

67311

[illegible]

KIVONAT

6,7-módosított 11⁸-aril-4-ösztrének, azaz B-fallamás
egyéb módosítások, előadás első feladatára, közösen tanulni

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, BERLIN ÉS BERGKAMEN,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 12. 21. (PCT/EP 91/02493 sz.)

Elsőbbsége: 1990. 12. 22. (P 40 42 007.8 sz.)

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi közzététel napja: 1992. 07. 09. PC T/EP 31/02493

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11277.

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek képezik, melyek az (IX) általános képletű hőstabilizátor hatására

képezik, ahol

x oxigénatom vagy az /a/ képletű hidroxíminocsoport;

R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport;

R² hidroxicsoport, ~~1-10~~-szénatomos alkoxi- vagy ~~1-10~~-szénatomos
aciloxicsoport;

R^3 hidrogénatom, $-(CH_2)_n-CH_2Z$ általános képletű csoport, ahol n értéke ~~0, 1, 2, 3, 4 vagy 5~~, Z hidrogénatom, cianecsoport vagy az

-OR⁵ általános képletű csoport, ahol R⁵ hidrogénatomot, 1-10

szénatomos alkilcsoportot vagy 1-10 szénatomos acileseportot

jelent; $-(CH_2)_mC \equiv C-Y$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0,

1 vagy 2 ~~és~~ Y-hidrogénatomot, fluoratomot, klór-, bróm- vagy

jódatomot, 1-10 szénatomos hidroxil-alkil-, 1-10 szénatomos alko-

xi-alkil- vagy 1-10 szénatomos aciloxi-alkilcsoportot jelent;
 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$ általános képletű csoport, ahol p
 értéke 0 vagy 1 és k értéke 0, 1 vagy 2 és R^6 hidrogénatomot,
 hidroxicssoportot, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos
 aciloxicssoportot jelent; vagy R^2 és R^3 együtt egy ^{oxigén tartalmú} ~~/b/~~, ~~/c/~~ vagy
^{hidrogén tartalmú} ~~/d/~~ képletű csoportot alkot, ahol x értéke 1 vagy 2;
 R^4 hidrogénatom; cianocsoport; klór-, fluor-, bróm-, jódatom; egy
 trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoport; ~~egyenes vagy elágazó~~
~~lancú, telített vagy telítetlen~~ 1-8 szénatomos szénhidrogén-,
 -acil- vagy alkoxi-alkilcsoport; egy ~~/e/~~ képletű aminocsoport,
 ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4
 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő ~~/f/~~ képletű
 aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$ általános képletű cso-
 port, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogénatomot, metil-,
 etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-
 dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy egy ^{vagy (1,3)} ~~(1,3)~~ általános
^{vagy (1,5) heteroatomos helyettesítő csoport} ~~képletű heteroarilcsoport, ahol A~~ ^{nitrogén-,} ~~oxigén- vagy kénat-~~
~~om, -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy -C-N-C- elemsort jelent,~~
 és R^{10} hidrogénatomot, cianocsoportot, klór-, fluor-, bróm-,
 jódatomot, egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoportot,
 egyenes vagy elágazó lancú telített vagy telítetlen 1-8 szénato-
 mos alkil-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoportot jelent;
 egy ~~/e/~~ képletű aminocsoport, ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül
 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy
 egy megfelelő ~~/f/~~ képletű aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$
 általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogé-

natomot, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy (I β) általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogénatom és -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy a -C-C-N- elemsort jelenti, R¹⁰ pedig az előzőekben megadott jelentésű; vagy egy (I gamma) általános képletű fenilcsoport, ahol R¹⁰ az előzőekben megadott jelentésű;

G - amennyiben M és Q hidrogénatom - halogénatomot vagy egy ~~1-4 szénatomos~~ alkilcsoportot jelent, vagy - amennyiben M és Q együtt egy további kötést jelent - hidrogénatom, halogénatom vagy egy ~~1-4 szénatomos~~ alkilcsoport;

Q - amennyiben M és G hidrogénatom - egy ~~1-4 szénatomos~~ alkilcsoportot jelent, ahol ha M és Q vagy M és G hidrogénatom R⁴ nem jelenthet acilcsoportot;

G és M együtt - amennyiben Q hidrogénatom - metilén- vagy etilén-csoportot alkot.

Az új vegyületek erős antigesztagén, valamint antiglikokortikoid, antiminerálkortikoid és antiandrogén tulajdonságokkal rendelkeznek, és alkalmasak gyógyszerkészítmények előállítására.



1815/92
57.512/PA

E.G. & K.
Nemzetközi
Irodai Iroda
Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-4734, Fax: 153-3664

67311

MS 206 = 10791/00

31/00

41/00

43/00

AGUK 31/

565

58

6,7-módosított 118-aryl-4-ösztrének, *azt a szék méretét*

egy-egy darabot a csomagban és a csomagban is, hogy az
de nem a csomagban.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN ÉS BERGKAMEN,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: OTTOW Eckhard,

SCHWEDE Wolfgang,

CLEVE Arwed,

ELGER Walter,

CHWALISZ Krzysztof,

SCHNEIDER Martin,

FUHRMANN Ulrike, BERLIN,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 12. 21. (PCT/EP 91/02493 sz.)

Elsőbbsége: 1990. 12. 22. (P 40 42 007.8 sz.)

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

bejelentés száma
A nemzetközi közzététel napja: 1992. 07. 09. PCT/EP 91/02493

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11277.

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek – ahol

X oxigénatom vagy az /a/ képletű hidroxí-minocsoport;

R^1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^2 hidroxicssoport, 1-10 szénatomos alkoxi- vagy 1-10 szénatomos aciloxicssoport;

R^3 hidrogénatom, $-(CH_2)_n-CH_2Z$ általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, Z hidrogénatom, cianocsoport vagy az $-OR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 hidrogénatomot, 1-10 szénatomos alkilcsoportot vagy 1-10 szénatomos acilcsoportot jelent; $-(CH_2)_mC=C-Y$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2 és Y hidrogénatomot, fluoratomot, klór-, bróm- vagy jódatomot, 1-10 szénatomos hidroxí-alkil-, 1-10 szénatomos alkoxi-alkil- vagy 1-10 szénatomos aciloxi-alkilcsoportot jelent; $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$ általános képletű csoport, ahol p értéke 0 vagy 1 és k értéke 0, 1 vagy 2 és R^6 hidrogénatomot, hidroxicssoportot, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos aciloxicssoportot jelent; vagy R^2 és R^3 együtt egy /b/, /c/ vagy /d/ képletű csoportot alkot, ahol x értéke 1 vagy 2;

R^4 hidrogénatom; cianocsoport; klór-, fluor-, bróm-, jódatom; egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoport; egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos szénhidrogén-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoport; egy /e/ képletű aminocsoport, ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő /f/ képletű aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$ általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogénatomot, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-

dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy egy (Ia) általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy -C-N-C- elemsort jelenti, és R^{10} hidrogénatomot, cianocsoportot, klór-, fluor-, bróm-, jódatomot, egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoportot, egyenes vagy elágazó láncú telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos alkil-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoportot jelent; egy /e/ képletű aminocsoport, ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő /f/ képletű aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$ általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogénatomot, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy (Ib) általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogénatom és -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy a -C-C-N- elemsort jelenti, R^{10} pedig az előzőekben megadott jelentésű; vagy egy (I gamma) általános képletű fenilcsoport, ahol R^{10} az előzőekben megadott jelentésű;

G - amennyiben M és Q hidrogénatom - halogénatomot vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy - amennyiben M és Q együtt egy további kötést jelent - hidrogénatom, halogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Q - amennyiben M és G hidrogénatom - egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, ahol ha M és Q vagy M és G hidrogénatom R^4 nem jelenthet acilcsoportot;

G és M együtt - amennyiben Q hidrogénatom - metilén- vagy etilén-csoportot alkot -

valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik képezik. A

találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a fenti vegyületek előállítására, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű vegyületek felhasználása gyógyszerkészítmények előállítására, valamint az ezekhez szükséges új közbenső termékek.

A találmány tárgyát különösen azok az (I) általános képletű vegyületek képezik, melyekben X oxigénatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek R^2 , R_3 , R^5 és Y csoportjaiban szereplő alkoxi-, aciloxi-, alkil-, acil-, valamint hidroxil-alkilcsoportok 1-10 szénatomot, az Y csoportban előforduló alkoxi-alkil- vagy aciloxi-alkilcsoportok 2-10 szénatomot tartalmaznak. Az alkoxics csoportok közül a metoxi-, etoxi-, propoxi- és izopropoxics csoport előnyös; az acil/oxi/csoportok közül a formil/oxi/-, acetil/oxi/- és a propionil/oxi/csoport különösen előnyös.

Alkilcsoportokként mindenekelőtt a metil-, etil-, propil-, izopropil- valamint a terc-butilcsoport, hidroxil-alkilcsoportokként pedig a megfelelő, a hidroxics csoportot tetszőleges helyzetben tartalmazó szubsztituált csoportok említendők.

Az n index főként a 0, 1, 2 és 3 számértéket jelenti; amennyiben Z cianocsoport, egy ciano-metilcsoport ($n=0$) különösen előnyös. A már említett csoportokon kívül Y előnyösen hidrogén-, klór- vagy brómatomot is jelenthet.

Az R^3 csoportban levő alkenilcsoportok közül, melyek E- vagy Z-konfigurációjúak lehetnek, a propenil- és butenilcsoportok előnyösek, azaz amennyiben $R^3 - (CH_2)_p - CH=CH-CH_2-R^6$ általános képletű csoportot jelent, k értéke 0 vagy 1 és $p=0$.

Az R^6 csoport jelentésénél említett alkoxi- vagy aciloxicsoprtok egyenes és elágazó láncúak lehetnek és közülük a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- illetve a formiloxi-, acetiloxi- és a propioniloxicsoprt különösen előnyös.

Az R^4 csoportnál említett 1-8 szénatomos szénhidrogén- és alkoxi-alkilcsoportok mindenekeelőtt a metil-, etil-, propil-, izopropil-, ciklopentil- és a ciklohexilcsoportot illetve az alkoxi-metil- illetve 1- vagy 2-alkoxi-etilcsoportokat jelentik az említett szénhidrogéncsoportokkal; az R^4 1-8 szénatomos acilcsoportok közül főként az acetil-, propionil- és izobutirilcsoport említendő.

Amennyiben R^4 az /e/ általános képletű aminocsoportot jelenti, R^7 és R^8 előnyösen egyaránt metilcsoport, de az etilcsoport is előnyös, úgy, hogy a nitrogénatomnál kapcsolódó mmindkét csoport etilcsoportot vagy az egyik metil- a másik pedig etilcsoportot jelent.

Az R^9 szubsztituensek közül a metil-, etil- és a 2-(dimetil-amino)-etilcsoport emelendő ki.

Az (I α) általános képletű lehetséges heteroarilcsoportok közül az olyan 3-tienil-, 3-furil- és 3-pirrolilcsoportok előnyösek, melyekben R^{10} ciano-, metoxi- vagy dimetil-aminocsoportot jelent.

A találmány szerint (I β) általános képletű heteroarilcsoportokként főként a 3- vagy 4-piridil-, az 5-pirimidinil-, 4-piridazinil- vagy a pirazinilcsoportok jönnek számításba. Az (I gamma) általános képletű fenilcsoport R^{10} szubsztituense előnyösen ciano-, metoxi- vagy dimetil-aminocsoport, mely szubsztituensek előnyösen a fenilgyűrű p-helyzetében találhatók.

G halogénatomként főként a klóratomot és 1-4 szénatomos alkilcsoportként főként a metilcsoportot jelenti.

Q 1-4 szénatomos alkilcsoportként előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent.

G és M együtt előnyösen metilén-csoportot alkot.

A következőkben felsorolt vegyületek különösen előnyösek:

17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -(prop-1-inil)-4,6- Δ - Δ - Δ -3-on,

17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 β -metil-17 α -(prop-1-inil)-4- Δ - Δ -3-on,

17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 α -metil-17 α -(prop-1-inil)-4- Δ - Δ -3-on,

11 β -[4-(3-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6- Δ - Δ -3-on,

11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6- Δ - Δ -3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4- Δ - Δ -3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 α -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4- Δ - Δ -3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4- Δ - Δ -3-on,

6 β -bróm-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4- Δ - Δ -3-on,

6 β -bróm-11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4- Δ - Δ -3-on,

11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-

-ösztradién-3-on,

11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metil-szulfinil-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metil-szulfonil-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösz-

tradién-3-on,

17 β -hidroxi-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(3-tienil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(3-tienil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(2-tiazolil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(2-tiazolil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -(4-acetil-fenil)-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-4,6-ösztradién-3-on,

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(2-propenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on.

Az (I) általános képletű vegyületek a progeszteron kompetitív antagonistái (antigesztagének). Minden eddig ismert szteroidális antigesztagén egy Δ^4/Δ^9 -3-oxo-kromofor mellett egy,

előnyösen szubsztituált 11β -fenilcsoportot tartalmaz [A. Belanger, D. Philibert és G. Teutsch, Steroids 37, 2742 (1981); D. Philibert, T. Ojasoo és J. P. Raynand, Endocrinology 10, 1850 (1977), EP-A 057 115; G. Teutsch, T. Ojasoo és J. P. Raynand, J. Steroid Biochem. 31, 549 (1988)].

A találmány szerinti vegyületekhez közelálló ismert vegyületekként, melyeket az EP-A 0 190 759 szabadalmi bejelentésben írnak le, a 11β -(4-acil-fenil)-4,9-ösztradién-3-onok említendők, melyek a 6- és/vagy 7-helyzetben α - vagy β -állású halogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmaznak és a 17-helyzetű szénatom az antigesztagéneknél megszokott módon szubsztituált.

Nemrégiben az olyan antigesztagének eredetét is felfedezték, melyekben a 9,10-helyzetű kettős kötés helyett a 9-C-atom és a 11β -arilgyűrű orto-C-atomjainak egyike közt egy metilénhíd helyezkedik el (EP-A 0283428). Nyilvánvalóan a 11β -arilgyűrű bevezetése befolyásolja a gesztagénről az antigesztagén hatásra történő átmenetet. Mindenesetre eddig még nem sikerült egy olyan, a progeszteronhoz legközelebb álló antigesztagént, úgymond "antiprogeszteron"-t előállítani, mely nem tartalmaz 9,10-helyzetű kettős kötet, hanem egy 11β -arilcsoport mellett egy "szabad" 10β -szubsztituenssel, például hidrogénatommal rendelkezne. Azok a kísérletek, melyek arra irányultak, hogy a 11β -[4-(szubsztituált)-aril]- 17β -hidroxi-5(10)-ösztren-3-on vegyületeket híg ásványi savval rövid ideig kezelve a megfelelő 4(5)-helyzetű kettős kötetet tartalmazó vegyületekké izomerizálják (olyan körülmények között, melyek során a 11-szubsztituálatlan sorban az 5(10)-helyzetű kettős kötés 4(5)-helyzetbe történő eltolása

minden további nélkül végbemegy) kudarcba fulladtak [G. Neef, G. Sauer és R. Wiechert, Tetr. Lett., 24, 5205 (1983)].

11 β -4-aril-ösztréneket először a P 39 21 059.6 számú német szabadalmi bejelentésben ismertetnek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítása az /A/ reakcióvázlattal írható le.

A találmány szerint a (II) általános képletű vegyületeket [Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 107, 331, (1988)] először olyan (III) általános képletű vegyületekké alakítjuk, melyekben L $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoporthoz jelent, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4.

A (III) általános képletű vegyületeket katalitikus mennyiségű átmenetifém-katalizátor jelenlétében egy (Z) általános képletű arilvegyülettel – ahol M a $-B(alkil)_2$ vagy az $-Sn(alkil)_3$ csoportok egyike ahol az "alkil" 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy a $-B(OH)_2$, $-ZnHal$ vagy $-MgHal$ csoportok egyike, ahol Hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent, és $R^{4'}$ egy az R^4 jelentésénél megadott csoport – egy (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk – ahol R^1 az (I) általános képletnél megadott jelentésű és $R^{4'}$ a (Z) általános képletnél megadott jelentésű – és adott esetben, amennyiben az (I) általános képletben R^4 más jelentésű, mint ami a (IV) általános képletben $R^{4'}$ csoportként előfordul, egy olyan (IV) általános képletű vegyületet, ahol $R^{4'}$ brómatom vagy egy $R^{4'}$ csoportként álló metoxicsoporthoz $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ ($n=1, 2, 3, 4$) képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoporthoz történő átalakítása után egy (W) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 a végső, az

(I) általános képletben kívánt ilyen csoport és M a (Z) általános képletnél megadott jelentésű.

A (III) általános képletű vegyületben L előnyösen a trifluor-metil-szulfoniloxicsoportot jelenti. A (Z) általános képletű arilvegyületnek az L leváló csoportot tartalmazó vegyülettel történő kapcsolásához átmenetifém-katalizátorként a a találmány példáiban leírtak szerint a palládium-tetrakis--trifenil-foszfín (lásd az alább megadott irodalmi helyeken) szolgál, de ugyanolyan jól használható a nikkel-tetrakis--trifenil-foszfín vagy más hasonló átmenetifém-katalizátor is.

Azt a változatot, hogy a végsőként kívánt R^4 szubsztituenst egy $R^{4'}$ bróm- vagy metoxiszubsztituens funkcionálisálásán keresztül vezetjük be (IV) általános képletű vegyületbe, akkor választjuk, ha a kapcsolandó, $R^{4'}$ csoportként már az R^4 csoportot tartalmazó (Z) általános képletű arilvegyület nem hozzáférhető vagy kapcsolásra nem alkalmas. A Z általános képletnek megfelelő típusú vegyületeknek átmenetifém-katalizálta aril-kapcsolási reakcióit olyan vegyületekkel, melyek egy leváló csoportot tartalmaznak, például a következő helyeken ismertetik:

- Sn-(alkil)₃-szubsztituált-aromások: J.E. McCurry és S. Mohanraj, Tetrahedron Letters 24, No. 27, 2723-2726 (1983);
- X. Lu és J. Zhu, Communications, 726-727, (1987);
- Q.-Y. Chen és Z. Y. Yang, Tetrahedron Letters 27, No. 10, 1171-1174, (1986);
- S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera és G. Ortar, Tetrahedron Letters 27, No. 33, 3931-3934, (1986);
- A. M. Echavarren és J. K. Stille, J. Am. Chem. Soc. (1987), 109, 5478-5486 és J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 1557;

-B(OH)₂ és -B(O-alkil)₂-szubsztituált aromások:

Y. Hoshino, N. Miyaura és A. Suzuki, Bull. Chem. Soc, Jpn. 61, 3008 (1988);

H. Matsubasa, K. Seto, T. Tahara és S. Takahashi Bull. Chem. Soc, Jpn. 62, 3896 (1989);

-ZnCl-szubsztituált aromások:

R. McCague, Tetr. Lett., 28, 701, (1987);

A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, Syn. Les., 1, (1990), 47.

Az (V) általános képletű vegyületek, melyek megfelelő kiindulási anyagok az (I) általános képletű 10 β -H-szteroidok előállításánál, kényelmesen úgy állíthatók elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R^{4'} és R¹ az előzőekben megadott jelentésű, az aromás-rendszer és az 5-6 helyzetű kettős kötés változatlanul hagyása mellett, olyan (V) általános képletű vegyületté redukálunk, ahol R⁴ és R¹ a fent megadott jelentésű.

A (IV) általános képletű vegyületek redukciója során az (V) általános képletű 11 β -arilvegyületek képződnek (sztereoszelektív redukció).

A (IV) általános képletű vegyületben a 9(11)-kettős-kötés redukálására a találmány szerint különböző módszerek jönnek számításba. A találmány szerint előnyös, ha a redukciót egy elektropozitív fémmel egy elektron-szolvatizáló oldószerben vagy egy oldódást elősegítő anyagot tartalmazó oldószerben végezzük. Elektron-szolvatizáló oldószerként elsősorban az ammónia említendő.

A redukcióhoz elegendő már ekvimoláris mennyiségű redukálószer, de alkalmazhatjuk tekintélyes feleslegben is,

anélkül, hogy az aromás rendszert és/vagy az 5,6-helyzetű kettős kötést megtámadná.

Elektropozitív fémekként minden Birch-redukciónál alkalmas fém használható. A találmány szerint a lítium, kálium és kalcium, ezek közül is főként a lítium előnyös.

Az (V) általános képletű vegyületeket különböző módszerekkel, mindenkor a végtermékként kívánt (I) általános képletű vegyület szerint, dolgozhatjuk fel.

Egyrészt az (V) általános képletű diketál-vegyületeket erős savval kezelve a megfelelő (VI) általános képletű 3,17-diketonokká alakíthatjuk.

Ezekből folyamatos módszerrel (lásd kísérleti részt) egy (VII) általános képletű (Alk=1-4 szénatomos alkilcsoport) dienolétert állítunk elő.

A (VII) általános képletű enoléter alapanyagul szolgál a 17-helyzetű szénatomnál a kívánt R^2 és R^3 szubsztituensek bevezetéséhez.

Ezt a bevezetést az irodalomból ismert eljárásokhoz hasonlóan (például J. Fried, J. A. Edwards, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Van Nostrand Reinhold Company, 1972, 1. és 2. kötet; "Terpenoids and Steroids", Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, 1-2. kötet) a C-17-ketonra történő nukleofil addícióval végezzük.

R^3 csoportként egy $-C\equiv C-Y$ általános képletű – ahol Y a fent megadott jelentésű – szubsztituens bevezetése egy $MC\equiv C-Y'$ általános képletű fémezett vegyület segítségével történik, ahol Y' egy alkin-védőcsoport, például trimetil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szililcsoport.

A szerves fémvegyületet in situ is képezhetjük és hozhatjuk reakcióba a 17-ketonnal. Így például a 17-keton egy megfelelő oldószerrel készített oldatát acetilénnel és alkálifémmel, főként káliummal, nátriummal vagy lítiummal kezeljük alkohol vagy ammónia jelenlétében. Az alkálifémet használhatjuk például metil- vagy butillítium alakjában is. Oldószerekként főként a dialkiléterek, tetrahidrofurán, dioxán, benzol és a toluol megfelelőek.

A 3-hidroxi-propin, -propén 17-helyzetbe történő bevezetését úgy végezzük, hogy a 17-ketont a propargil-alkohol (3-hidroxi-propin) dianionjával reagáltatjuk. Így például az in situ előállított propargil-alkohol-dikáliumsóval a 17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-17 β -hidroxi-származékot vagy a 3-hidroxi-propin fémezett származékával, például 1-lítium-3-(tetrahidro-piran-2'-iloxi)-prop-1-in-1-iddel a 17-[3-(tetrahidro-piran-2'-iloxi)-prop-1-inil]-17 β -hidroxi-származékot képezzük, melyeket azután a 17-(3-hidroxi-propil- illetve -prope-nil)-17 β -hidroxi-vegyületekké redukálhatunk. Ez például szobahőmérsékleten és normál nyomáson oldószerekben, például metanolban, etanolban, propanolban, tetrahidrofuránban (THF) vagy etilacetátban, nemesfém katalizátor, például platina vagy palládium hozzáadása közben végzett hidrogénezéssel történhet.

A homológ hidroxi-alkin-, hidroxi-alkén- és hidroxi-alkáncsoportok bevezetését a megfelelő módon a propargil-alkohol homológjaival végezzük.

A hidroxi-propenilcsoportban Z-konfigurációjú kettős kötést tartalmazó vegyületet úgy képzünk, hogy az acetilénes hármas kötést egy dezaktivált nemesfém katalizátor jelenlétében

hidrogénezzük [J. Fried, J. A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company (1972), 134. old.; és H. O. House: Modern Synthetic Reactions (1972), 19. old.]. Dezaktivált nemesfém katalizátorként például 10 % palládium bárium-szulfáton – egy amin jelenlétében – vagy 5 % palládium kalciumkarbonáton – ólom(II)acetát hozzáadása közben – jön számításba. A hidrogénezést egyenértéknyi mennyiségű hidrogén felvétele után megszakítjuk.

A hidroxipropenilcsoportban E-konfigurációjú kettős kötést tartalmazó vegyületet úgy állítunk elő, hogy az acetilén hármas kötést az önmagában ismert módon redukáljuk. Az irodalomban számos módszer található az alkinok transz-olefinekké történő átalakítására. Ez történhet például nátriummal, folyékony ammóniában redukálva [J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 216], nátriumamiddal, folyékony ammóniában reagáltatva [J. Am. Chem. Soc. (1955) 3558], lítiummal rövidszénláncú aminokban reagáltatva [J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3378], boránokkal reagáltatva [J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 3395 és 94 (1972) 6560], diizobutil-alumíniumhidriddel és metil-lítiummal redukálva [J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 5085] és főként lítiumalumíniumhidrid/alkoholát rendszerrel redukálva [J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 4245]. A hármas kötés redukciójára alkalmas további lehetőség, hogy a reakciót króm(II)szulfáttal végezzük víz vagy dimetilformamid jelenlétében enyhén savas közegben [J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 4358], valamint általában a redukció történhet átmenetifém-vegyületekkel ezek oxidációs fokának változása közben.

A hidroxialkének bevezetése közvetlenül is történhet egy megfelelő fémezett hidroxialkénvegyület, például az 1-líti-

um-3-(tetrahidro-piran-2'-iloxi)-prop-1(E)-én [J. Org. Chem. 40 2265] vagy az 1-lítium-3-(tetra-hidropiran-2'-iloxi)-prop-1(Z)-én [Synthesis 1981, 999] addíciójával. Homológok ilyen módon szintén bevezethetők.

A 3-hidroxi-propán 17-helyzetbe történő bevezetése közvetlenül is történhet, úgy, hogy a 17-ketont 3-halogén-propanolok – ahol a hidroxicsoport a fémező-lépésben alkoholát alakjában [Tetrahedron Letters (1978), 3013] vagy védett funkciójú alakban [J. Org. Chem. 37, 1947] van jelen – fémezett származékaival 17-(3-hidroxi-propil)-17 β -hidroxi-vegyületté illetve a terminális hidroxicsoportnál védett vegyületté reagáltatjuk. Védőcsoportokként például a következő jönnek számításba: az etoxi-etil-, tetrahidro-piranyl- és a metoxi-metilcsoport.

Amennyiben olyan (I) általános képletű végtermék előállítása kívánt, ahol R^2/R^3 a /c/ általános képletű csoportot jelenti, ahol x értéke 1 vagy 2, úgy a 17-(3-hidroxi-propil)- illetve 17-(4-hidroxi-butyl)-vegyületet, az önmagában ismert módon, például Jones'-reagenssel, mangándioxiddal, piridíniumdikromáttal, krómsav-piridin rendszerben vagy az ezüstkarbonát/celit Fetizon-reagenssel [Compt. rend. 267 (1968) 900] oxidáljuk.

Az R^2/R^3 csoportként /b/ általános képletű csoportot – ahol x értéke 1 vagy 2 – tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása úgy történik, hogy a megfelelő 17-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil- illetve 17-(4-hidroxi-but-1(Z)-enil)-17 β -hidroxi-eduktot gyűrűzárjuk. A telítetlen 5- vagy 6-gyűrű-spiroéter palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezése a telített spiroéterhez vezet.

A 17-ciano-metil-oldallánc beépítését az önmagában ismert módon, a 17-ketonból például a 17-spiroepoxidon keresztül, és az utóbbit HCN-dal Z szerint hasítva végezzük [Chem. 18 (1978) 259-260].

A 17-hidroxi-acetil-oldallánc bevezetése is az önmagukban ismert módszerrel, például a J. Org. Chem. 47 (1982), 2993-2995; a Cem. Ber. 113 (1984), 1184 illetve az US-4.600.538 helyen leírtak szerint történhet.

Az oldalláncokat tartalmazó (VIII) általános képletű vegyületekből kiindulva dienoléter-brómozással, majd brómhidrogén hasítással [J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, 265-374; Tetrahedron 42 (1986) 2971] a 3,4-kettős kötés mellett a 6,7-helyzetű kettős kötés alakítható ki.

A dienoléter-brómozás például a Steroids I, 233 helyen leírtakhoz hasonlóan történik.

A brómhidrogén hasítást a *⁶-kettős kötés képződése közben úgy végezzük, hogy a 6-bróm-vegyületet bázikus szerrel, előnyösen lítiumbromiddal és lítiumkarbonáttal vagy lítiumbromiddal és kalciumkarbonáttal egy aprotikus oldószerben, például dimetilformamidban, 50°C és 120°C közti hőmérsékleten melegítjük. A HBr hasítására egy további lehetőség az, hogy a 6-bróm-vegyületet kollidinben vagy lutidinben melegítjük.

Egy 6-metilénecsoport bevezetését például úgy végezhetjük, hogy egy 3-amino-3(4),5(6)-dién-származékból indulunk ki, ezt formaldehiddel alkoholos oldatban [Helv. Chim. Acta, 56 (1973) 2396] reagáltatva a 6 α -hidroximetilcsoportot képezzük és végül savas közegben, például sósavval dioxán/víz elegyben vizet

hasítunk le vagy egy 3-alkoxi-3(4),5(6)-dién-származékból indulunk ki és az US-4,544,555 helyen leírtakhoz hasonlóan járunk el, vagy egy 3-oxo-4(5)-én-származékból indulunk ki és a Synthesis (1982) 34 helyen leírtakhoz hasonlóan reagáltatunk.

7-helyzetben alkilezett származékokat például a megfelelő enonok ismert módszerekkel [J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, 75-82; és J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 1673] végzett 1,6-addíciójával nyerjük.

Másrésről az is lehetséges, hogy az (V) általános képletű közbenső termékeket epoxidálva dolgozzuk fel. Az epoxidáláshoz például egy szerves persavat vagy hidrogénperoxidot használunk hexaklóraceton vagy nitro-trifluor-acetofenon jelenlétében. A képződött (IX) általános képletű epoxidokat ezután komplex hidridekkel vagy egy GMgHal általános képletű vegyülettel (G 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent és Hal egy halogénatom) nyitjuk, és így a (X) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A következő reakciólépés az R^4 illetve $\text{R}^{4'}$ szubsztituensek beépítése a 11 β -fenilgyűrű p-helyzetébe.

Ez a művelet akkor szükséges, ha a (III) általános képletű vegyületek (Z) általános képletű aril-vegyületekkel történő kapcsolása során R^4 közvetlenül nem vezethető be.

Ennél a reakciólépésnél olyan (X) általános képletű vegyületekből indulunk ki, ahol R^4 hidroxicsoportot jelent. Az ilyen vegyületeket a megfelelő metoxi-vegyületekből éterhasítással nyerjük. Az éterhasítást például nátriummetántioláttal egy oldószerben, például dimetilformamidban kezelve végezzük.

A hidroxil-vegyületet egy perfluor-(1-4 szénatomos)-alkil-szulfonsavanhidriddel vagy -halogeniddel bázis, például piridin vagy 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében reagáltatva a megfelelő 11β-[4-(perfluor-alkil-szulfoniloxi)-fenil]-vegyülethez jutunk [P. J. Stang, M. Hanack és L.R. Subramanian, *Synthesis* 85, (1982)].

A 11β-aril-vegyület ezt követő $R^{4''}$ -Sn(Alkil)₃ vagy $R^{4''}$ -BL₂ képletű vegyületekkel végzett kapcsolása során vagy úgy járunk el, hogy egy átmenetifém-katalizálta (előnyösen Pd⁰) reakcióban a perfluor-alkil-szulfonát leváló csoportot lényegében a kívánt szubsztituensekkel történő szubsztituálással majdnem egyidejűleg vezetjük be vagy ezeket a reakciólépéseket későbbre halasztjuk. [aril-kapcsolások ón-vegyületekkel:

J.E. McCurry és S. Mohanraj, *Tetrahedron Letters* 24, No. 27, 2723-2726 (1983);

X. Lu és J. Zhu, *Communications*, 726-727, (1987);

Q.-Y. Chen és Z. Y. Yang, *Tetrahedron Letters* 27, No. 10, 1171-1174, (1986);

S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera és G. Ortá, *Tetrahedron Letters* 27, No. 33, 3931-3934, (1986);

A. M. Echavarren és J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* (1987), 109, 5478-5486;

bór-vegyületekkel: *Synthesis* 936 (1984), *Chem. Pharm. Bull.* 33 4755-4763 (1985); *J. Org. Chem.* 49, 5237-5243 (1984); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 3008-3010 (1988)

vagy a perfluor-alkil-szulfonát-vegyületből intermedier és átmenetifémmel katalizálva egy megfelelő tri-(szerves)-sztannil-, előnyösen tri-n-alkil-sztannil-vegyületet állítunk elő [J. K.

Stille, Angew. Chem. 98, (1986), 504-519]. Ezt aztán ugyanabban a reakcióedényben ("egyedényes reakció") egy halogén-, előnyösen bróm- vagy jódszubsztituált karbociklusos vagy heterociklusos aromás vegyülettel [Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitoh, Communications, 564-565 (1986); T.J. Bailey, Tetrahedron Letters, 27, No. 37, 4407-4410 (1986)] - mely adott esetben még további szubsztituenseket tartalmazhat - reagáltatjuk; a 11 β -fenilcsoport a kívánt szubsztituenseket tartalmazza, illetve olyan csoportok fordulnak elő, melyek a kívánt csoportokká alakíthatók.

A 11 β -fenilgyűrű 4-helyzetében trifluormetánszulfonát-csoportot tartalmazó szteroidokkal végzett számos reakciót írnak le az EP-A-0283428 számú szabadalmi bejelentésben.

A 17-ketált azután szelektív módon egy gyenge savval (oxálsav) a 17-ketonná [(XI) általános képletű vegyület] hasítjuk és a 17-oldalláncokat az előzőekben már említett módon bevezetjük. Az említett szelektív hasítást már a triflát-lépésnél is elvégezhetjük és a triflátot a 17-keton-lépésben reagáltatjuk tovább.

Az oldalláncok beépítése során nyert (XII) általános képletű vegyületekben a 3-keto-védőcsoportot enyhén savas körülmények között (ecetsav vagy 4 n sósav 0°C-on) eltávolítjuk.

A képződött (XIII) általános képletű vegyületeket híg, vízzel készített nátriumhidroxidoldattal kezelve, olyan (I) általános képletű 3-keto-4-én-vegyületeket nyerünk, melyek β -állású G-szubsztituenst tartalmaznak. Amennyiben a (XIII) általános képletű vegyületeket vizes sósavval (vagy más erős savval) kezeljük, olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, melyekben a G-szubsztituens α -állású.

A szabad hidroxicsoportok az önmagában ismert módon alkilezhetők vagy acilezhetők.

Adott esetben úgy is eljárhatunk, hogy először az R^4 szubsztituenszt építjük be és ezután következik az R^2 és R^3 szubsztituensek bevezetése, aszerint, hogy a második reakciólépés eljárási körülményei korlátozzák-e az elsőként bevezetett vagy beépített szubsztituenseket. Elvileg a (IV) általános képletű vegyületektől kezdve a 11 β -fenilgyűrűnél a p-szubsztituensek teljes vagy részleges beépítése minden reakciólépésben elvégezhető.

A még jelenlevő védőcsoportokat a szokásos módszerekkel hasíthatjuk.

A keletkezett olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyekben X oxigénatomot jelent kívánt esetben hidroxilamin-hidrokloriddal tercier aminok jelenlétében -20°C és $+40^{\circ}\text{C}$ közti hőmérsékleten reagáltatva az oximokká [olyan (I) általános képletű vegyületek, melyekben X az /a/ képletű hidroximi-ncsoportot jelenti, ahol a hidroxicsoport szin- vagy anti-állású] alakíthatjuk. Megfelelő tercier bázisok például a következők: a trimetilamin, trietilamin, piridin, N,N-dimetil-amino-piridin, 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én (DBN) és az 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU). Az említettek közül a piridin előnyös.

A 3-oxocsoport eltávolítását – olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X két hidrogénatomot jelent – a DE-A2805490 helyen leírtak szerint a tioketál redukatív hasításával végezhetjük.

Az új (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-
lag elfogadható savakkal alkotott addíciós sóik értékes gyógya-
nyagok. Így erős gesztagén-receptor affinitással és meglepően
erős antigesztagén, valamint antiglükokortikoid, antiminerálkor-
tikoid és antiandrogén tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a
fontos biológiai hatások orvosi célokra hasznosítha-
tók.

Az ilyen jellegű kifejezett antigesztagén aktivitású
hatóanyagok abortusz kiváltására alkalmasak, mivel a terhesség
fenntartásához szükséges progeszteront a receptorról kiszorítják.
Ezért különösen érdekesek és értékesek a posztkoitális fogamzás-
szabályozás szempontjából.

Az új vegyületek ezenkívül alkalmasak endometriosis
kezelésére. Így hormonális ciklus-egyenetlenségek ellen, menst-
ruáció kiváltására és szülés levezetésére is alkalmasak. Alkalma-
sak ezenkívül hormonok által befolyásolt karcinomák kezelésére
is.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek
és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik antiglükokortikoid
hatást is kifejtenek, és így kortikoidok által okozott zavarok
(glaucoma) gyógyszeres kezelésére, valamint a hosszantartó glüko-
kortikoidos kezelések során fellépő mellékhatások (Cushing-
szindróma) ellen is alkalmazhatók. Így e vegyületek lehetővé
teszik a glükokortikoidok túlzott kiválasztására visszavezethető
zavarok, mindenekelőtt adipositas, arteriosclerosis, hipertenzió,
osteoporozis, diabetes, valamint insomnia leküzdését.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek
és gyógyászatiilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sóik,
melyek antiandrogén hatással rendelkeznek, a hipertrófia és

prosztata-karcinóma kezelésére alkalmazhatók. Ugyancsak lehetővé teszik asszonyok androgenizálódási tüneteinek specifikus terápiáját: a hirtusismusnál fellépő patológiás szőrösödés, az androgenetikus alopezia valamint akné és seborrhea esetén fellépő túlzott faggyúmirigy-funkció előnyös befolyásolását.

A találmány tárgyát képezik tehát az olyan gyógyszerkészítmények is, melyek egy találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely, gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sóját, adott esetben a szokásos segéd- és hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületek és sóik a gyógyszerkészítésnél önmagukban ismert módszerekkel enterális, perkután, parenterális vagy lokális adagolásra alkalmas készítményekké dolgozhatók fel. Így tabletta, drazsé, gélkapszula, granulátum, kúp továbbá implantálható alakúak, ezenkívül injekciózható, vízzel vagy olajjal készített oldat, szuszpenzió vagy emulzió, kenőcs, krém és zselé alakúak lehetnek.

A hatóanyagot vagy a hatóanyagokat a feldolgozás során a gyógyszerkészítésnél szokásos segédanyagokkal, például gumiará-bikummal, talkummal, keményítővel, mannittal, metilcellulózzal, laktózzal, tenzidekkel - például Tweens^(R) vagy Myrj^(R) - magnéziumsztearáttal, vizes vagy nem-vizes hordozókkal, paraffin-származékokkal, nedvesítő-, diszpergáló-, emulgeáló-, konzerválószer-ekkel és az íz korrigálására aromaanyagokkal (például éteres olajokkal) keverhetjük.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyászati összetételek is, melyek legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy ennek valamely, gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott,

addíciós sóját tartalmazzák. A találmány szerinti termékek savakkal alkotott addíciós sóiként főként a hidrokloridok és a metánszulfonátok említendők. A különböző dózissalagok körülbelül 1-100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Embereknél a találmány szerinti vegyületek adagolása naponta körülbelül 1-1000 mg.

A következő példák közelebbről mutatják be a találmányt.

1. példa

17 β -hidroxí-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztredién-3-on

a) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-trifluor-metil-szulfoniloxi-5,9(11)-ösztredién

26,1 g (69,7 mmol) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-5-ösztren-11-ont oldunk 350 ml vízmentes metilénkloridban és védőgáz atmoszférában 18 ml 2,6-di-terc-butil-piridint adunk hozzá. Az oldatot 0°C-ra hűtjük le, majd lassan 12,9 ml (76,8 mmol) trifluor-metán-szulfonsavanhidridet csepegtetünk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 20 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd telített nátriumhidrogénkarbonátoldatra öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist metilénkloriddal utánaextraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk, így 16,4 ml 2,6-di-

-terc-butil-piridin és 5,1 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-5-öszt-rén-11-on mellett 27 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-trifluor-metil-szulfoniloxi-5,9(11)-öszt-radiént nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,505$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 5,58 (1H,d, széles $J=5\text{Hz}$, H-6); 3,7-4,0 (8H,m, H-ketálok); 2,88 (1H,d széles $J=11\text{Hz}$, H-10); 2,74 (1H,dtr $J=16\text{Hz}$ és $J=2,5\text{Hz}$, H-12) 2,18-2,33 (2H,m H-4); 0,84 (3H,s H-18).

b) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-öszt-radién

1. módszer:

21,6 g (42,6 mmol) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-trifluor-metil-szulfoniloxi-5,9(11)-öszt-radiént oldunk 360 ml toluol és 170 ml etanol elegyében és egymást követően 2,5 g palládium-tetrakisz-trifenil-foszfint, 3,6 g lítiumkloridot, 55 ml 2 mólos nátriumkarbonátoldatot és 7,2 g (46,8 mmol) 4-metoxi-fenil-bórsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 2 órán át keverjük 95°C -on, majd szobahőmérsékletűre hűtjük le és telített nátriumkloridoldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk és egymást követően 5 %-os nátriumhidroxidoldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát-Hexán elegyet használunk. Így 19,2 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-öszt-radiént nyerünk fehér hab alakjában.

2. módszer:

1,52 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-tri-fluor-metil-szulfoniloxi-5,9(11)-ösztradiént oldunk 25 ml vízmentes dimetilformamidban és 270 mg lítiumkloridot és 350 mg tetrakis-trifenil-foszfin-palládiumot adunk hozzá. 5 percen át tartó keverés után a reakcióelegyhez 1,3 ml tri-n-butyl-4-metoxi-fenilént adunk, 3 órán át keverjük 110°C-on védőgáz atmoszférában, ezután szobahőmérsékletűre hűtjük le és etilacetáttal hígítjuk. Ezután celiten keresztül szűrjük, a szüredéket etilacetáttal, majd a szerves fázist telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot alumíniumoxidon (semleges, III fokozat) kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát hexán elegyet használunk. Így 1,15 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-ösztradiént nyerünk fehér hab alakjában.

Példaként a következőkben néhány további olyan terméket sorolunk fel, melyet a fenti 1) vagy 2) módszerhez hasonlóan nyerünk:

Aromás kiindulási anyag: 4-metoxi-fenil-bórsav; termék:

3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-ösztradién; termelés: 97 %; olvadáspont=156°C (diizopropiléter);

$[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (CHCl₃; c=0,52).

Aromás kiindulási anyag: tri-n-butyl-4-metoxi-fenilón; termék:

3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-ösztradién; termelés: 83 %; olvadáspont=156°C (diizopropiléter);

$[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (CHCl₃; c=0,52).

Aromás kiindulási anyag: 4-metil-fenil-bórsav; termék: 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metil-fenil)-5,9(11)-ösztradién; terme-

lés: 92 %; olvadáspont=175°C (diizopropiléter); $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

Aromás kiindulási anyag: fenil-bórsav; termék: 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-fenil-5,9(11)-ösztradién; olvadáspont=189°C (diizopropiléter); $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (CHCl₃; c=0,5).

Aromás kiindulási anyag: 4-bróm-fenil-bórsav; termék: 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-bróm-fenil)-5,9(11)-ösztradién; termelés: 62 %; olvadáspont=171°C (diizopropiléter); $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (CHCl₃; c=0,5).

c) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5-ösztrén

800 ml ammóniát -70°C-on kondenzálunk és 1,39 g lítiumot adunk hozzá. A jellegzetes kék elszíneződés megjelenése után 18,6 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5,9(11)-ösztradién 400 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 20 percen át történő keverés után a lítium felesleget víz hozzáadásával megbontjuk, az ammóniát lepároljuk, a reakcióelegyet telített ammóniumkloridoldatra öntjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers-terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 15,2 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5-ösztrént és 1,4 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-hidroxi-fenil)-5,9(11)-ösztradiént /olvadáspont 168-170°C (etilacetát); $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (CHCl₃; c=0,505)/ nyerünk fehér hab alakjában.

Példaként a következőkben néhány további olyan vegyület sorolunk fel, melyet az imént leírt eljáráshoz hasonlóan nyerünk:

3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metoxi-fenil)-5-ösztren;

termelés: 81 %; olvadáspont: 187-188°C (diizopropiléter);

$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (CHCl_3 , $c=0,51$)

3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-(4-metil-fenil)-5-ösztren; ter-

melés: 89 %; olvadáspont: 200-201°C (diizopropiléter); $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$

(CHCl_3 , $c=0,375$).

3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11-[4-(2-propenil)-fenil]-5-ösztren;

termelés: 85 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,25 (2H, d $J=9,5\text{Hz}$, H-aromás); 7,04 (2H, d $J=9,5\text{Hz}$, H-aromás); 5,9-6,07 (1H, m, H-CH=);

5,53 (1H, d $J=5\text{Hz}$ széles); 5,0-5,1 (2H, m, H-CH₂=); 3,42 (1H, tr

$J=5,5\text{Hz}$ széles, H-11); 3,34 (2H, d $J=6\text{Hz}$, H-CH-ar); 0,56 (3H, s, H-18).

d) 11 β -(4-metoxi-fenil)-4-ösztren-3,17-dion

19,2 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-5-ösztrent oldunk 500 ml acetonban és védőgáz atmoszférában 12,5 ml 4 n, vízzel készített sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük 40°C-on, majd hideg, telített nátriumhidrogénkarbonátoldatra öntjük, és a vizes fázist metilénkloriddal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 12,94 g 11 β -(4-metoxi-fenil)-4-ösztren-3,17-diont nyerünk fehér hab alakjában. A termék

olvadáspontja 155-156°C (diizopropiléter); $[\alpha]_D^{20} = +169^\circ$
(CHCl₃; c=0,505)

e) 3-etoxi-11β-(4-metoxi-fenil)-3,5-ösztradién-17-on

10 g 11β-(4-metoxi-fenil)-4-ösztren-3,17-diont 260 ml vízmentes metilénklorid, 29 ml etanol és 26,4 ml ortohangyasav-etilészter elegyében helyezünk és 0°C-on 100 mg p-toluol-szulfonsavat (monohidrát) adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 3,5 órán át keverjük jégfürdő hőmérsékleten, majd feleslegben telített nátriumhidrogénkarbonátoldatot adunk hozzá és a vizes fázist többször extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkezett 10,8 g 3-etoxi-11β-(4-metoxi-fenil)-3,5-ösztradién-17-ont tisztítás nélkül reagáltatjuk tovább.

f) 3-etoxi-11β-(4-metoxi-fenil)-17α-(prop-1-énil)-3,5-ösztradién-17-ol

1,2 l vízmentes tetrahidrofuránt 0°C-on propinnal telítünk. Ezután ehhez az oldathoz lassan, nagyobb hőmérsékletemelkedés nélkül 165 ml, hexánnal készített 1,6 mólos n-butillítium oldatot csepegtetünk. 15 percen át tartó keverés után jégfürdővel történő hűtés közben az e) pontban leírtak szerint előállított keton 10,8 g-jának 130 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük hozzá és további 60 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízre öntjük, a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot nátriumkloridol-

dattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az így nyert maradékot (11,8 g) a következő reakciólépésben tisztítás nélkül dolgozzuk fel.

g) 6 β -bróm-17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -(prop-1-inil)-4-
-ösztrén-3-on

11,8 g az f) pontban leírtak szerint előállított nyers-terméket 120 ml 8 %-os, vízzel készített dioxánoldat és 56 ml 10 %-os, vízzel készített nátriumacetátoldat elegyében szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz 3,8 g 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoin-t adunk részletenként 0°C-on. A szteroid eközben lassan oldatba megy. 30 percen át történő reagáltatás után a reakcióelegyet vízre öntjük és a vizes fázist metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátriumtioszulfátoldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 13,4 g nyers 6 β -bróm-17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztrén-3-ont nyerünk, melyet a következő lépésben tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

h) 17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztra-
dién-3-on

13,4 g a g) pontban leírtak szerint előállított brómvegyületet oldunk 115 ml vízmentes dimetilformamidban és védőgáz atmoszférában 3,9 g lítiumkarbonátot és 5,74 g lítiumbromidot adunk hozzá, és egy órán át keverjük 100°C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük le, majd vízre öntjük, a vizes fázist

4 n sósavval semlegesítjük és etilacetáttal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal többször mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen komatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 5,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,32 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,83 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,21-6,37 (2H,m H-6 és H-7); 5,8 (1H,s H-4); 3,8 (3H,s H-metiléter); 3,4 (1H,tr széles J=6Hz,H-11); 1,88 (3H,s,H-propin); 0,63 (3H,s,H-18).

2.példa

17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 β -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-
-ösztrén-3-on és

3. példa

17 β -hidroxi-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 α -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-
-ösztrén-3-on

120 ml éterhez 0°C-on 78 ml 1,6 mólos, dietiléterrel készített metillítiumoldatot adunk és 11,8 g réz-(I)-jodid hozzáadása után egy órán át keverjük tovább. Ezután a dimetilkuprát-hoz 2,5 g az 1h) példában leírtak szerint előállított dienon 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Egy óra múlva az anyagot híg, vízzel készített ammóniaoldatra öntjük és a vizes fázist többször extraháljuk etilacetáttal. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A kapott nyersterméket 6 ml acetoban felvesszük, 3 ml 4 n, vízzel készített sósavoldatot adunk hozzá és egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet telített nátriumhidrogén-karbonátoldatra öntjük és a vizes fázist többször extraháljuk etilacetáttal. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így a cím szerinti vegyületek keverékét kapjuk (1,35 g) fehér hab alakjában. Az elválasztást HPLC-vel "Hypersil"-en (ODC=oktadecilszilán, 5 μ) végezzük víz és acetonitril elegyből. Így 773 mg 17 β -hidrox-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 α -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztrén-3-ont és 235 mg 17 β -hidrox-11 β -(4-metoxi-fenil)-7 β -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztrén-3 ont nyerünk fehér hab alakjában.

/2/ vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,34 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,83 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 5,83 (1H,s H-4); 3,8 (3H,s,H-metiléter); 3,4 (1H,tr széles J=5,5Hz,H-11); 1,89 (3H,s,H-propin); 1,7 (3H,d J=6Hz,H-7-metilcsoport); 0,59 (3H,s,H-18).

/3/ vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,32 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,82 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 5,87 (1H,s H-4); 3,8 (3H,s H-metiléter); 3,4 (1H,tr széles J=5,5Hz,H-11); 1,89 (3H,s,H-propin); 0,87 (3H,d J=5Hz,H-7-metilcsoport); 0,65 (3H,s,H-18).

4. példa

11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-
-6 β -metil-4-ösztren-3-on

a) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-5 α ,6 α -epoxi-
-ösztren

20 g az 1c) példában leírtak szerint előállított diketált oldunk 200 ml metilénkloridban. Ezután 0,1 ml piridint adunk hozzá, 0°C-ra hűtjük le, majd 0,9 ml hexaklóracetont adunk az oldathoz. Ezt követően 9,2 ml 30 %-os, vízzel készített hidrogén-peroxidoldatot csepegtetünk hozzá és hét napon át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióoldathoz óvatosan, enyhe hűtés közben telített nátriumtioszulfátoldatot adunk. A vizes fázist elválasztjuk, metilénkloriddal többször extraháljuk és a szerves fázisokat egyesítjük. Ezeket telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 16,6 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-5 α ,6 α -epoxi-ösztrent nyerünk, fehér hab alakjában.

Op.=239-241°C (etilacetát); $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

b) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-6 β -metil-
ösztren-5 α -ol

15 g az a) pontban leírtak szerint előállított epoxidot védőgáz atmoszférában 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, 138 ml 3 mólos metil-magnéziumkloridoldatot (tetrahidrofurán) adunk hozzá és 22 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakci-

őelegyet ezután telített ammóniumkloridoldatra öntjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 13,8 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11β-(4-metoxi-fenil)-6β-metil-ösztrán-5α-olt nyerünk fehér hab alakjában.

Op.=168-169°C (etilacetát); $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

c) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11β-(4-hidroxi-fenil)-6β-metil-ösztrán-5α-ol

13 g a b) pontban leírtak szerint előállított anizolt oldunk 130 ml vízmentes dimetilformamidban, 7,3 g nátriummetántiolátot adunk hozzá és a reakcióelegyet 1,5 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Lehűtés után vízre öntjük és a vizes fázist többször extraháljuk etilacetáttal. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal többször mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 8,95 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11β-(4-hidroxi-fenil)-6β-metil-ösztrán-5α-olt nyerünk fehér hab alakjában.

d) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-6β-metil-11β-(4-trifluor-metilszulfoniloxi-fenil)-ösztrán-5α-ol

8,5 g a c) pontban leírtak szerint előállított fenolt védőgáz atmoszférában 11,75 g 4-dimetil-amino-piridinnel együtt

175 ml vízmentes metilénkloridban oldunk, -78°C -ra hűtjük le és 3,85 ml trifluormetán-szulfonsavanhidrid 23 ml vízmentes metilénkloriddal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük, majd telített nátriumhidrogénkarbonátoldatra öntjük és a vizes fázist többször extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 7,76 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-6 β -metil-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-ösztrán-5 α -olt nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28^{\circ}$ (CHCl_3 ; $c=0,505$).

e) 3,3-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-ösztrán-17-on

19 g szilikagélt szuszpendálunk 38 ml metilénkloridban, majd 194 ml telített oxálsavoldatot adunk hozzá és 15 percen át keverjük. Ehhez a szuszpenzióhoz a d) pontban leírtak szerint előállított triflát 7,7 g-ját adjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük tovább. Ezután egy üvegszűrőn keresztül szűrjük, a szüredéket metanol/metilénklorid eleggyel utánamossuk és a szűrletet telített nátriumhidrogénkarbonátoldattal kirázzuk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 4,08 g 3,3-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-ösztrán-17-ont nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 42^{\circ}$ (CHCl_3 ; $c=0,53$).

f) 11 β -[4-(1-etoxi-vinil)-fenil]-3,3-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-ösztarán-17-on

4 g az e) pontban leírtak szerint előállított triflátot oldunk 35 ml vízmentes dioxánban és 585 mg lítiumkloridot és 0,8 g tetrakisz-trifenil-foszfinpalládiumot adunk hozzá. A reakcióelegyet öt percen át keverjük, majd 2,91 g tri-n-butyl-(1-etoxi-vinil)-ónt adunk hozzá, ezután egy órán át forraljuk védőgáz atmoszférában visszafolyatás és keverés közben, végül szobahőmérsékletűre hűtjük le és etilacetáttal hígítjuk. A reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük, a szüredéket etilacetáttal utánamossuk, a szerves fázist telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket a következő reakciólépésben tisztítás nélkül dolgozzuk fel.

g) 11 β -[4-(1-etoxi-vinil)-fenil]-3,3-(etiléndioxi)-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-ösztarán-5 α ,17 β -diol

Az f) pontban leírtak szerint kapott nyersterméket 100 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldjuk és 0°C-on egymást követően 16 g káliumetilátot és 5,6 ml propargilalkoholt adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át 0°C-on és három órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután telített ammóniumkloridoldatra öntjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 1,96 g 11 β -[4-(1-etoxi-vi-

nil)-fenil]-3,3-(etiléndioxi)-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-ösztrán-5 α ,17 β - diolt nyerünk fehér hab alakjában.

h) 11 β -(4-acetil-fenil)-5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-ösztrán-3-on

1,9 g a g) pontban leírtak szerint előállított diolt oldunk 95 ml acetonban és védőgáz atmoszférában 9,5 ml 4 n, vízzel készített sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük 0°C-on, majd hideg, telített nátriumhidrogénkarbonátoldatra öntjük és a vizes fázist többször extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 1,72 g 11 β -(4-acetil-fenil)-5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-ösztrán-3-ont nyerünk fehér hab alakjában.

i) 11 β -(4-acetil-fenil)-5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-ösztrán-3-on

1,3 g a h) pontban leírtak szerint előállított acetilént oldunk 13 ml tetrahidrofuránban, 1,3 ml piridint adunk hozzá és 13 mg palládium/báriumszulfát katalizátor (10 %-os) felhasználásával normál nyomáson hidrogénezzük. Egyenértéknyi mennyiségű hidrogén felvétele után a reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük, a szüredéket etilacetáttal utánamossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán/etilacetát elegyet használunk. Így 1,12 g

11 β -(4-acetil-fenil)-5 α ,17 β -dihidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil- Δ^4 -ösztérón-3-on-t nyerünk fehér hab alakjában.

j) 11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-4-ösztérón-3-on

1,1 g az i) példában leírtak szerint előállított ketont oldunk védőgáz atmoszféra alatt 45 ml etanolban és 2,2 ml 0,1 n, vízzel készített nátriumhidroxidoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, 4 n, vízzel készített sósavoldattal semlegesítjük és a vizes fázist többször extraháljuk etilacetáttal. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 875 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,91 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 7,3 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 5,9 (1H,d J=1Hz,H-4); 5,59-5,8 (2H,m,H-20 és H-21); 4,26 (2H,d J=5,5Hz,H-22); 3,42 (1H,tr széles J=5,5Hz,H-11); 2,6 (3H,s,H-acilcsoport); 1,36 (3H,d J=7Hz,H-6-metilcsoport); 0,68 (3H,s,H-18).

5. példa

17 β -hidroxi-11 β -(4-acetil-fenil)-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-
-6 α -metil-4-ösztren-3-on

600 mg a 4j) példában leírtak szerint előállított 11 β -
-(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -
-metil-4-ösztren-3-ont az 1d) példában leírtakhoz hasonlóan
kezelünk 4 n, vízzel készített sósavoldattal. A nyersterméket
HPLC-vel "Hypersil"-en (ODS 5 μ) víz/metanol elegyet használva
tisztítjuk. Így 385 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab
alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,87 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 7,55 (2H,d
J=9Hz,H-aromás); 5,87 (1H,s,H-4); 5,55-5,75 (2H,m,H-20 és H-21);
4,26 (2H,d J=5,5Hz,H-22); 3,42 (1H,dd széles $J_1=5,5$ és $J_2=11\text{Hz}$,
H-11); 2,58 (3H,s,H-acilcsoport); 1,15 (3H,d J=5,5Hz,H-6-metil-
csoport); 0,65 (3H,s,H-18).

6. példa

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-
-piridinil)-fenil]-4-ösztren-3-on

a) 3,3-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-
-fenil]-ösztren-17-on

10 g a 4e) példában leírtak szerint előállított 3,3-
-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-11 β -(4-trifluor-metil-szulfo-
niloxi-fenil)-ösztren-17-ont 80 ml toluol és 35 ml etanol elegyében
oldunk és egymást követően 1 g palládium-tetrakisz-trifenil-
foszfint, 1,47 g lítiumkloridot, 22,5 ml 2 mólos nátriumkarbonát-

toldatot és 2,8 g dietil-(3-piridinil)-boránt adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 3 órán át keverjük 110°C-on, majd szobahőmérsékletűre hűtjük le és telített nátriumkloridoldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően 5 %-os nátriumhidroxidoldattal és vízzel mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 7,53 g 3,3-(etiléndioxi)-5 α -hidroxi-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztarán-17-ont nyerünk fehér hab alakjában. $[\alpha]_D^{20} = 58^\circ$ (CHCl₃; c=0,52).

b) 3,3-(etiléndioxi)-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztarán-5 α ,17 β -diol

7 g az a) pontban leírtak szerint előállított ketont a 4g) példában leírtakhoz hasonlóan káliumetiláttal és propargilalkohollal reagáltatva 5,83 g 3,3-(etiléndioxi)-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztarán-5 α ,17 β -diolt nyerünk fehér hab alakjában.

c) 5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztarán-3-on

5 g a b) pontban leírtak szerint előállított triolt a 4h) példában leírtakhoz hasonlóan 4 n, vízzel készített sósavoldattal acetonos közegben 0°C-on reagáltatva 4,02 g 5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztarán-3-ont nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

d) 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztren-3-on

1,75 g a c) pontban leírtak szerint előállított ketont a 4j) példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatjuk 2 n, vízzel készített nátriumhidroxidoldattal etanolban. így 1,45 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8,87 (1H, s széles, H-heteroaromás); 8,59 (1H, d $J=5\text{Hz}$, H-heteroaromás) 7,9 (1H, dtr $J_1=1,5$ és $J_2=9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 7,48-7,63 (4H, m, H-aromás); 7,38 (1H, dd $J_1=5$ és $J_2=9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 5,91 (1H, d, $J=1\text{Hz}$, H-4); 5,36 (2H, s, H-22); 3,46 (1H, tr széles, $J=5,5\text{Hz}$, H-11); 1,38 (3H, d $J=6,5\text{Hz}$, H-6-metilcsoport); 0,7 (3H, s, H-18).

7. példa

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztren-3-on

a) 5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztren-3-on

2 g a 6c) példában leírtak szerint előállított ketont a 4i) példában leírtakhoz hasonlóan hidrogénezünk. így 1,68 g 5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-ösztren-3-ont nyerünk fehér hab alakjában.

b) 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztren-3-on

1,5 g az a) pontban leírtak szerint előállított ketont a 4j) példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatjuk 2 n, vízzel

készített nátriumhidroxidoldattal etanolban. Így 1,15 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D^{20} = 62^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,5$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8,88 (1H, s széles, H-heteroaromás); 8,59 (1H, d $J = 5\text{Hz}$, H-heteroaromás) 7,9 (1H, dtr $J_1 = 1,5$ és $J_2 = 9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 7,49-7,57 (4H, m, H-aromás); 7,39 (1H, dd $J_1 = 5$ és $J_2 = 9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 5,9 (1H, d, $J = 1\text{Hz}$, H-4); 5,6-5,8 (2H, m, H-20 és H-21) 5,27 (2H, d $J = 6\text{Hz}$, H-22); 3,42 (1H, tr széles, $J = 5,5\text{Hz}$, H-11); 1,35 (3H, d $J = 6,5\text{Hz}$, H-6-metilcsoport); 0,75 (3H, s, H-18).

8. példa

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 α -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztrén-3-on

800 mg a 7b) példában leírtak szerint előállított 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6 β -metil-11 β -[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztrén-3-ont az 1d) példában leírtakhoz hasonlóan kezelünk 4 n, vízzel készített sósavoldattal. A nyersterméket HPLC-vel "Hypersil"-en (ODS 5 μ) víz/metanol elegyet használva tisztítjuk. Így 463 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D^{20} = 80^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,505$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8,85 (1H, s széles, H-heteroaromás); 8,57 (1H, d $J = 5\text{Hz}$, H-heteroaromás) 7,9 (1H, dtr $J_1 = 1,5$ és $J_2 = 9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 7,45-7,57 (4H, m, H-aromás); 7,38 (1H, dd $J_1 = 5$ és $J_2 = 9\text{Hz}$, H-heteroaromás); 5,88 (1H, s, H-4); 5,6-5,8 (2H, m, H-20 és H-21) 5,28 (2H, d $J = 5\text{Hz}$, H-22); 3,42 (1H, tr széles,

$J=5,5\text{Hz}, H-11$); 1,16 (3H, d $J=5,5\text{Hz}, H-6$ -metilcsoport); 0,73 (3H, s, H-18).

9. példa

11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on

a) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-4-ösztren-3,17-dion

Az 1d) példában leírt eljáráshoz hasonlóan, 10 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-5-ösztrenből (előállítását lásd EP-A 50343) nyers termék alakjában 6,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,27 (2H, d $J=9\text{Hz}, H$ -aromás); 6,67 (2H, d $J=9\text{Hz}, H$ -aromás); 5,88 (1H, s H-4); 3,32 (1H, tr széles $J=5,5\text{Hz}, H-11$); 2,94 (6H, s, H-NMe₂); 0,70 (3H, s, H-18).

b) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3-etoxi-3,5-ösztradién-17-on

Az 1e) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 3,75 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-4-ösztren-3,17-dionból kiindulva nyers termékként 4,04 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

c) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3-etoxi-17 α -(prop-1-inil)-3,5-ösztradién-17 β -ol

Az 1f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 4,04 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3-etoxi-3,5-ösztradién-17-onból kiindulva 1,98 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

d) 6 β -bróm-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztren-3-on

és

6 β -bróm-11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztren-3-on

Az 1g) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,9 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3-etoxi-17 α -(prop-1-inil)-3,5-ösztradién-17 β -olból 0,613 egyenértéknyi mennyiségű 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoinnal reagáltatva 1,9 g illetve 635 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

e) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

Az 1h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 0,9 g 6 β -bróm-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztren-3-onból 465 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,25 (2H, d $J=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,67 (2H, d $J=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,2-6,33 (2H, m, H-6 és H-7); 5,8 (1H, s H-4); 3,36 (1H, tr széles $J=6\text{Hz}$, H-11); 2,95 (6H, s, H-NMe $_2$); 1,88 (3H, s, H-propin); 0,67 (3H, s, H-18).

$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,505$).

10. példa

11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

Az 1h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 0,55 g 6-bróm-11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztren-3-onból 235 mg cím szerint vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,53 (1H, d $J=1\text{Hz}$, H-aromás); 7,31 (1H, dd $J=1\text{Hz}$ és $J_1=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,98 (1H, d $J_1=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,21-6,34 (2H, m, H-6 és H-7); 5,81 (1H, s H-4); 3,36 (1H, tr széles $J=6\text{Hz}$, H-11); 2,8 (6H, s, H-NMe₂); 1,88 (3H, s, H-propin); 0,63 (3H, s, H-18).
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,515$).

11. példa

11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

a) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -(4-hidroxi-fenil)-5-ösztren

130 g az 1c) példában leírtak szerint előállított vegyületet oldunk 1,4 liter vízmentes dimetilformamidban, 78,1 g nátriummetántiolátot adunk hozzá és a reakcióelegyet 3 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Lehűtés után vízre öntjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat többször mossuk telített nátriumkloridoldattal, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 76,9 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11 β -

-(4-hidroxi-fenil)-5-ösztrent nyerünk fehér hab alakjában.

Op.=224-225°C (diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20}=+15^\circ$ (CHCl₃; c=0,505)

b) 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11β-(4-trifluor-metil-szulfonil-oxi-fenil)-5-ösztren

A 4d) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 76,1 g 3,3;17,17-bisz-(etiléndioxi)-11β-(4-hidroxi-fenil)-5-ösztrenből 73,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

c) 11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4-ösztren-3,17-dion

Az 1d) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 5 g 11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-5-ösztrenből 51,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk kristályos anyag alakjában.

d) 3-etoxi-11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17-on

Az 1e) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 50 g 11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4-ösztren-3,17-dionból nyersterméként 53,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

e) 3-etoxi-17α-(prop-1-inil)-11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17β-ol

Az 1f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 31,7 g 3-etoxi-11β-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17-onból nyersterméként 34,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

f) 6 β -bróm-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4-ösztren-3-on

Az 1g) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 34,1 g 3-etoxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17 β -olból 17,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

Op.=166°C (diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

g) 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-on

Az 1h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 11,3 g 6 β -bróm-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4-ösztren-3-onból 9,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

Op.=212°C (diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (CHCl₃; c=0,5).

h) 11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

A 4f) és a 4h) példákban leírt eljárásokhoz hasonlóan 1 g 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-onból 654 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm]: 7,9 (2H, d J=9Hz, H-aromás); 7,53 (2H, d J=9Hz, H-aromás); 6,23-6,35 (2H, m, H-6 és H-7); 5,83 (1H, s H-4); 3,5 (1H, tr széles J=6Hz, H-11); 2,62 (3H, s, H-metilketon); 1,88

(3H,s,H-propin); 0,58 (3H,s,H-18).

Op.=250°C (bomlás közben; diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20} = -5,4^\circ$ (CHCl₃; c=0,51).

12. példa

11β-[4-(3-furanil)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on

A 4f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 535 mg 11g) példában leírtak szerint előállított vegyületből 0,5 ml 3 tri-n-butyl-sztannil-furánnal történő kapcsolással 379 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm]: 7,74 (1H,s széles,H-heteroaromás); 7,49 (1H,tr J=0,5Hz,H-heteroaromás); 7,42 (4H,s,H-aromás); 6,7 (1H,d J=0,5Hz,H-heteroaromás); 6,24-6,34 (2H,m,H-6 és H-7); 5,81 (1H,s H-4); 3,45 (1H,tr széles J=6Hz,H-11); 1,89 (3H,s,H-propin); 0,65 (3H,s,H-18).

Op.=200°C (diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20} = 7^\circ$ (CHCl₃; c=0,51).

13. példa

11β-[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on

A 6a) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 535 mg 11g) példában leírtak szerint előállított vegyületből 4-ciano-fenil-bórsavval történő kapcsolással 471 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,67-7,76 (4H,m,H-aromás); 7,52 (4H,s,H-aromás); 6,24-6,37 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,5 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$,H-11); 1,88 (3H,s,H-propin); 0,65 (3H,s,H-18).

Op.=276°C (bomlás közben; diizopropiléter)

$[\alpha]_D^{20} = 73^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,51$).

14. példa

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

A 6a) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 2 g 11g) példában leírtak szerint előállított vegyületből 4-metiltio-fenil-bórsavval történő kapcsolással 1,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,55 (2H,d $J=9\text{Hz}$,H-aromás); 7,43-755 (4H,m,H-aromás); 7,32 (2H,d, $J=9\text{Hz}$,H-aromás); 6,25-6,35 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,48 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$,H-11); 2,53 (3H,s,H-metiltioéter); 1,88 (3H,s,H-propin); 0,65 (3H,s,H-18).

15. példa

11 β -[4-(4-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

a) 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-tri-n-butyl-fenil)-4,6-ösztradién-3-on

12 g a 11g) példában leírtak szerint előállított vegyületet 112 ml vízmentes dioxánban oldunk és 1,42 g lítiumkloridot

és 0,7 g tetrakisz-trifenil-foszfin-palládiumot adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 percen át keverjük, majd 16,8 ml hexabutilónt adunk hozzá és keverés és visszafolytatás közben védőgáz atmoszféra alatt 3 órán át forraljuk. Ezután szobahőmérsékletűre hűtjük le és etilacetáttal hígítjuk. A reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük, a szüredéket etilacetáttal mossuk, a szerves fázist telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 9,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,3-7,37 (4H,m,H-aromás); 6,22-6,33 (2H,m,H-6 és H-7); 5,81 (1H,s H-4); 3,42 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$, H-11); 1,89 (3H,s,H-propin); 0,88 (9H,tr $J=7,5\text{Hz}$,H-terminális metilcsoportok); 0,63 (3H,s,H-18).

Op. = 154°C

$[\alpha]_D^{20} = 8^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,515$).

b) 11 β -[4-(4-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on

A 4f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 675 mg 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-tri-n-butyl-fenil)-4,6-ösztradién-3-onból 310 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8,05 (2H,d $J=9\text{Hz}$,H-aromás); 7,7 (2H,d $J=9\text{Hz}$,H-aromás); 7,48-7,61 (4H,m,H-aromás); 6,25-6,35 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,49 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$,H-11); 2,65 (3H,s,H-metilketon); 1,88 (3H,s,H-propin); 0,66 (3H,s,H-18).

16. példa

17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-4,6-
-ösztradién-3-on

A 4f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 675 mg 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-tri-n-butyl-fenil)-4,6-ösztradién-3-onból 285 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 9,2 (1H,s,H-heteroaromás); 8,98 (1H,s,H-heteroaromás); 7,5-7,62 (4H,m,H-aromás); 6,25-6,35 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,51 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$,H-11); 1,89 (3H,s,H-propin); 0,65 (3H,s,H-18).

17. példa

11 β -[4-(acetyl-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on

A 4f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 675 mg 17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-11 β -(4-tri-n-butyl-fenil)-4,6-ösztradién-3-onból 301 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8,19 (1H,tr $J=0,5\text{Hz}$,H-aromás); 7,93 (1H,dtr $J=,5\text{Hz}$ és $J_1=8\text{Hz}$,H-aromás); 7,8 (1H,dtr $J=0,5\text{Hz}$ és $J_1=8\text{Hz}$,H-aromás); 7,46-7,59 (2H,m,H-aromás); 6,24-6,36 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,5 (1H,tr széles $J=6\text{Hz}$,H-11); 2,67 (3H,s,H-metilketon); 1,88 (3H,s,H-propin); 0,65 (3H,s,H-18).

18. példa

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-11 β -[4-(4-metiltio-
-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on

a) 3-etoxi-17 α -[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-11 β -
-(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17 β -ol

52,5 g 3-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)-oxi]-1-propinból –
1300 ml vízmentes tetrahydrofuránban – és 237 ml 1,6 mólos,
hexánnal készített butillítiumoldatból 0°C-on állítjuk elő a
szerves lítium-vegyületet. Ezután 16,5 g 11d) példában leírtak
szerint előállított vegyület 300 ml vízmentes tetrahydrofuránnal
készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy órán
át keverjük 0°C-on, majd telített ammóniumkloridoldatot adunk
hozzá és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített
nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és
vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen oszlopkroma-
tografálva tisztítjuk. Eluálószerként hexán/etilacetát elegyet
használunk. Így 13,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab
alakjában.

b) 6 β -bróm-17 β -hidroxi-17 α -[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-prop-1-
-inil]-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fenil)-4-ösztren-3-on

Az 1g) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 13 g 3-et-
oxi-17 α -[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-11 β -(4-triflu-
or-metil-szulfoniloxi-fenil)-3,5-ösztradién-17 β -olból nyers-
termékként 15,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

c) 17 β -hidroxí-17 α -[3-(tetrahidro-píran-2-íloxi)-prop-1-íníll]-11 β -(4-trífluor-metil-szulfoníloxi-feníl)-4,6-ösztadíén-3-on

Az 1h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 15,7 g 6 β -bróm-17 β -hidroxí-17 α -[3-(tetrahidro-píran-2-íloxi)-prop-1-íníll]-11 β -(4-trífluor-metil-szulfoníloxi-feníl)-4-ösztren-3-onból 8,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,5 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 7,21 (2H,d, J=9Hz,H-aromás); 6,2-6,35 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 4,83 (1H,m,H-acetál); 4,3-4,38 (2H,m,H-22); 3,8-3,91 (1H,m,H-THP-éter); 3,4-3,59 (2H,m,H-11 és H-THP-éter); 0,58 (3H,s,H-18).

d) 17 β -hidroxí-11 β -[4-(4-metiltíó-feníl)-feníl]-17 α -[3-(tetrahidro-píran-2-íloxi)-prop-1-íníll]-4,6-ösztadíén-3-on

A 6a) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,3 g 17 β -hidroxí-17 α -[3-(tetrahidro-píran-2-íloxi)-prop-1-íníll]-11 β -(4-trífluor-metil-szulfoníloxi-feníl)-4,6-ösztadíén-3-onból 4-metiltíó-feníl-bórsavval történő kapcsolással 1,05 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

e) 17 β -hidroxí-17 α -(3-hidroxí-prop-1-íníll)-11 β -[4-(4-metiltíó-feníl)-feníl]-4,6-ösztadíén-3-on

A 4h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1 g 17 β -hidroxí-11 β -[4-(4-metiltíó-feníl)-feníl]-17 α -[3-(tetrahidro-píran-2-íloxi)-prop-1-íníll]-4,6-ösztadíén-3-onból 690 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,42-7,57 (6H,m,H-aromás); 7,32 (2H,d, J=9Hz,H-aromás); 6,22-6,34 (2H,m,H-6 és H-7); 5,81 (1H,s,H-4);

4,32-4,38 (2H,m,H-22); 3,48 (1H,tr széles,J=6Hz, H-11); 2,52 (3H,s,H-metiltioéter); 0,66 (3H,s,H-18).

19. példa

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on

A 4i) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 400 mg 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-onból 214 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm]: 7,42-7,56 (6H,m,H-aromás); 7,32 (2H,d, J=9Hz,H-aromás); 6,22-6,33 (2H,m,H-6 és H-7); 5,6-5,88 (3H,m,H-4,H-20 és H-21); 4,23-4,32 (2H,m,H-22); 3,42 (1H,tr széles,J=6Hz, H-11); 2,53 (3H,s,H-metiltioéter); 0,72 (3H,s,H-18).

20. példa

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-on

a) 17 α -ciano-metil-3-etoxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-3,5-ösztradién-17 β -ol

Védőgáz atmoszférában 29,9 ml diizopropilamint adunk 440 ml vízmentes tetrahidrofuránhoz és -30°C-on 133 ml 1,6 mólos, hexánnal készített n-butillítiumoldattal reagáltatjuk. A teljes deprotonálás céljából az oldatot 30 percen át keverjük tovább 0°C-on, mielőtt -70°C-ra hűtenénk. 11,2 ml acetonitril hozzáté-
pegtetése után egy órán át keverjük -70°C-on. Ezután 13 g (nyers-

termék) 11g) példában leírtak szerint előállított vegyület 65 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát lassan hozzácsepegtetjük. 60 percen át tartó további keverés után a reakcióelegyet telített nátriumhidrogénkarbonátoldatra öntjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet használunk. Így 11,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab alakjában.

b) 6 β -bróm-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4-
-ösztrén-3-on

Az 1g) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 11 g 17 α -ciano-metil-3-etoxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6-ösztradién-17 β -olból nyersterméként 5,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

c) 17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-on

Az 1h) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 5,7 g 6 β -bróm-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4-ösztrén-3-onból 4,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,17 (2H, d J=9Hz, H-aromás); 6,76 (2H, d J=9Hz, H-aromás); 6,21-6,3 (2H, m, H-6 és H-7); 5,75 (1H, s H-4); 3,34 (1H, tr széles J=6Hz, H-11); 0,67 (3H, s, H-18).

21. példa

11 β -(4-acetil-fenil)-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-4,6- Δ sztradién-3-on

a) 17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-trifluor-metil-szulfonil-oxi-fenil)-4,6- Δ sztradién-3-on

A 4d) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 3 g 17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6- Δ sztradién-3-onból 2,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,52 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 7,23 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,17-6,35 (2H,m,H-6 és H-7); 5,83 (1H,s H-4); 3,51 (1H,tr széles J=6Hz,H-11); 2,65 (1H,d J=17,5Hz,H-20); 2,52 (1H,d J=17,5Hz,H-20); 0,65 (3H,s,H-18).

b) 11 β -(4-acetil-fenil)-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-4,6- Δ sztradién-3-on

A 4f) és 4h) példákban leírt eljáráshoz hasonlóan 400 mg 17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-trifluor-metil-szulfonil-oxi-fenil)-4,6- Δ sztradién-3-onból 230 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,89 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 7,51 (2H,d J=9Hz,H-aromás); 6,2-6,34 (2H,m,H-6 és H-7); 5,82 (1H,s H-4); 3,5 (1H,tr széles J=6Hz,H-11); 2,59 (3H,s,H-metilketon); 2,69 (1H,d J=17,5Hz,H-20); 2,55 (1H,d J=17,5Hz,H-20); 0,71 (3H,s, H-18).

Op. = 293°C (bomlás közben; etilacetát).

$[\alpha]_D^{20} = 153^\circ$ (CHCl_3 ; c=0,54).

22. példa

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(2-propenil)-fenil]-4,6- β -
tradién-3-on

A 4f) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 400 mg 17 α -
-ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-
-fenil)-4,6- β -tradién-3-onból allil-tri-n-butilónnal történő
kapcsolással 224 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab
alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,32 (2H, d $J=9\text{Hz}$, H-aromás); 7,1 (2H, d
 $J=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,18-6,33 (2H, m, H-6 és H-7); 5,9-6,05 (1H, m, H-
olefines); 5,8 (1H, s H-4); 5,1 (1H, tr $J=0,5\text{Hz}$, H-olefines): 5,03-
5,07 (1H, m, H-olefines); 3,44 (1H, tr széles $J=6\text{Hz}$, H-11); 3,37
(2H, d $J=7,5\text{Hz}$, H-benzolos); 2,65 (1H, d $J=17,5\text{Hz}$, H-20); 2,5 (1H, d
 $J=17,5\text{Hz}$, H-20); 0,69 (3H, s, H-18).

Op. = 248°C (bomlás közben).

$[\alpha]_D^{20} = 92^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,52$).

23. példa

17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-
- β -tradién-3-on

A 6a) példában leírt eljáráshoz hasonlóan 400 mg 17 α -
-ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-trifluor-metil-szulfoniloxi-fe-
nil)-4,6- β -tradién-3-onból 4-metiltio-fenil-bórsavval történő
kapcsolással 356 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga hab
alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 7,43-7,57 (6H, m, H-aromás); 7,33 (2H, d
 $J=9\text{Hz}$, H-aromás); 6,19-6,35 (2H, m, H-6 és H-7); 5,81 (1H, s H-4);
3,5 (1H, tr széles $J=6\text{Hz}$, H-11); 2,67 (1H, d $J=17,5\text{Hz}$, H-20); 2,53

(3H,s,H-metiltioéter); 2,52 (1H,d J=17,5Hz,H-20); 0,71 (3H,s, H-18).

Op.= 186°C

$[\alpha]_D^{20} = 209^\circ$ (CHCl₃; c=0,505).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol

X oxigénatom vagy az /a/ képletű hidroxí-minocsoport;

R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport;

R² hidroxics csoport, 1-10 szénatomos alkoxi- vagy 1-10 szénatomos aciloxics csoport;

R³ hidrogénatom, -(CH₂)_n-CH₂Z általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, Z hidrogénatom, cianocsoport vagy az -OR⁵ általános képletű csoport, ahol R⁵ hidrogénatomot, 1-10 szénatomos alkilcsoportot vagy 1-10 szénatomos acilcsoportot jelent; -(CH₂)_mC=C-Y általános képletű csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2 és Y hidrogénatomot, fluoratomot, klór-, bróm- vagy jódatomot, 1-10 szénatomos hidroxí-alkil-, 1-10 szénatomos alkoxi-alkil- vagy 1-10 szénatomos aciloxi-alkilcsoportot jelent; -(CH₂)_p-CH=CH-(CH₂)_kCH₂R⁶ általános képletű csoport, ahol p értéke 0 vagy 1 és k értéke 0, 1 vagy 2 és R⁶ hidrogénatomot, hidroxics csoportot, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos aciloxics csoportot jelent; vagy R² és R³ együtt egy /b/, /c/ vagy /d/ képletű csoportot alkot, ahol x értéke 1 vagy 2;

R⁴ hidrogénatom; cianocsoport; klór-, fluor-, bróm-, jódatom; egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoport; egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos szénhidrogén-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoport; egy /e/ képletű aminocsoport, ahol R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő /f/ képletű aminoxidcsoport vagy -OR⁹ vagy -S(O)_iR⁹ általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R⁹ hidrogénatomot, metil-,

etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy egy (Ia) általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogén-, oxigén- vagy kéntom, -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy -C-N-C- elemsort jelenti, és R^{10} hidrogénatomot, cianocsoportot, klór-, fluor-, bróm-, jódatomot, egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoportot, egyenes vagy elágazó láncú telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos alkil-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoportot jelent; egy /e/ képletű aminocsoport, ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő /f/ képletű aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$ általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogénatomot, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy (Iß) általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogénatom és -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy a -C-C-N- elemsort jelenti, R^{10} pedig az előzőekben megadott jelentésű; vagy egy (I gamma) általános képletű fenilcsoport, ahol R^{10} az előzőekben megadott jelentésű;

G - amennyiben M és Q hidrogénatom - halogénatomot vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy - amennyiben M és Q együtt egy további kötést jelent - hidrogénatom, halogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Q - amennyiben M és G hidrogénatom - egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, ahol ha M és Q vagy M és G hidrogénatom R^4 nem jelenthet acilcsoportot;

G és M együtt - amennyiben Q hidrogénatom - metilén- vagy etilén-csoportot alkot.

17β-hidroxi-11β-(4-metoxi-fenil)-17α-(prop-1-inil)-4,6-ösztrendién-3-on,

17β-hidroxi-11β-(4-metoxi-fenil)-7β-metil-17α-(prop-1-inil)-4-
-ösztrén-3-on,

17β-hidroxi-11β-(4-metoxi-fenil)-7α-metil-17α-(prop-1-inil)-4-
-ösztrén-3-on,

11 β -[4-(3-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on,

11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradi-
én-3-on,

17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6β-metil-11β-[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztérén-3-on,

17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-6α-metil-11β-[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6β-metil-11β-[4-(3-piridinil)-fenil]-4-ösztren-3-on,

6β-bróm-11β-(4-dimetil-amino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(prop-1-
-inil)-4-ösztren-3-on,

6β-bróm-11β-(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(prop-1-
-inil)-4-ösztrén-3-on,

11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-
-ösztradién-3-on,

11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,6-ösztradi-
-én-3-on,

11 β -(3-bróm-4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-
-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-

-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-ciano-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1-inil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metil-szulfinil-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metil-szulfonil-fenil)-fenil]-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

11 β -[4-(4-acetil-fenil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,

11 β -[4-(3-furanil)-fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,6-ösztradién-3-on,

17 β -hidroxi-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(3-tienil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(3-tienil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,

17 β -hidroxi-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(2-tiazolil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,
17 β -hidroxi-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -[4-(2-tiazolil)-fenil]-4-ösztrén-3-on,
17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,
17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 α -metil-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztrén-3-on,
17 β -hidroxi-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-6 β -metil-17 α -(prop-1-inil)-4-ösztrén-3-on,
17 β -hidroxi-17 α -(3-prop-1-inil)-11 β -[4-(5-pirimidinil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,
17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-4,6-ösztradién-3-on,
11 β -(4-acetil-fenil)-17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-4,6-ösztradién-3-on,
17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(2-propenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on,
17 α -ciano-metil-17 β -hidroxi-11 β -[4-(4-metiltio-fenil)-fenil]-4,6-ösztradién-3-on.

3. (IX) általános képletű közbelső termékek, mely képletben R^1 hidrogénatom vagy metilcsoport, R^4 egy, az (I) általános képletnél megadott R^4 csoport és K a /g/, /h/, /j/ képletű vagy egyéb oxigén-ketálcsoport.

4. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol
X oxigénatom vagy az /a/ képletű hidroxí-minocsoport;
 R^1 hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R^2 hidroxicssoport, 1-10 szénatomos alkoxi- vagy 1-10 szénatomos
aciloxicssoport;
 R^3 hidrogénatom, $-(CH_2)_n-CH_2Z$ általános képletű csoport, ahol n
értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, Z hidrogénatom, cianocsoport vagy az
 $-OR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 hidrogénatomot, 1-10
szénatomos alkilcsoportot vagy 1-10 szénatomos acilcsoportot
jelent; $-(CH_2)_mC=C-Y$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0,
1 vagy 2 és Y hidrogénatomot, fluoratomot, klór-, bróm- vagy
jódatomot, 1-10 szénatomos hidroxí-alkil-, 1-10 szénatomos alko-
xi-alkil- vagy 1-10 szénatomos aciloxi-alkilcsoportot jelent;
 $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$ általános képletű csoport, ahol p
értéke 0 vagy 1 és k értéke 0, 1 vagy 2 és R^6 hidrogénatomot,
hidroxicssoportot, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos
aciloxicssoportot jelent; vagy R^2 és R^3 együtt egy /b/, /c/ vagy
/d/ képletű csoportot alkot, ahol x értéke 1 vagy 2;
 R^4 hidrogénatom; cianocsoport; klór-, fluor-, bróm-, jódatom; egy
trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoport; egyenes vagy elágazó
láncú, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos szénhidrogén-,
-acil- vagy alkoxi-alkilcsoport; egy /e/ képletű aminocsoport,
ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4
szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy egy megfelelő /f/ képletű
aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_iR^9$ általános képletű cso-
port, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogénatomot, metil-,
etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-, allil- vagy egy 2-
dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy egy (Ia) általános

képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogén-, oxigén- vagy kéna-
tom, -B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy -C-N-C- elemsort jelenti,
és R^{10} hidrogénatomot, cianocsoportot, klór-, fluor-, bróm-,
jódatomot, egy trialkil-szilil-, trialkil-sztannilcsoportot,
egyenes vagy elágazó láncú telített vagy telítetlen 1-8 szénato-
mos alkil-, -acil- vagy alkoxi-alkilcsoportot jelent;
egy /e/ képletű aminocsoport, ahol R^7 és R^8 egymástól függetlenül
hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; vagy
egy megfelelő /f/ képletű aminoxidcsoport vagy $-OR^9$ vagy $-S(O)_i R^9$
általános képletű csoport, ahol i értéke 0, 1 vagy 2, R^9 hidrogé-
natomot, metil-, etil-, propil-, izopropil-, metoxi-fenil-,
allil- vagy egy 2-dimetil-amino-etilcsoportot jelent; vagy (I β)
általános képletű heteroarilcsoport, ahol A nitrogénatom és
-B-D-E- a -C-C-C-, -N-C-C- vagy a -C-C-N- elemsort jelenti, R^{10}
pedig az előzőekben megadott jelentésű; vagy egy (I gamma)
általános képletű fenilcsoport, ahol R^{10} az előzőekben megadott
jelentésű;

G - amennyiben M és Q hidrogénatom - halogénatomot vagy egy 1-4
szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy - amennyiben M és Q együtt
egy további kötést jelent - hidrogénatom, halogénatom vagy egy
1-4 szénatomos alkilcsoport;

Q - amennyiben M és G hidrogénatom - egy 1-4 szénatomos alkilcso-
portot jelent, ahol ha M és Q vagy M és G hidrogénatom R^4 nem
jelenthet acilcsoportot;

G és M együtt - amennyiben Q hidrogénatom - metilén- vagy etilén-
csoportot alkot - valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós
sóik előállítására azzal jellemezve, hogy

- a) egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és R^3 az (I) általános képletnél megadott jelentésű, $R^{4'}$ vagy valamely az (I) általános képletnél megadott R^4 csoport vagy egy $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoporthoz je-
lent, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4, valamint Alk egy 1-4 szénato-
mos alkilcsoportot jelent – brómozással, majd ezt követően alká-
likus közegben végzett hidrogénbromid hasítással, végül savas
kezeléssel 3-keto-4,6-dién-rész-szerkezetet tartalmazó (I)
általános képletű vegyületté alakítunk és ezután adott esetben a
7-helyzetbe egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot vezetünk be, vagy
- b) egy (XIII) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és R^3 az (I) általános képletnél megadott jelentésű, $R^{4'}$ vagy egy az
(I) általános képletnél megadott R^4 csoport vagy egy
 $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoporthoz je-
lent, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4, valamint G 1-4 szénatomos
alkilcsoportot vagy egy halogénatomot jelent – bázisos kezeléssel
3-keto-4-én-alkil- illetve halogén-rész-szerkezetet tartalmazó
(I) általános képletű vegyületté alakítunk és ezután adott eset-
ben egy 6 β -alkilcsoportot epimerizálunk és, amennyiben $R^{4'}$ a
(VIII) illetve (XIII) általános képletű vegyületben egy
 $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoporthoz je-
lent, az a) vagy b) eljárásváltozat szerint nyert 3-keto-4,6-
dién- vagy 3-keto-4-én-6-alkil- illetve halogén-rész-szerkezetet
tartalmazó megfelelő perfluor-alkil-szulfoniloxi-vegyületet vagy
- c) egy (W) általános képletű vegyülettel – ahol
M a $-B(alkil)_2$ vagy az $-Sn(alkil)_3$ csoportok egyike ahol az

"alkil" 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy a $-B(OH)_2$, $-ZnHal$ vagy $-MgHal$ csoportok egyike, ahol Hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent, és $R^{4'}$ egy az R^4 jelentésénél megadott csoport vagy egy védett, R^4 csoporttá átalakítható csoport – reagáltatjuk vagy

d) intermedier és átmenetifém-katalízis közben egy megfelelő tri-szerves-sztannil-, előnyösen tri-n-(1-4 szénatomos alkil)-sztannil-vegyületté alakítjuk és ezt végül egy olyan (Y) általános képletű halogén-vegyülettel reagáltatjuk, ahol R^4 az (I) általános képletnél megadott jelentésű és Hal bróm- vagy jódatom, vagy

amennyiben a (VIII) illetve (XIII) általános képletű vegyületben $R^{4'}$ egy $C_nF_{2n+1}SO_2-O-$ képletű perfluor-alkil-szulfoniloxicsoportot jelent, először a c) vagy d) és azután az a) vagy b)

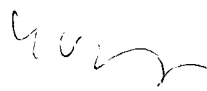
eljárásváltozat szerinti műveleteket végezzük el, adott esetben az előforduló védőcsoportokat lehasítjuk és végül kívánt esetben az R^2 és/vagy R^3 és/vagy R^4 csoportokban jelenlevő hidroxil-, merkaptó- és/vagy aminocsoportot(csoportokat) alkilezzük illetve acilezzük, kívánt esetben a 11 β -arilcsoportba egy cianidcsoportot vezetünk be, kívánt esetben az R^4 csoportban adott esetben előforduló amino-vagy szulfidcsoportot oxidáljuk, kívánt esetben hidroxilamin-hidrokloriddal olyan (I) általános képletű terméké reagáltatunk ahol X az /a/ képletű hidroxil-aminocsoportot jelenti vagy a 3-oxocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet olyanná alakítjuk, ahol X két hidrogénatomot jelent.

5. Gyógyszerkészítmények azzal jellemezve, hogy legalább egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet tartalmaznak egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A meghatalmazott:



Parragh Gábor dr.
szabadalmi ügyvivő
az S.M.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

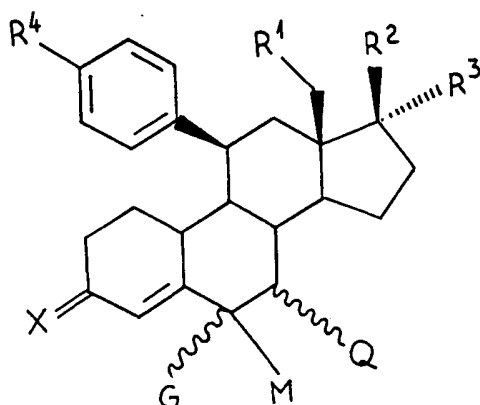


1815193

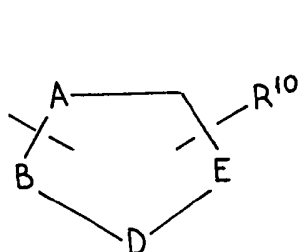
67311

4/1

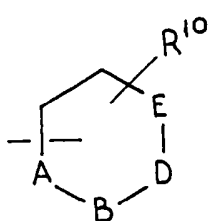
REZENTAT (B) IV



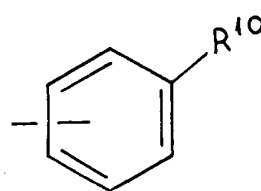
(I)



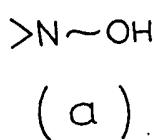
(I α)



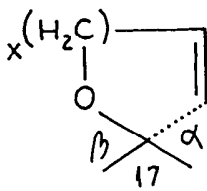
(I β)



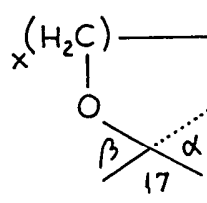
(I γ)



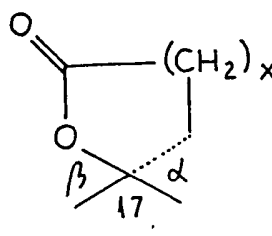
(a)



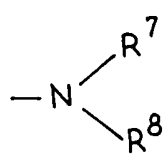
(b)



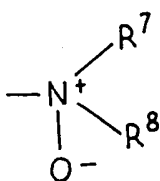
(c)



(d)



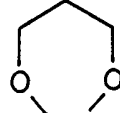
(e)



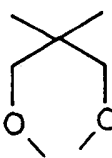
(f)



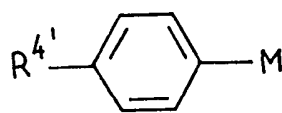
(g)



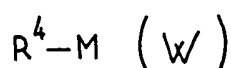
(h)



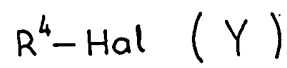
(i)



(z)

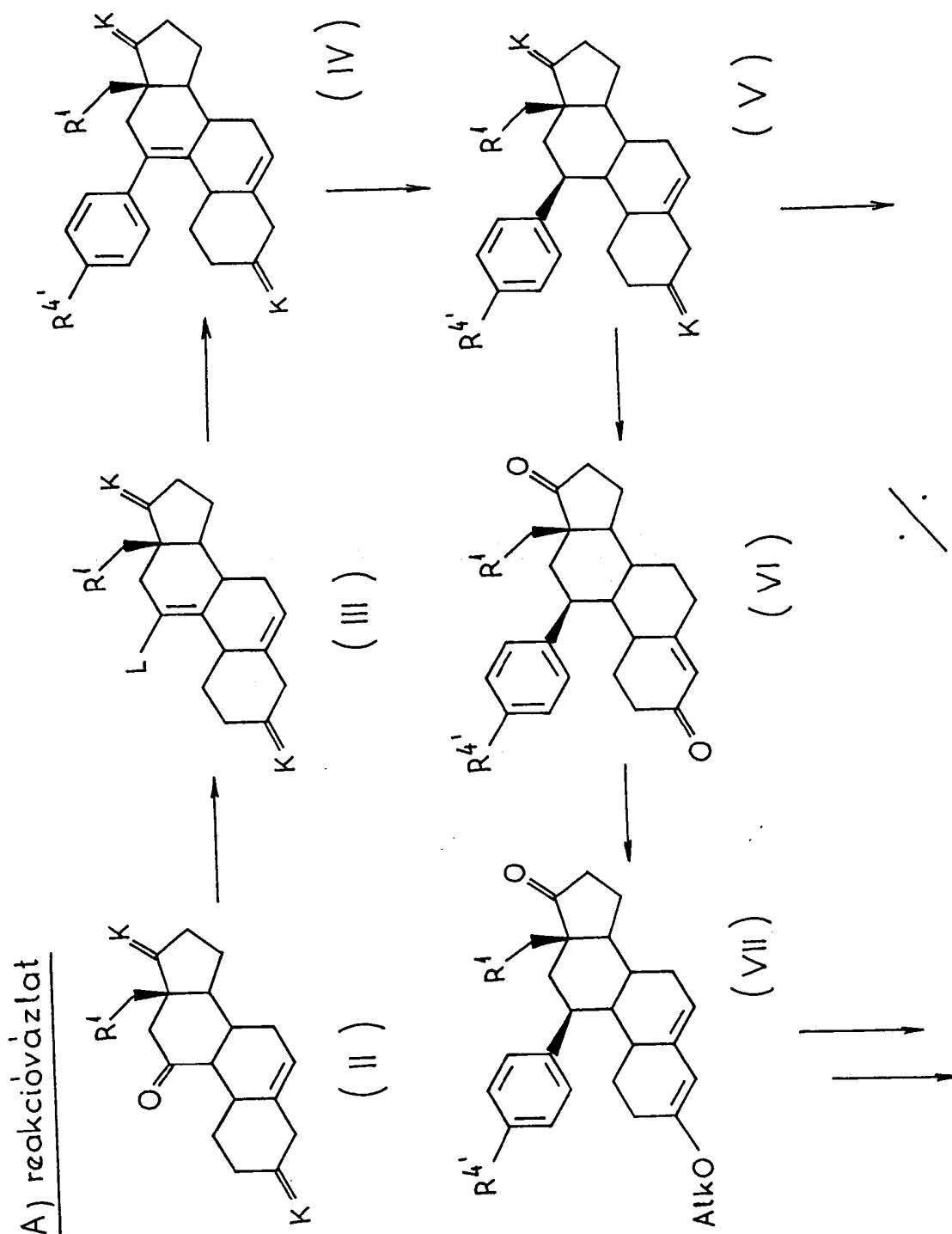


(w)



(y)

Patented by the U.S. Patent Office
 on July 1, 1964, in the United States of America
 under the name of the U.S. Patent Office
 Patent Office, Washington, D.C.
 Patent No. 3,134,000, P.O. No. 3,134,000

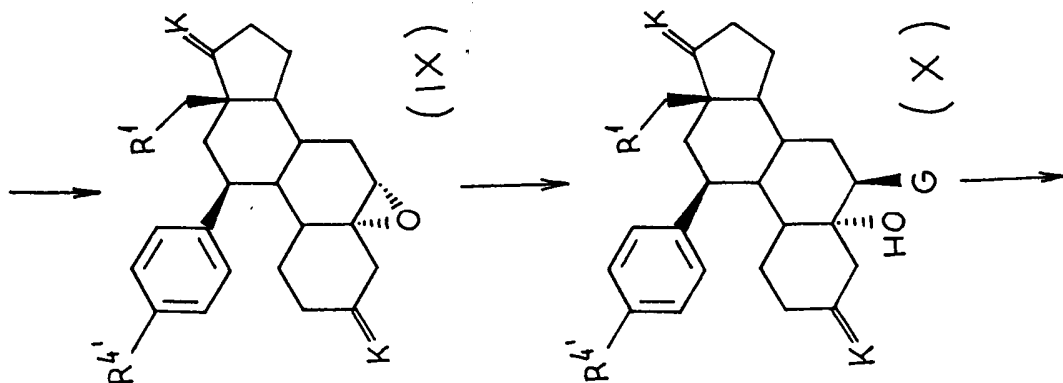


1815/92

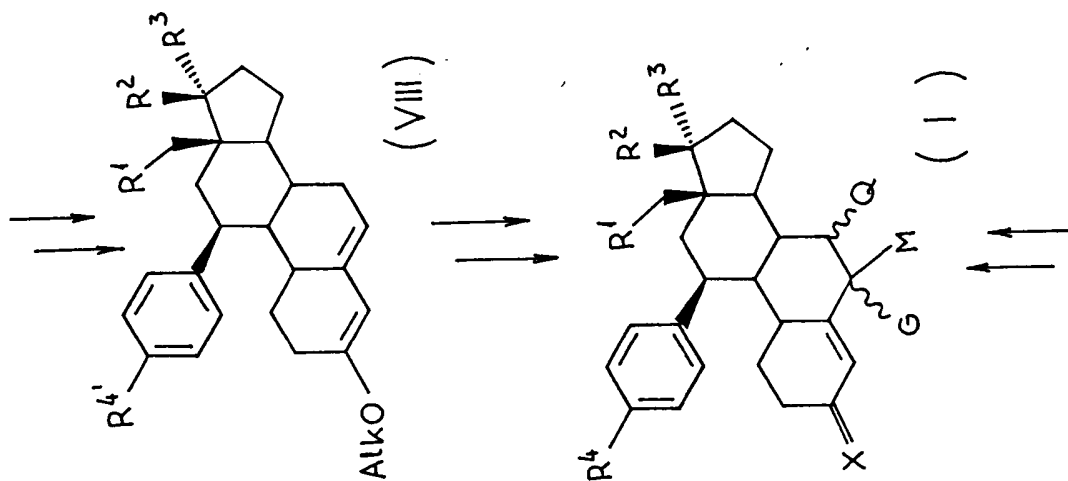
33884

4/3

Veszélytelen



A) reakcióvázlat (1. folytatás)



Pánerőmű
Fertőszőlő utca 11. sz.
H-1061 Budapest, Pf. 155 3634
Telefon: 155 3634, Fax: 155 3634

A) reakcióvázlat (2. folytatás)

