

4661/90

52. 157/MA

KÖZZÉTÉTEL  
PÉLDÁNY

38 138

-54707-

K I V O N A T

*Eljárás*

14, 17-Eteno- és -etano-észtratriének, eljárás ezek, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására Schering Aktiengesellschaft, BERLIN és BERGKAMEN, *utóbbi*

a NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG *ban*

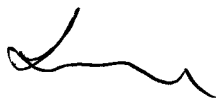
A bejelentés napja: 1990. 07. 27.

Elsősége: 1989. 07. 28. (P 39 25 507.7),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány tárgyát új (I) általános képletű - ahol X jelentése  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  vagy (III) képletű hid;  $\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos acilosoport, benzilosoport,  $\text{C}_4$ -bisz-osoport;  $\text{R}^2$  jelentése (III) vagy (V) általános képletű osoport, amelyben  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenes- vagy elágazó szénláncu, adott esetben részben vagy teljesen fluorozott 1-8 szénatomos alkilosoport - 14, 17-eteno- és -etano-észtratrién vegyületek képezik. A találmány tárgya továbbá eljárás e vegyületeket, mint hatóanyagot tartalmazó gyógyszerészeti készítmények előállítására, valamint felhasználásuk gyógyszerek előállítására.

Az új vegyületeknek erős antiesztrogén hatásuk van.



4661/90



A

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

52.157/MA

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 153-3733

-54707-

US205 = 0077 53/00  
AGIK 311565

*Eljövén*

14, 17-~~Eteno~~- és -~~etano~~-<sup>sz</sup>tratriének, eljárás ezek, vala-  
mint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Schering Aktiengesellschaft, BERLIN és BERGKAMEN, *utóbbi*  
a NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG *ben*

**Feltalálók:**

dr. BOHLMANN Rolf,  
dr. KÜNZER Hermann,  
dr. WIECHERT Rudolf,  
dr. HENDERSON David,  
dr. SCHNEIDER Martin,  
dr. NISHINO Yukushige,

BERLIN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1990. 07. 27.

Elsőbbsége: 1989. 07. 28. (P 39 25 507.7),  
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A jelen találmány tárgyát az (I) általános képletű

- ahol

X jelentése  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  csoport vagy (III) képletű hid,

$R^1$  jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos aciloscsoport, benzilcsoport,  $C_1$ -bisz-csoport, 15 szénatomos alkilcsoport,  $C_3$ -bisz-(9 szénatomos)-alkilcsoport vagy alkil-cikloalkilcsoport, és

$R^3$  jelentése (IV) vagy (V) általános képletű csoport, ahol

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenesszénláncu vagy elágazó szénláncu, adott esetben részben vagy teljesen fluorozott, 1-8 szénatomos alkilcsoport -

14, 17 $\alpha$ -eteno- és etanoesztratriének képezik, továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények, valamint az (I) általános képletű vegyületek felhasználása gyógyszerek előállítására.

A találmány előnyös kiviteli alakjait az aligénypontok jellemző közei határozzák meg.

A lényegében esztrogén maradékatástól mentes szteroidális antiesztrogéneket az A O 138 504 sz. európai szabadalmi leírás írja le. Az ott leírt számos anyag

közül különösen a 11-(3, 17 $\beta$ -dihidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-butil-N-metil)-amidot kell kiemelnünk. A megfelelő, az amidocsoport nitrogénatomján 2,3,4-heptafluor-butyl-csoportot hordozó szteroidális antiesztrogének különösen nagy orális hatásosságát J.Bowler és mások irták le (Steroids, 89. köt., 71. old.).

Az esztradiollal szemben, orális adagolásnál 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano- vagy etano-áthidalás bevezetése által fel- lépő esztrogén hatásnövekedést a WO 88/01275 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt, az olyan 14, 17 $\alpha$ -etano- és etano-esztratriéneknél figyelték meg, amelyek a 7-es szénatomon hidrogénatom szubsztituenst hordoznak.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek orális adagolásnál erősebb antiesztrogén hatású antiesztrogének, mint az A-O 138 504 sz. európai szabadalmi leírásban leírt anyagok.

A találmány szerinti vegyületek antiesztrogén hatásának megállapítására kóperált petefészkű felnőtt patkányok esztradiollal indukált uterus- és vagina-növekedésének gátlását határoztuk meg orálisan kapott 11-(3, 17-dihidro-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-butil-N-metil)-amid (A) hatására. Összehasonlító anyagként 11-(3, 17 $\beta$ -dihidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-butil-N-metil)-amid (B) szolgált.

Az antiesztrogén hatás erősségének meghatározása perorális adagolás után:

Nemileg érett nőstény patkányok petefészket (testsúly kb. 200 g, 6 db állat/dózis) a kezelés előtt 14 nappal a kezelés megkezdése előtt kioperáljuk. 1+9 arányu benzil-benzoát/ricinusolajban oldott anyagokat 5 egymást követő napon perorálisan adagoljuk. Egyidejűen az állatok ugyanabban a hordozóanyagban 0,3  $\mu$ g esztradiolt kapnak, s.c. Az utolsó adagolást követő napon az állatokat leöljük, uterusukat és vaginájukat kioperáljuk és azok nedves tömegét meghatározzuk. A szervek tömegét 100 g test-tömegre vonatkoztatjuk. Az átlagértékeket és sztenderd eltéréseket kiszámítjuk. Az antiesztrogén hatásosság erősségének meghatározásához kiszámítjuk az esztradiollal kezelt sztenderdhez viszonyított százalékos szernövekedés-gátlást.

Az (A) vegyület dózistól független, határozott uterus- és vaginanövekedés-gátlást idéz elő. 30 mg/kg dózisánál a kioperált petefészki kontroll szintjén csaknem teljes gátlást értünk el.

Az (A) vegyület antiesztrogén hatása mind a maximális gátlóhatás, mind a sztenderdként tekintendő (B) vegyület hatásos dózisa szempontjából jobb. Ezek a különbségek az uterus-tömeg esetében 3 és 30 mg/kg dózisban, a vagina-tömeg esetében 30 mg/kg dózisban sta-

tikusan igazolhatók ( $p < 0,05$ ).

Ezeket az eredményeket az (I) táblázatban foglaltuk össze, és az uterus-tömegek esetében az 1. ábrán, a vagina-tömegek esetében a 2. ábrán összehasonlításban tüntettük fel.

Mint ez a következőkben leírt tesztből kiderül, szubkután adagolást követően az (A) vegyület esztrogén maradékhatóása sem fiatal egereknél, sem fiatal patkányoknál nem mutatható ki. A teszt ezenkívül azt mutatja, hogy a találmány szerinti (A) vegyület s.o. adagolás esetén is igen hatásos antiesztrogén anyag fiatal patkányoknál.

Esztrogén/antiesztrogén hatás meghatározása fiatal egereknél/patkányoknál

Fiatal (21 napos)nőstény egereknek (test-tömeg 13-15 g, 6 db állat/dózis) 1+9 arányu benzil-benzoátban oldott tesztanyagot adunk be s.c.; 3 (egereknél), illetve 5 (patkányoknál) egymást követő napon vagy önmagában (esztrogén-teszt) vagy esztradiollal (0,1  $\mu\text{g}/\text{egér}$ ; 0,3  $\mu\text{g}/\text{patkány}$ ), (antiesztrogén teszt). Az utolsó adagolás utáni napon az állatokat megöljük, uterusukat és vaginájukat kiproparáljuk, és azok nedves tömegét meghatározzuk.

A szervek tömegét egerek esetében 10 g-ra, patkányok esetében 100 g-ra vonatkoztatjuk. Az átlagértékeket és sztenderd eltéréseket kiszámítjuk. Az anti-

esztrogén hatásereőség meghatározására kiszámítjuk az esztradiollal kezelt sztenderdre vonatkoztatott szerv-növekedés-gátlást.

A fiatal patkányok esetében kapott eredményeket a II. táblázatban tüntetjük fel. A 3. ábra azt mutatja, hogy fiatal egereknél az (A) vegyület és a (B) összehasonlító anyag 30 mg/kg s.o. dózisban nem idéz elő szignifikáns esztrogén hatást a vaginánál és az uterusnál (4. ábra).

Ilymódon a találmány szerinti vegyületek alkalmasak ösztrogén-függő megbetegedések, például anovulatórikus terméketlenség, prosztata-hiperlázia, emlőrák, endometrium-karcinoma és melanoma gyógyítására.

A nevezett betegségek kezelésére ajánlott napi dózis tipikusan 0,1-25 mg/kg; embereknél ez napi 5-1250 mg dózisnak felel meg. Egy dózisegység a találmány szerint 5-500 mg, egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak gyógyszerészeti összetételek és készítmények előállítására. A gyógyszerészeti összetételek, illetve gyógyszerek egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, adott esetben egyéb, farmakológiailag, illetve gyógyszerészeti határos vegyülettel alkotott keverék formájában. A gyógyszerek előállítása ismert módon, a szokásos

gyógyszerészeti segédanyagok, valamint egyéb, szokásos hordozóanyagok és hígítószeres felhasználásával történik.

Ilyen hordozó- és segédanyagokként azok az anyagok alkalmasak, melyeket az alábbi irodalmi források gyógyszerészeti, kozmetikai és ezek határterületei vonatkozásában ajánlanak, illetve adnak meg: Ullman: Encycopädie der technischen Chemie 4. köt., 1-39. old. (1953); Journal of Pharmaceutical Sciences, 52. köt., 918. és köv. old. (1963); H.V. Czetsch-Lindenwald: Hilfstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind. 2. füzet, 72. és köv. old. (1961); dr. H.P. Fiedler: Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG., Aulendorf in Württemberg, (1971).

A vegyületek orálisan vagy parenterálisan, például intraperitoneálisan, intramuszkulárisan, szubkután vagy perkután adagolhatók. A vegyületek a szövetbe is beültethetők. A vegyületek adagolandó mennyisége tág határok között változik, és minden hatásos mennyiséget átfog. A kezelendő állapottól és az adagolás mikéntjétől függően az alkalmazandó vegyület mennyisége 0,01-100 mg/kg testsúly, előnyösen 0,1-25 mg/kg testsúly közötti lehet naponta.

Orális adagolásra kapszulák, pirulák, tabletták, dragsék, stb. alkalmasak. A dózisegységek a hatóanyag

mellett valamely gyógyszerészetileg elviselhető hordozóanyagot, például keményítőt, cukrot, szorbitot, zselatint, csusztatószeret, kovasavat, talkumot, stb. tartalmazhat.

Parenterális adagolás céljára a hatóanyagokat valamely fiziológiásan elviselhető oldószerben oldhatók vagy szuszpendálhatók. Hígítószerként igen gyakran valamely oldószerrel tartalmazó vagy nem tartalmazó olajat használunk. A használatos olajok az olivaj, földimogyoróolaj, gyapotmagolaj, szójababolaj, ricinusolaj és szezámolaj.

A vegyületeket depó- injekció vagy beültetett preparátum alakjában is alkalmazhatjuk, amelyek oly módon lehetnek recepturálva, hogy késleltetett hatóanyag kibocsátást tegyenek lehetővé.

A beültetett preparátumok iners anyagként például biológiailag lebontható polimereket vagy szintetikus szilikonokat, mint például szilikonkaucsukot tartalmazhatnak. A hatóanyagok ezenkívül perkután alkalmazás céljára például tapaszba is bedolgozhatók.

I. T Á B L Á Z A T

Antiösztrogén hatás, felnőtt, kloroált petefészki patkányoknál

vegyület, dózis/nap	uterus-tömeg (mg/100 g)	%-os gátlás	vagina-tömeg (mg/100 g)	%-os gátlás
kontroll	44 ± 3	--	23 ± 7	--
esztradiol (E2) 0,3 µg/állat	187 ± 41	--	55 ± 3	--
<u>A</u> vegyület 3 mg/kg	111 ± 24 <sup>x</sup>	53	51 ± 6	13
<u>A</u> vegyület 30 mg/kg	56 ± 8 <sup>x</sup>	92	25 ± 6 <sup>x</sup>	92
<u>B</u> vegyület 3 mg/kg	148 ± 23	27	46 ± 5 <sup>x</sup>	29
<u>B</u> vegyület 30 mg/kg	83 ± 15 <sup>x</sup>	73	41 ± 5 <sup>x</sup>	44

<sup>x</sup> = szignifikáns (p < 0,05).



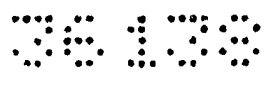
II. T Á B L Á Z A T

Az A és B vegyület befolyása fiatal patkányok esztradiollal stimulált

uterus- és vaginánövekedésére

vegyület, dózis/nap	uterus tömege (mg/100 g)	%-os gátlás	vagina-tömeg (mg/100 g)	%-os gátlás
kontroll	68,0 ± 15,3 <sup>×</sup>	--	37,5 ± 4,9 <sup>×</sup>	--
esztradiol (E2) 0,3 µg/állat	248,6 ± 35,9	--	82,4 ± 9,6	--
antiesztrogén A vegyület 30 mg/kg	109,6 ± 10,9 <sup>×</sup>	77	47,9 ± 7,6 <sup>×</sup>	77
esztrogén teszt A vegyület 30 mg/kg	49,7 ± 11,1 <sup>×</sup>	--	27,5 ± 5,9 <sup>×</sup>	--

<sup>×</sup> szignifikáns (< 0,05)



Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületben a 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etenhid kettőskötését adott esetben hidrogénezzük, a 3-hidroxi-funkciót védjük, a 7 $\alpha$ -undecil-oldallánc 11-hidroxicsoportját karbonsavvá oxidáljuk, H-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> általános képletű aminnal - ahol R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése az R<sup>2</sup> csoportra vonatkozóan az (I) általános képlettel kapcsolatosan megadott - a karbonsavból a megfelelő karbonsavamidot állítjuk elő, a 3-helyzetű védőcsoportot adott esetben lehasítjuk, és ezt követően adott esetben a 3-hidroxicsoportot vagy parciálisan acilezzük vagy metilezzük és/vagy adott esetben a karbonsavamid keto-csoportját teljesen redukáljuk.

Az alábbi példa a találmány szemléltetését célozza. Az R<sup>3</sup> és/vagy R<sup>4</sup> alkilánokban megfelelően fluorozott aminnak a p) eljárási lépésben történő felhasználásával a leírt p) lépéssel analóg módon előállíthatók a találmány szerinti, oldalláncukban fluorozott vegyületek. Az oldalláncban fluorozott aminok kereskedelmi termékek vagy szakember számára ismert módszerekkel előállíthatók.

A 3-hidroxicsoport részleges acilezése vagy alkilezése ismert módszerekkel történik. Adott esetben szükség van a 17-helyzetű hidroxicsoport védelmére.

A karbonsavamid keto-csoportjának teljes redukciója litium-alumínium-hidriddel vagy hasonló redukálószerekkel szintén ismert eljárásokkal történhet.

1. példa

11-(14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Etano-3, 17-dihidro-1, 3, 5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -11)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amid

A) 11-Bróm-undecil-tercier-butil-dimetil-szilil-éter

175 g (Fluka gyártmányu) 11-bróm-undekanolt 420 ml tetrahidrofuránban oldunk, és 25°C-on 101 g imidazolt, valamint 140 ml tetrahidrofuránban oldott 130,1 g terciér-butil-dimetil-szilil-kloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át 25°C-on keverjük. A feldolgozáshoz 1,2 liter dietil-étert adunk hozzá, a kicsapódott hidrokloridot leszűrjük, vákuumban szárazra pároljuk és kovasavgélen hexán/acetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 509,6 g 11-bróm-undecil-tercier-butil-dimetil-szililétert kapunk olaj alakjában.

B) 7-[11-(Dimetil-tercier-butil-sziloxi)-undecil]-4-esztrén-3, 17-dion

31 ml tetrahidrofuránban 7,4 g magnéziumforgáchoz 113 g 310 ml tetrahidrofuránban oldott 11-bróm-undecil-tercier-butil-dimetil-szililétert adunk 1,5 óra leforgása alatt. A reakcióelegyet 1 óra múlva 100°C fürdőhőmérsékleten 157 ml tetrahidrofuránnal higitjuk, -30°C-ra hütjük, és 29,5 g réz(I)-jodidot adunk hozzá, 0,2 órán át -30°C-on keverjük, 220 ml tetrahidrofuránban oldott 25 g

4,6-esztradién-3,17-diont (Kalvoda, J. és Anner Co., Helv. Chim.Acta 50, 269. old. (1967)) esepegtetünk hozzá. Ezután 18,7 ml jégecetet adunk hozzá, vákuumban bepároljuk, vízbe öntjük, Celiten keresztül leszivatjuk, ecetészterrel mossuk, ecetészterrel kétszer extraháljuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk és kovasavgélen hexán/  
/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 88,6 g 7 $\alpha$ -[11-(dimetil-tercier-butil-szililoxi)-undecil]-4-esztrén-3,17-diont ( $[\alpha]_D = 54,4^\circ$ ), valamint 55,2 g 65 $^\circ$ C olvadáspontu 7 $\beta$ -[11-(dimetil-tercier-butil-szililoxi)-undecil]-4-esztrén-3,17-diént nyerünk.

C) 7 $\alpha$ -(11-Acetoxi-undecil)-3-esztrén-3,17-dion  
28,3 g 7 $\alpha$ -[11-(dimetil-tercier-butil-szililoxi)-undecil]-4-esztrén-3,17-diont 141 ml tetrahydrofuranban 156 ml jégecettel és 78 ml vízzel 2 óráig 50 $^\circ$ C-on keverünk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk. Az így nyert nyers 7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-4-esztrén-3,17-diont 140 ml piridinnel és 70 ml ecetsavanhidriddel 15 óráig 25 $^\circ$ C-on keverjük. Feldolgozás céljából 0 $^\circ$ C-ra hűtjük, 26 ml vizet adunk hozzá, 0,7 óráig 0 $^\circ$ C-on keverjük, dietil-éterrel hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonát- és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen diklór-metán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk.

22,4 g 7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-4-esztrén-3,17-diont nyerünk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 62,4^\circ$ ).

D) 3-Acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-esztra-1,3,5-(10)-trién-17-on

10,5 g 7 $\alpha$ -11-acetoxi-undecil)-4-esztrén-3,17-diont 58,5 ml acetonitrilben 9,1 g réz(II)-bromid és 1,78 g litium-bromid 141 ml acetonitrillel készült oldathoz adunk, és a reakcióelegyet 0,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután 0°C-ra lehűtjük, lassan 235 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, ecetészterrel háromszor extraháljuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 7,5 g 3-acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-17-ont nyerünk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 75,8^\circ$ ).

E) 3-Acetoxi-7 $\alpha$ -11-acetoxi-undecil)-17,17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratrién

7,85 g 3-acetoxi-7 $\alpha$ -11-acetoxi-undecil)-1,3,5-(10)-esztratrién-17-ont 51 ml diklór-metánban és 51 ml etilén-glikolban 24 ml trimetil-ortoformiáttal és 159 mg paratoluol-szulfonsavval 0,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. Feldolgozás végett a reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, nátrium-hidrogén-

-karbonát- és nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 6,5 g tiszta 3-acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratriént nyerünk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 13,4^\circ$ ).

F) 3-Acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-16 $\alpha$ -bróm-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratrién  
6,4 g 3-acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratriénhez 116 ml tetrahydrofuranban 0 $^\circ$ C-on részletekben 9,31 g piridin-hidrobromid-perbromidot adunk. Ezután a reakcióelegyet ecetészterrel higitjuk, nátrium-szulfit-oldattal, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk.

5,32 g tiszta 3-acetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-16 $\beta$ -bróm-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratriént nyerünk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 18,8^\circ$ ).

G) 7 $\alpha$ -11-Hidroxi-undecil)-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10), 15-esztratrién-3-ol

5,32 g 3-acetoxi-7 $\alpha$ -11-acetoxi-undecil)-16 $\beta$ -bróm-17, 17-etilén-dioxi-1,3,5(10)-esztratriént 80 ml dimetil-szulfoxidban és 8 ml metanolban 8 g kálium-hidroxid-

dal 6,5 órán át 90°C fürdőhőmérsékleten keverünk. Ezután a reakcióelegyet jég/nátrium-klorid-oldat eleggyel kicsapjuk, diklór-metánban oldjuk, semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószereleggyel kromatografáljuk. 2,74 g tiszta 7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-17,17-etilén-dioxi-1,3,5(10),15-esztratetraén-3-olt nyerünk.

H) 7 $\alpha$ -(11-Hidroxi-undecil)-1,3,5(10),15-esztra-  
tetraén-3-ol-17-on

2,6 g 7 $\alpha$ -(hidroxi-undecil)-17,17-etilén-dioxi-1,3,5(10),16-esztratetraén-3-olt 57 ml acetonban és 6,6 ml vízben 2,5 órán át 164 mg para-toluolszulfonsavval 25°C-on keverünk. Ezután a reakcióelegyet harmadára pároljuk be jég/vizes nátrium-klorid-oldattal kicsapjuk, szűrjük, diklór-metánban oldjuk, semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. 2,3 g nyers 7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10),15-esztratetraén-3-ol-17-ont nyerünk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 14,0^\circ$ ).

J) 3,17-Diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-1,3,5(10)-  
14,16-esztrapentén

2,2 g 7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10),15-esztratetraén-3-ol-17-ont 37 ml ecetsavanhidridben 513 mg para-toluolszulfonsavval 3 órán át 25°C-on keverünk. A reakcióelegy feldolgozása céljából azt piridin/nátrium-klorid-oldattal kicsapjuk, ecetészterben felold-

juk, nátrium-hidrogén-karbonát- és nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 2,0 g 3,17-diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-1,3,5(10),14,16-esztrapentaént kapunk olaj alakjában ( $[\alpha]_D = 128,6^\circ$ ).

K) 3,17-diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -eteno-17 $\beta$ -fenil-szulfonil-1,3,5(10)-esztratrién

1,9 g 3,17-diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-1,3,5(10),14,16-esztrapentaént 20 ml benzolban 1,69 g fenil-vinil-szulfonnal 120 órán át 170°C fürdőhőmérsékleten, nyomástartó edényben keverünk. Ezután a reakcióelegyet ecetészterrel üveglombikban átmoszuk, vákuumban bepároljuk és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 1,61 g 3,17-diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -eteno-16 $\beta$ -fenil-szulfonil-1,3,5(10)-esztratriént nyerünk hab alakjában ( $[\alpha]_D = 76,6^\circ$ ).

L) 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -eteno-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-3,17-diol

1,3 g 3,17-diacetoxi-7 $\alpha$ -(11-acetoxi-undecil)-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -eteno-16 $\beta$ -fenil-szulfonil-1,3,5(10)-esztratriént tetrahidrofuránban -78°C-on 50 ml cseppfolyós ammóniába csepegtetünk, adagokban 290 mg litiumot adunk hozzá, és -70°C-on 2 órán át keverjük. Ezután -50°C-on 15 ml ammó-

nium-klorid-oldatot adunk hozzá, és  $-70^{\circ}\text{C}$ -on 2 órán át keverjük.

Ezután  $-50^{\circ}\text{C}$ -on 15 ml ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, az ammóniát elpárologtatjuk, a reakcióelegyet ecetészterrel hígítjuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 0,452 g  $14\alpha, 17\alpha$ -eteno-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-3,17-diolt kapunk olaj alakjában ( $[\alpha]_{\text{D}} = 86,3^{\circ}$ ).

M)  $14\alpha, 17\alpha$ -etano-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-3,17-diol

520 mg  $14\alpha, 17\alpha$ -eteno-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-3,17-diolt 10 ml ecetészterben oldunk, és az oldatot 100 mg 10 %-os szénhordozós palládium katalizátor használata mellett 2,5 órára át,  $25^{\circ}\text{C}$ -on, 1 bar nyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegy feldolgozása céljából azt Celiten leszivatjuk, ecetészterrel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és hexán/ecetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 400 mg tiszta  $14\alpha, 17\alpha$ -etano-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-3,17-diolt nyerünk, hab alakjában.

N) 3-Benzoiloxi- $14\alpha, 17\alpha$ -etano-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-17-ol

1,0 g 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-  
-1,3,5(10)-esztratrién-3, 17-diolhoz 11,3 ml acetonban  
0°C-on 3,2 ml 0,1N nátronlugot és 0,3 ml benzoilkloridot  
adunk, és a reakcióelegyet 0,5 órán át 0°C-on keverjük.  
A reakcióelegyet feldolgozás céljából nátrium-hidrogén-  
-karbonátra öntjük, háromszor ecetészterrel extraháljuk,  
nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárít-  
juk, vákuumban bepároljuk és kovasavgélen hexán/ecetészter  
oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 1,0 g 3-benzoiloxi-  
-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-7 $\alpha$ -(11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztra-  
trién-17-olt nyerünk hab alakjában ( $[\alpha]_D = 42,1^\circ$ ).

o) 11-(3-Benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-17-hidroxi-1,3,5-  
(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav

17 ml acetonban oldott 1,0 g benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -  
-etano-7 $\alpha$ -11-hidroxi-undecil)-1,3,5(10)-esztratrién-17-  
-olhoz 0°C-on lassan 1,0 ml Jones-reagenst adunk, és a  
reakcióelegyet 0,5 órán át keverjük. Feldolgozás céljából  
a reakcióelegyhez 1,3 ml 2-propranolol adunk, vákuumban  
szárazra pároljuk, 0,1N sósavat adunk hozzá, négyszer  
extraháljuk diklórmetánnal, nátrium-klorid-oldattal mos-  
suk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk,  
és kovasavgélen diklórmetán/aceton oldószerkeleggyel  
kromatografáljuk. 860 mg 11-(3-benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-  
-17-hidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsavat  
kapunk hab alakjában ( $[\alpha]_D = 39,8^\circ$ ).

- P) 11-(3-Benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-17-hidroxi-1,3,5-(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amid
- 810 mg 11-(3-benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-17-hidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsavat 14 ml diklórmetánban -10°C-on 0,21 ml N-metil-morfolinnal és 0,24 ml klórhangyasav-izobutilészterrel 0,5 órán át keverünk. Ezután a reakcióelegyhez lassan 0,27 ml N-metil-butil-amint csepegtetünk, és az elegyet 1 órán át 25°C-on keverjük. Feldolgozása céljából nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, diklórmetánnal higitjuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és kovasavgélen hexán/acetészter oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 631 mg 11-(3-benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-17-hidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amidot kapunk.
- Q) 11-(14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-3,17-dihidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amid
- 601 mg 11-(3-benzoiloxi-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-17-hidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amidot 10 ml metanolban és 5 ml tetrahidrofuranban 5 ml 1N nátrónluggal 0,5 órán át 25°C-on keverünk. Ezután a reakcióelegyet 1N sósavval semlegesítjük,

vákuumban bepároljuk, vízre öntjük, négyszer extraháljuk diklór-metánnal, nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és kova-savgélén diklór-metán/aceton oldószerkeleggyel kromatog-rafáljuk. 593 mg 11-(14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-3, 17-dihidroxi-1, 3, 5-(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amidot kapunk hab alakjában ( $[\alpha]_D = 22,7^\circ$ ).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű 14, 17 $\alpha$ -eteno- és -etanoesztratrién vegyületek, azzal j e l l e m e z v e ,  
 hogy

X jelentése  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport vagy (III) képletű hid,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos acil-csoport, benzoilcsoport, 1-15 szénatomos alkil-csoport, 3-9 szénatomos cikloalkil- vagy alkil-cikloalkilcsoport és

R<sup>2</sup> jelentése (IV) vagy (V) általános képletű csoport, melyben R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy egyenes- vagy elágazó szénláncu, adott esetben részben vagy teljesen fluorozott 1-8 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti 14, 17 $\alpha$ -etano- és -etanoesztratrién vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos acil-csoport, benzoilcsoport, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti 14, 17 $\alpha$ -eteno- és -etanoesztratrién vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, acetil-vagy metilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti 14, 17 $\alpha$ -eteno- és etanoesztratrién vegyületek, azzal jellemezve, hogy

$R^3$  jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, és  
 $R^4$  jelentése részben vagy teljesen fluorozott 1-8 szénatomos alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti 14, 17 $\alpha$ -etano- és -etancoesztratrién vegyületek, azzal jellemezve, hogy

$R^3$  jelentése metilcsoport, és

$R^4$  jelentése 2,3,4-heptafluor-butilcsoport.

6. 11-(14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-3, 17-dihidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-n-butil-N-metil)-amid,  
 11-(14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etano-3, 17-dihidroxi-1,3,5(10)-esztratrién-7 $\alpha$ -il)-undekánsav-(N-2,3,4-heptafluor-n-butil-N-metil)-amid.

7. Eljárás az (I) általános képletű - ahol X,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése az 1. igénypontban megadott - vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) képletű vegyületben a 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -etenohidat adott esetben hidrogénezzük, a 3-helyzetű hidroxifunkciós csoportot védjük, a 7 $\alpha$ -undecil-oldallánc 11-helyzetű hidroxicsoportját karbonsavvá oxidáljuk, H-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> általános képletű - ahol  $R^3$  és  $R^4$  jelentése az (I) általános képletű vegyülettel kapcsolatosan az  $R^2$  csoportra megadott - aminnal a karbonsavból előállítjuk a megfelelő karbonsavamidot, a 3-helyzetű védőcsoportot adott esetben lehasítjuk, és ezt követően adott esetben a 3-helyzetű hidroxicsoportot vagy részlegesen acetilezzük vagy metilezzük és/vagy adott eset-

ben a karbonsavamid ketocsoportját teljesen redukáljuk.

8. Gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemzve, hogy legalább egy, 1-6. igénypontok szerinti vegyületet, valamint egy gyógyszerészetileg elviselhető hordozóanyagot tartalmaz.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy vegyület felhasználása esztrogén-függő vagy azáltal indukált betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

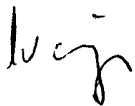
10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy vegyület felhasználása anovulatórikus terméketlenség kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

11. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy vegyület felhasználása prosztata-hiperplázia profilaxisára és gyógyítására szolgáló gyógyszerek előállítására.

12. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy vegyület felhasználása emlőrák, endometrium-karcinóma és melanómák kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

A meghatalmazott

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 153-3733

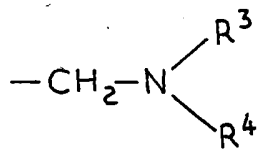
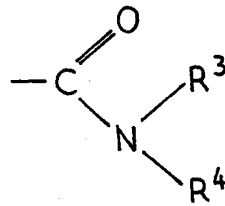
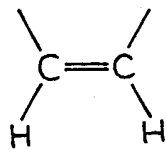
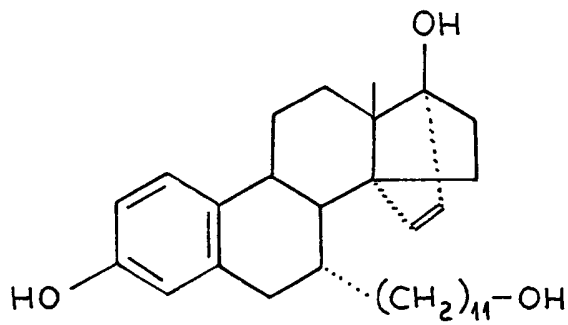
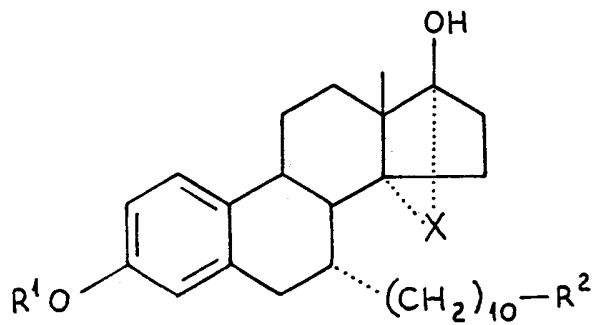


4661190

38 139 1/1

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

= 54707 =



S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZÜGVÉDI  
ÉS SZABADALMI HÍVŐ  
1061 BUDAPEST, DALMÁSI U. 10.  
TELEFON: 153-3736