6-(Difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-dion	250 g
Laktóz	800 g
Gabonakeményítő	415 g
Talkum	30 g
Magnézium-sztearát	5 g.

A 6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-diont, a laktózt és a gabonakeményítőt felét összekeverjük; a keveréket 0,5 mm lyukbősségű szitán átszitáljuk. A gabonakeményítőt (10 g) 90 ml meleg vízben szuszpendáljuk, és az így kapott pasztával a port granuláljuk. A granulátumot szárítjuk, és 1,4 mm lyukbősségű szitán átszitáljuk. Ezután a maradék keményítőt, talkumot és magnézium-sztearátot az átszitált granulátumhoz adjuk, gondosan összekeverjük, és a keverékből tablettákat készítünk.

11. Példa:

0,200 g tömegű, 20 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák készítése.

Összetétel 500 kapszulára:

6-(Difluor-metilén)-androszt-4-én-17 β -ol-3-on	10 g
Laktóz	80 g
Gabonakeményítő	5 g
Magnézium-sztearát	5 g.

Alapos összekeverés után 0,200 g-os adagokat mérünk ki,
és az egyes adagokat kétrészes kemény zselatinkapszulákba
töltjük.



Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a ~~==~~ szimbólum kettős vagy egyes kötést jelent;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
és

A jelentése karbonilcsoport, $=CH\sim OH$ képletű vagy olyan $=CH\sim OR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 acilcsoportot jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése karbonilcsoport vagy $=CH\sim OH$ képletű csoport;

R jelentése hidrogénatom, és

a ~~==~~ szimbólum egyes vagy kettős kötést jelent.

3. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó alábbi vegyületek:

6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-3,17-dion;

6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-17 α -ol-3-on;

6-(difluor-metilén)-androszt-4-én-17 β -ol-3-on;

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-3,17-dion;

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 α -ol-3-on és

6-(difluor-metilén)-androszta-1,4-dién-17 β -ol-3-on,

amelyek szükség esetén lehetnek α - vagy β -epimerek vagy ezeknek az epimereknek α,β -keverékei.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet —

a képletben R az 1. igénypontban meghatározott jelentésű —



dehidrofluorozunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek képletében a --- szimbólum egyes kötést jelent és A jelentése karbonilcsoport; vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet —

a képletben R az 1. igénypontban meghatározott jelentésű — dehidrogénezünk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek képletében a --- szimbólum kettős kötést jelent, és A jelentése karbonilcsoport; vagy

c) egy (IV) általános képletű vegyületet —

a képletben R és a --- szimbólum az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek —

szelektíven redukálunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek képletében a --- szimbólum és R az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, és A jelentése $\text{=CH}\sim\text{OH}$ képletű csoport; vagy

d) egy (V) általános képletű vegyületet —

a képletben R és a --- szimbólum az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek —

acilezünk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek képletében R és a --- szimbólum az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, és A jelentése olyan $\text{=CH}\sim\text{OR}_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése acilcsoport;

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk;

és/vagy

kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületek izomerkeveréseit az egyes izomerekre szétválasztjuk.



5. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot és/vagy töltőanyagot és hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

6. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület emberi vagy állati szervezet terápiás kezelésében való felhasználásra.

7. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület aromatáz inhibitorként való alkalmazásra.

8. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása aromatáz inhibitorként használható gyógyszer előállítására.

9. Eljárás aromatáz gátlására emlősökben, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

10. Aromatáz gátló szer, amely egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 151-3663, Fax: 151-3664

L1

3. sz.

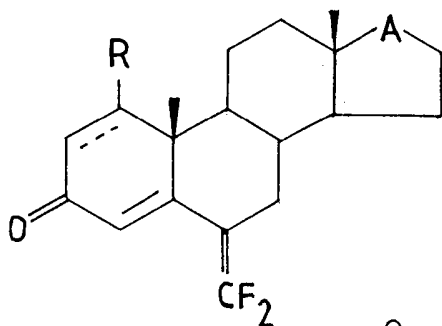
2649/93

64968

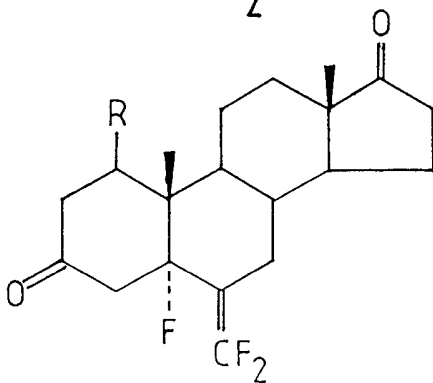
57738/BE

3/1

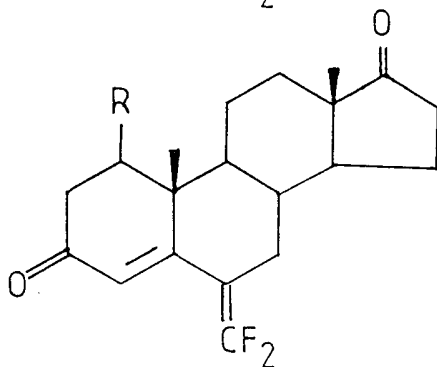
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



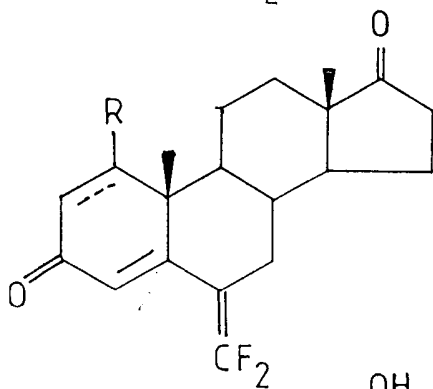
(I)



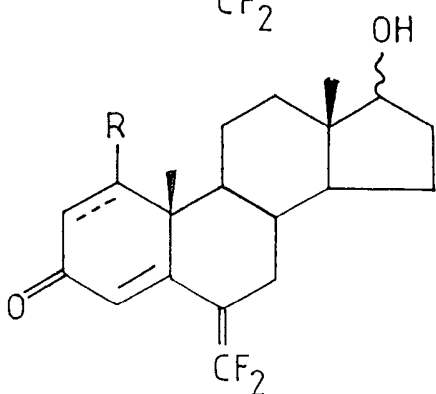
(II)



(III)



(IV)



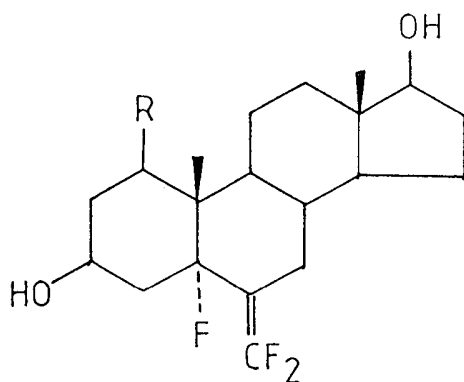
(V)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsinház u. 10.
Telefon: 153-3753, Fax: 153-3664

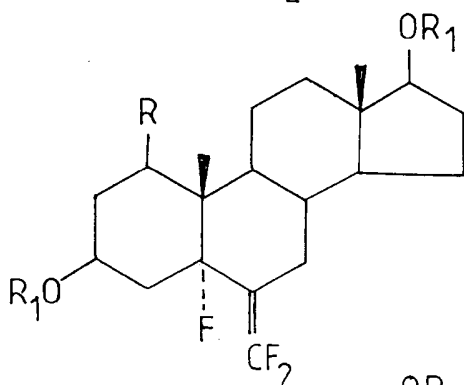
2649/93

57.738/BE
3/2

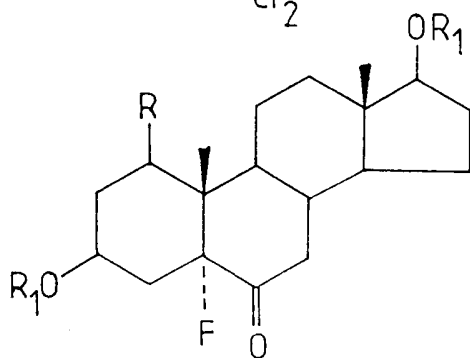
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



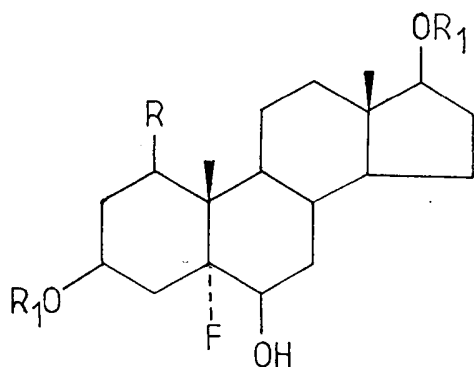
(VI)



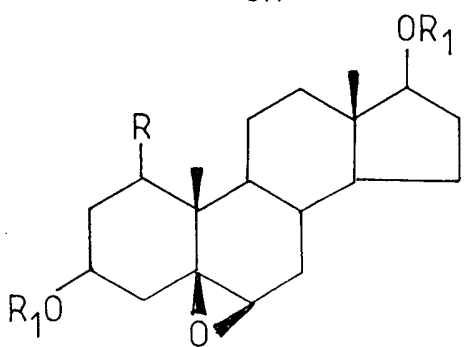
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

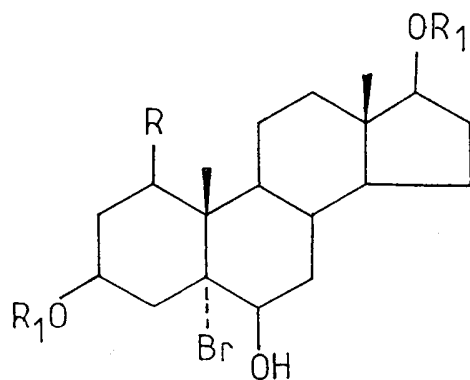
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3793, Fax: 153-3664

2649/93

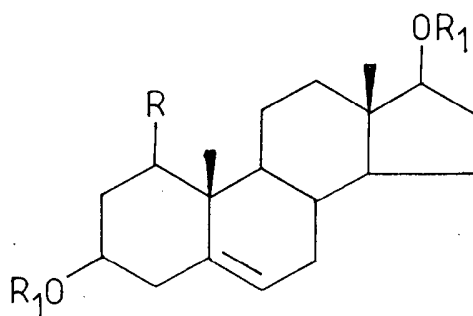
57.738.7 BE

3/3

KÖZZÉTETELI
FELDANY



(XI)



(XII)