

761/93

57,040/MA

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

10402

63435

K I V O N A T

~~Uj~~ ^E eljárás 17béta-ösztradiol-származékok, ~~eljárás ezek előállítására és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására~~

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 09. 14.

Elsőbbsége: 1990. 09. 18. (P 40 29 499.4),

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/01757

-E nemzetközi közzététel száma: WO 92 / 05 187

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek¹ ezek farmakológiailag nem ártalmas sói, ^{ndi} ~~mindezek előállítás-
eljárása, valamint az ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmé-
nyek előállítására~~ képezik, mely utóbbiak osteoporosis kezelésére alkalmasak.

Az (I) általános képletben

Sp = egy (Sp) általános képletű térkitöltő csoport;

Z = vegyértékkötés, $\begin{smallmatrix} \text{--C--NH--} \\ || \quad \quad || \\ \text{O} \quad \quad \text{O} \end{smallmatrix}$ képletű csoport, vagy
iminocsoport (-NH-), illetve kénhid (-S-);

A = hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy adott esetben rövid-
szénlancu alkilcsoporttal helyettesített aminocsoport;

alk = egyenes vagy elágazó szénlancu alkilénlanc, amely 1-6
szénatomot tartalmaz;

R₇ = hidrogénatom vagy rövidszénlancu alkilcsoport.



761/93

57.040/MA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szerződési Iroda
H-1051 Budapest, Dalszékház u. 10.
Telefon: 153-3732, Fax: 153-3664

10488 A
63435

W 805 = 007551/00

A611C31/765

Eljárás ~~A~~ 17béta-ösztadiol-származékok, eljárás ezek előállítására és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

BOSIES Elmar, WEINHEIM,

ESSWEIN Angelika, SINGEN,

BAUSS Frieder, LAMBSHEIM,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 09. 14.

Elsőbbsége: 1990. 09. 18. (P 40 29 499.4),

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/01757

A nemzetközi közzététel száma: WO 92 /05187

A jelen találmány új 17 β -ösztradiol-származékokra, továbbá ezek előállítására alkalmas eljárásokra, valamint a nevezett anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A posztmenopauzális osteoporosis (vagyis a klimaktérium után fellépő csontritkulás) kezelésére manapság a nátrium-fluorid, illetve a nátrium-fluoro-foszfát mellett mindenekelőtt a 17 β -ösztradiolt vagy ennek származékait használják (Med. Klinik 82, 238 (1987); Am. J. Med. 85, 847 (1988)). A 17 β -ösztradiol, illetve ennek származékai egyfelől gátolják a csontfelszívódást, másfelől ingerlően hatnak a csontfelépítő oszteoblasztokra. Mégis egy hátrányos dolog, hogy nemcsak a csontokra kifejtett kívánt hatást lehet elérni, hanem a szóban forgó készítményeknek szisztémikus hatásuk is van. Ebben a vonatkozásban a megnövekedett emlőrákkockázat veszélyéről kell megemlékezni. Ez határozza meg a célkitűzést, nevezetesen egy olyan 17 β -ösztradiol-származékot kell találni, melynek szisztémikus hatása nincs és csakis a csontokra fejt ki hatást. Ezt a célt úgy lehet elérni, hogy a 17 β -ösztradiolt egy olyan hormondozóanyagra kapcsoljuk rá, amely a csont hidroxilapatitjához nagyfokú affinitást mutat. Hasonló konjugátumokat publikálnak pl. az EP 201,057 számú szabadalmi leírásban, ahol karbonanhidráz-inhibitoroknak tetraciklinnel, illetve difoszfónátokkal készített kapcsolási termékeit írják le. Az EP 341,961 számú leírásban — többek között — ismertetésre került a 17 β -ösztradiolnak egy tetrakarbonsavval való kapcsolási terméke. A jelen találmányban olyan vegyületeket írunk le, melyek-

nél a 17 β -ösztadiol egy in vivo hidrolizálható összekötő elemén (térkitöltő részen, "Spacer") keresztül valamilyen 1,1-difoszfónáthoz kapcsolódik. Ezek az anyagok az 1,1-difoszfónatrész folytán nagyon jól tapadnak a csontokon, majd észterázok hatására a csontokon 17 β -ösztadiollá és egy difoszfonsav-tartalmu maradékká hasadnak, amely azonban — különleges kémiai szerkezete folytán — nem fejt ki csontreszorpciót gátló hatást.

A jelen találmány tárgyát ennél fogva az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti szempontból nem ártalmas sóik képezik, ahol

Sp egy (Sp) általános képletű csoport, melyben

R₁-R₆ = egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, ciklohexilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncu, 1-5 illetve 2-5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncu alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve van, mimellett R₁ és R₂ azzal a szénatommal együtt melyhez kapcsolódnak valamilyen telített aliciklikus 3-6 tagu gyűrűt képezhetnek, illetőleg R₁ és R₅ az őket összekötő szénatommal vagy szénatomokkal együtt adott esetben 1 vagy 2 nitrogénatommal megszakított telített, részben telített vagy telítetlen 3-6 tagu gyűrűt alkothatnak ;

m, n és r értéke egymástól függetlenül 0 - 3, mimellett m + n + r értékének összege legfeljebb 7 lehet; továbbá

- X = $\overset{\parallel}{\text{O}}$ vagy $\overset{\parallel}{\text{S}}$ képletű csoport ;
- Y = vegyértékkötés vagy iminocsoport ($-\text{NH}-$) ;
- Z = vegyértékkötés, $-\overset{\parallel}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\overset{\parallel}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ képletű csoport
vagy iminocsoport ($-\text{NH}-$), illetve kénhid ($-\text{S}-$) ;
- A = hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy adott esetben rövidszénláncu alkilcsoporttal helyettesített aminocsoport ;
- alk = egyenes vagy elágazó szénláncu alkilénlánc, amely 1-6 szénatomot tartalmaz;
- R₇ = hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

R₁ - R₇ jelentése tekintetében az 1-5 szénatomos rövidszénláncu alkilcsoport előnyösen a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, az izobutil-csoportot, továbbá a szek-butil-csoportot és a pentilcsoportot, különösen pedig a metil-, az izopropil-, az izobutilcsoportot és a szek-butil-csoportot jelenti.

Az A szimbólumban levő rövidszénláncu alkilcsoport előnyös jelentése metil- és etilcsoport.

R₁ - R₆ vonatkozásában az alkenilcsoport előnyösen olyan csoportot képvisel, melyben egyetlen kettős kötés van. Ilyen mindenekelőtt az allilcsoport és a metil-allil-csoport.

Az R₁- R₆ helyettesítők vonatkozásában az alkinilcsoport különösen a propargilcsoportot jelenti.

Fenilgyűrűvel helyettesített alkilcsoport alatt különösen a benzilcsoportot kell érteni.

Az "alk" alkilénlánc metilén-, etilén-, propilén-, izo-propilén-, butilén-, izobutilén-, pentilén- és hexilén-csoportot jelent, de főleg metilén-csoportot, etilén-csoportot, propilén-csoportot, butilén-csoportot és izobutilén-csoportot képvisel.

Abban az esetben, ha R_1 és R_2 gyűrűt alkotnak azzal a szénatommal melyhez kapcsolódnak, ez a gyűrű előnyösen egy ötagu vagy egy hattagu gyűrű lehet.

Abban az esetben, amikor R_1 és R_5 azzal a szénatommal, illetve azokkal a szénatomokkal együtt, melyekhez kapcsolódnak egy gyűrűt alkotnak, úgy ez ciklopropilidén-, ciklobutilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén-, ciklohexenilidén- és fenilénygyűrű, előnyösen ciklopropilidén-, 1,2-ciklopentilidén-, 1,2-ciklohexilidén-, 1,3-ciklohexilidén-, 1,4-ciklohexilidén-, 1,2-ciklohex-4-enilidén-, 1,2-fenilidén-, 1,3-fenilidén- és 1,4-fenilidén-gyűrű lehet. Amennyiben ezeket a gyűrűket 1 vagy 2 nitrogénatom megszakítja, úgy előnyösen telítetlen és hattagu gyűrűrendszerekről, különösen 2,3-, illetve 3,4-helyzetben helyettesített piridinggyűrűről vagy 2,3-helyzetben helyettesített pirazingyűrűről van szó.

Az aszimmetrikus szénatomok R- vagy S- konfigurációban lehetnek és a vegyületek optikailag aktív formában vagy racém elegy formájában létezhetnek. Ezek ugyancsak a találmány tárgyát képezik,

A cisz-transz-izomerek tiszta formájukban vagy elegyek

formájában létezhetnek és ezek ugyancsak a találmány tárgyát képezik. "Spacer" (Sp) csoportként a következők különösen előnyösek : helyettesítetlen metilénecsopott, metil-, n-pentil-, allil-, izobutil-csoporttal, terc-butil-csoporttal, ciklohexil-, fenil-, vagy benzilcsoporttal monoszubsztituált metilénecsopott; metil-, etil-, n-pentil- vagy allilcsoporttal diszubsztituált metilénecsopott; helyettesítetlen etilénecsopott; metil-, n-hexil-, vagy 1,1-ciklohexilidén-csoporttal monoszubsztituált etilénecsopott; metilcsoporttal diszubsztituált etilénecsopott; helyettesítetlen propilénecsopott; metil-, fenil-, 1,1-ciklopentilidén- vagy 1,1-ciklohexilidénecsopottal monoszubsztituált propilénecsopott; metilcsoporttal diszubsztituált propilénecsopott; helyettesítetlen butilénecsopott; metilcsoporttal tetraszubsztituált butilénecsopott; pentilénecsopott; hexilénecsopott; oktilénecsopott; 1,1-ciklopropilidén-, 1,2-ciklopropilidén-, 1,1-ciklobutilidén-, 1,2-ciklobutilidén-, 1,1-ciklopentilidén-, 1,2-ciklopentilidén-, 1,3-ciklopentilidén-, 1,1-ciklohexilidén-, 1,2-ciklohexilidén-, 1,3-ciklohexilidén-, 1,4-ciklohexilidén-, 1,2-ciklohex-4-enilidén-, 1,2-fenilén-, 1,3-fenilén-, 1,4-fenilénecsopott; továbbá 4-metilén-ciklohexil-, 4-etilidén-fenil-csoport ; valamint a 2,3-helyzetben helyettesített piridil-, a 3-4 helyzetben helyettesített piridil- és a 2,3-helyzetben helyettesített pirazinil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban véve ismert eljárásokkal úgy állítjuk elő, hogy

a) abban az esetben, ha Z egy $\begin{array}{c} \text{-C-NH-} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ képletű csoportot jelent, valamilyen (II) általános képletű karbonsavszármazékot, ahol X, Y, R_1-R_6 , m, n és r a fentiekben megadott jelentésű és T hidroxilcsoportot vagy valamilyen aktív csoportot jelent, egy (III) általános képletű difoszfonsav-származékkal, ahol alk, R_7 és A jelentése a fentiekben megadott, reagáltatunk, vagy

b) abban az esetben, ha Z egy $\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ képletű csoportot jelent, valamilyen (IV) általános képletű aminovegyületet, ahol X, Y, R_1-R_6 , m, n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (V) általános képletű difoszfonsav-származékkal, ahol alk, A és R_7 jelentése a fentiekben megadott, míg T hidroxilcsoportot vagy egy aktív csoportot jelent, reagáltatunk, vagy

c) abban az esetben, ha Z = iminocsoport (-NH-) vagy kénhid (-S-), valamely (VI) általános képletű vegyületet, ahol X, Y, R_1-R_6 , m, n és r jelentése a fentiekben megadott, míg Z = -NH- vagy -S- , valamilyen (VII) általános képletű difoszfonsav-származékkal reagáltatunk, ahol alk, A és R_7 jelentése a fentiekben megadott, míg U egy reakcióképes csoportot képvisel, mimellett abban az esetben, ha alk egyszénatomos csoportot jelent, úgy U és A együtt még egy további vegyértékkötést vagy egy oxigénatomot alkothatnak, vagy

d) abban az esetben, ha X = oxigénatom és Y vegyértékkötés, úgy valamely (VIII) általános képletű vegyületet, ahol R_1-R_7 , Z, alk, A, m, n és r jelentése a fentiekben megadott és Hal jelentése klór- vagy brómatom, egy (IX) általános kép-

letű 17β-ösztadiol-származékkal, ahol V valamilyen védőcsoportot jelent, reagáltatunk, vagy

e₁) abban az esetben, ha Y = -NH- csoport, úgy valamely (X) általános képletű vegyületet, ahol X, R₁-R₇, Z, alk, A, m, n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (IX) általános képletű 17β-ösztadiol-származékkal, ahol V jelentése valamilyen védőcsoport, reagáltatunk, vagy

e₂) valamely (XI) általános képletű aminovegyületet, ahol R₁-R₇, Z, alk, A, m, n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (XII) általános képletű 17β-ösztadiol-származékkal reagáltatunk, ahol V valamilyen védőcsoportot jelent, W = klóratom vagy -X-M általános képletű csoport, melyben M jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, így metil- vagy etilcsoport, vagy adott esetben helyettesített fenilgyűrű és X a fentiekben megadott jelentésű, majd ezt követően adott esetben a karbonilcsoportot (=C=O) tiokarbonilcsoporttá (=C=S) alakítjuk át, vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyekben X = oxigénatom, utólagosan átalakítunk olyan (I) általános képletű vegyületekké, melyekben X = kénatom, majd az adott esetben jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk és kívánt esetben a keletkezett tetraésztereket diészterekké vagy (I) általános képletű savakká elszappanosítjuk.

Az a) és a b) eljárásoknál megadott $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{T} \end{array}$ általános képletű csoport egy karbonsavnak valamilyen reakcióképes szár-

mazékát jelentheti. Erre a célra a vegyes anhidridek, különösen a szénsav-(rövidszénláncu)alkil-észterekkel, így etil- vagy izobutil-észterekkel képezett vegyes anhidridek, vagy pedig az aktív észterek, így különösen a p-nitro-fenil-, a 2,4,5-triklór-fenil-, az N-hidroxi-szukcinimid- vagy az 1-hidroxi-benzo-triazol-észter jönnek tekintetbe. Amennyiben T hidroxilcsoportot jelent, úgy a karboxilcsoport aktiválását a karbodiimid-eljárás szerint valósíthatjuk meg. Előnyösen valamilyen inert szerves oldószert, mint például metilén-dikloridot, acetont, acetonitrilt, dimetil-formamidot, tetrahidrofuránt vagy dioxánt használunk, vagy pedig ezen oldószerek bármilyen elegyét alkalmazzuk és -70°C - $+100^{\circ}\text{C}$, előnyösen -30°C és $+20^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten dolgozunk. Amennyiben a reakció során a foszfonsav-csoportokat sóképzéssel védjük, úgy a reakciókat előnyösen vizes közegben, esetleg éterezett diolok, mint például dimetoxi-etán hozzátétele közben vagy egy kétfázisú rendszerben, pl. víz/metilén-diklorid-rendszerben valósítjuk meg, ha a (II) általános képletű vegyület reakcióképes származékaként egy vegyes anhidridet vagy valamilyen aktív észtert, előnyösen N-hidroxi-szukcinimid-észtert alkalmazunk.

A c) eljárásnál a (VII) általános képletű vegyületekben az U reakcióképes csoport egy halogénmaradékot, előnyösen a megfelelő jodidot vagy bromidot jelenti, vagy pedig egy szulfonátot, mint például mezilátot, benzolszulfonátot vagy p-toluolszulfonátot jelent.

Amennyiben az U szimbólum az A szimbólummal együtt vegyértékkötést képvisel, úgy olyan (VII) általános képletű vegyületről van szó, ami egy metilén-metán-difoszfonsav-származék, ha U és A együtt oxigénatomot képviselnek, úgy egy oxirán-1,1-difoszfonsav-származékról van szó. A szóban forgó reakciókat rendszerint valamilyen inert oldószerben, így metilén-dikloridban, dimetil-formamidban, dioxánban vagy tetrahidrofuránban valósítjuk meg, de valamilyen alkoholban, így metanolban vagy etanolban is dolgozhatunk 0 °C és 100 °C, előnyösen 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, továbbá valamilyen bázis, így trietil-amin, lutidin vagy diaza-biciklo-undecén jelenlétében. Mindenekelőtt a (VI) általános képletű tiolok reagáltatásánál nagyon jól bevált módszer, ha ezekből például alkáli-alkoholátok, mint pl. nátrium-metilát vagy -etilát, vagy kálium-terc-butilát segítségével előbb tiolátot állítunk elő és ezt később a megfelelő (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

A savhalogenid reagáltatását a d) eljárás értelmében szokásosan valamilyen inert oldószerben, így metilén-dikloridban, acetonitrilben, dioxánban, tetrahidrofuránban vagy dimetil-formamidban és valamilyen bázis, így trietil-amin, lutidin, vagy szilárd nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében valósítjuk meg, -20 °C-tól +30 °C-ig terjedő hőmérsékleten. A (IX) általános képletű vegyületben levő V védőcsoport ezen d) és a későbbiekben ismertetésre kerülő e₁) és e₂) eljárásokban vagy valamilyen acilcsoportot, mint például formil- vagy acetyl-csoportot vagy pedig benzil- illetve tritilcsoportot jelent.

Az acilcsoportok lehasítása előnyösen híg vizes ammóniaoldattal való reagáltatással, vagy pedig alkáli-alkoholátokkal, így nátrium-metiláttal vagy -etiláttal való kezeléssel történik. A benzil- és a tritilcsoportot katalitikus hidrogénezéssel hasíthatjuk le, amit nemesfém-katalizátorok, így pl. szénre lecsapott palládium jelenlétében végzünk.

Az e_1) és az e_2) eljárásoknál a kétféle reagáltatott vegyület, azaz a (IX) és a (X), illetve a (XI) és a (XII) általános képletű vegyület reakcióját valamilyen inert oldószerben, így metilén-dikloridban, acetonitrilben, dimetil-formamidban, dioxánban vagy tetrahidrofuránban valósítjuk meg és a reakcióhőmérséklet 0°C és 40°C közötti, de rendszerint szobahőmérsékleten dolgozunk. Amennyiben a (XII) általános képletű vegyületben W klóratomot jelent, úgy a reakcióelegyhez még valamilyen bázist, így trietil-amint vagy lutidint is adunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol X = oxigénatom, az f) eljárás értelmében utólag olyan vegyületekké alakítjuk át, ahol X = kénatom. Ezt a műveletet például P_4S_{10} -zel (Liebig's Ann. 746, 92 (1971)) vagy Lawesson-féle reagenssel (Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 223, 229, 525 (1978)) végezzük el.

Az a) eljárásnál használt (II) általános képletű vegyületeket, amennyiben azokban Y = vegyértékkötés, például úgy állítjuk elő, hogy 17 β -ösztradiolt valamilyen dikarbonsavanhidriddel reagáltatunk (lásd például: J. Biol. Chem. 253, 8221).

Amennyiben a (II) általános képletű vegyületben Y iminocsoportot (-NH-) jelent, úgy a kívánt vegyületeket 17 β -ösztradiolnak egy izocianato- vagy izotiocianato-karbonsavval végzett reagáltatásával kapjuk meg. Ezeket az anyagokat a szakirodalom ismerteti (pl. Liebigs Ann. 575, 217, Liebigs Ann. 636, 144 vagy J. Org. Chem. 28, 71) vagy azok az ott leírt eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

A (III) általános képletű amino-alkil-difoszfonsav-származékokat nagyon jól elő lehet állítani a megfelelő nitrilvegyületek redukálásával. Redukciós eljárásként előnyösen a katalitikus hidrogénezést választjuk, amit nemesfém-katalizátorok, különösen szénre lecsapott palládium jelenlétében végzünk, mivelletts ebben az esetben a hidrogénezést előnyösen valamilyen alkoholban, így metanolban vagy etanolban, továbbá valamilyen hidrogén-halogenid, mint pl. sósav jelenlétében valósítjuk meg. Az alkalmazott nitrileket például úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő nitril-alkil-halogenidet, így például bróm-acetonitrilt vagy klór-acetonitrilt egy metán-difoszfonsav-tetraalkil-észterének alkálifémsójjával reagáltatjuk valamilyen oldószerben, így toluolban vagy dimetil-formamidban. A szóban forgó vegyületeket azonban úgy is megkaphatjuk, hogy adott esetben helyettesített akrilnitrilt addicionáltatunk valamilyen metán-difoszfonsav-tetraalkil-észter alkálifémsójára (lásd : EP 098,567). Ezekben az esetekben olyan (III) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben A = hidrogénatom. Az olyan amino-alkil-difoszfonsav-származékok szintézise, melyekben A = hidroxilcsoport, a J. prakt. Chemie 321, 361 irodalmi helyen van leírva.

A b) eljárásnál szereplő azon (IV) általános képletű aminovegyületeket, melyekben Y = vegyértékkötés, úgy állíthatjuk elő, hogy a fenolos oxigénatomon védett (IX) általános képletű 17 β -ösztradiolt egy nitrogénatomján védett aminosavval reagáltatjuk, melynek karboxilcsoportja aktiválva van (lásd a jelen leírásban következő e₁) eljárást). A fenolos oxigénatomnál alkalmazott védőcsoport előnyösen benzil- vagy tritilcsoport, melyet a későbbiekben valamilyen nemesfém-katalizátor, például szénre lecsapott palládium jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel lehet lehasítani. Védőcsoportként azonban egy acilcsoportot, mint pl. az acetilcsoportot is alkalmazni lehet (Tetrahedron Letters, 1979, 2431), melyet a későbbiekben gyengén alkálikus közegben le lehet hasítani.

Abban az esetben, ha Y jelentése -NH- csoport, úgy a megfelelő, a primer nitrogénatomján védett amino-izocianato-, illetve amino-izotiocianato-vegyületeket fenolos oxigénatomján védett 17 β -ösztradiollal (lásd a fentiekben) reagáltathatjuk a későbbiekben az e₁) eljárásnál megadott körülmények között. Az ehhez szükséges, primer nitrogénatomján védett amino-izocianato-, illetve amino-izotiocianato-vegyületek részben ismertek (J. Am. Chem. Soc. 72, 1620, illetőleg 75, 3469 ; J. Org. Chem. 43, 1544 ; J. Ind. Chem. Soc. 47, 1143), vagy azokat az említett irodalmi helyeken megadott módszerekkel előállíthatjuk. A védőcsoport ebben az esetben előnyösen valamilyen acilcsoport, például acetil- vagy benzoilcsoport, amit a reakció befejeződése után savas vagy alkálikus hidrolizissel ismét lehasítunk.

Az (V) általános képletű difoszfonsav-származékokat az alábbiakban leírt módon lehet előállítani: egy metán-difoszfonsav-tetraalkil-észtert alkálisója formájában (előállítható például nátrium-hidriddel toluolban vagy dimetil-formamidban történő reagáltatással) valamilyen halogén-alkán-karbonsav-benzil-észterrel, például bróm-ecetsav-benzil-észterrel reagáltatunk. Ezen reakció végbemenetele után a védőcsoportot (benzilcsoport) katalitikus hidrogénezéssel lehasítjuk. Ezt a műveletet valamilyen nemesfém-katalizátor, így például szénre lecsapott palládium jelenlétében végezzük. Ebben az esetben olyan (V) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben A = hidrogénatom. Amennyiben az "A" szimbólum hidroxilcsoportot képvisel, úgy a kívánt vegyületet benzil-észtere formájában kaphatjuk meg a Houben-Weyl 12/1, 453, 481 irodalmi helyen leírt eljárással analóg módon úgy, hogy egy alkán-dikarbonsav-monobenzil-észter-kloridot, például borostyánkósav-benzil-észter-kloridot egy trialkil-foszfittal acil-foszfáttá reagáltatunk, melyet azután gyengén bázisos katalízis közben egy dialkil-foszfittal reakcióba viszünk. Az így kapott benzilésztert ezt követően a fentiekben leírt módon szabad karbonsavakká is át lehet alakítani.

A c) eljárásnál szereplő (VI) általános képletű vegyületek Z = -NH- jelentése esetén megfelelnek a (IV) általános képletű vegyületeknek és az ott leírt módon előállíthatók. Amennyiben Z = kénatom, úgy Y = vegyértékkötés jelentés esetén ω -merkaptó-karbonsavakról van szó (ezek előállítását lásd például J. Am. Chem. Soc. 73, 4464 és 100, 7086 ; Org. Synth.

34, 42) melyeket rendszerint a kénatomon védve savhalogenidjeik, mindenekeelőtt savkloridjaik formájában viszünk reakcióba. Védőcsoportként előnyösen valamilyen acilcsoportot, különösen acetilcsoportot vagy benzoilcsoportot használunk (irodalom például: Chem. Ber. 74, 1751 ; DOS 2,703,828 számú német nyilvánossághozatali irat). A karboxilcsoportnak savkloridcsoporttá történő átalakítását az irodalomból jól ismert módszerekkel, így például foszfor-pentakloriddal történő reagáltatással valósítjuk meg. Amennyiben Z = kénatom és Y = -NH-csoport, úgy a (VI) általános képletű vegyületeket meg lehet kapni valamilyen, a kénatomján például acetilcsoporttal vagy benzoilcsoporttal védett tioaminnak egy (XII) általános képletű vegyülettel végzett reagáltatásával. Az alkalmazott tioaminok kereskedelemben beszerezhető termékek, vagy azok az irodalomban le vannak írva.

A (VII) általános képletű vegyületeket például úgy lehet előállítani, hogy dihalogén-alkánokat, így például klór-brómetánt, -propánt vagy -butánt egy metándiszulfonsav-tetraalkil-észter nátriumsójával reagáltatunk. Ebben az esetben olyan (VII) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben A = hidrogénatom. A c) eljárásnál azonban előnyösen mégis valamilyen metilén-metándifoszfonsav-tetraalkil-észtert (J. Org. Chem. 51, 3488) vagy egy oxirán-1,1-difoszfonsav-tetraalkil-észtert (DOS 2,117,876 számú német nyilvánossághozatali irat) alkalmazunk.

A (VIII) általános képletű savhalogenideket az általában

szokásosan alkalmazott eljárás szerint kapjuk meg, nevezetesen a megfelelő karbonsavat egy halogénezőszerszerrel, így például kén-diklorid-oxiddal (tionil-klorid) vagy foszfor-pentakloriddal reagáltatjuk. Az erre a célra alkalmazott karbonsavakat — amennyiben $Z = -C(O)-NH-$ képletű csoport — (III) általános képletű amino-difoszfonsav-származékokból kiindulva állítjuk elő valamilyen dikarbonsavanhidriddel végzett reakció útján. Ehelyett azonban dikarbonsav-észter-kloridokat is alkalmazhatunk és a reakció befejeződése után a karbonsav-észtert a szokásos módszerekkel elszappanosíthatjuk szabad karbonsavvá, vagy pedig benzil-észter esetén ezt valamilyen nemesfém-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel szabad karbonsavvá alakítjuk át. Amennyiben Z az $-NH-C(O)-$ képletű csoportot jelenti, úgy aminokarbonsavakat reagáltatunk valamilyen (V) általános képletű difoszfonsavszármazékkal. Az említett aminosavak rendszerint a kereskedelemben beszerezhető vagy a szakirodalomból ismert termékek. Abban az esetben, ha Z iminocsoportot ($-NH-$) vagy kénhidat ($-S-$) jelent, úgy a vegyületeket úgy kapjuk meg, hogy a fent említett amino-karbonsavakat vagy tioalkán-karbonsavakat egy (VII) általános képletű difoszfonsavszármazékkal reagáltatjuk.

Az e_1) eljárásnál alkalmazott (X) általános képletű izocianáto-, illetőleg izotiocianáto-vegyületeket az a) eljárásnál megadott módszerekkel analóg módon állíthatjuk elő, a megfelelő (XI) általános képletű aminokból. Ezeket viszont úgy kapjuk meg, hogy abban az esetben, ha Z jelentése $-C(O)-NH-$ képletű csoport, úgy a peptidkémiában szokásos általános el-

járások szerint dolgozunk és egy nitrogénatomján védett aminosavat, melynek karboxilcsoportja reakcióképes formában van, reagáltatunk. Az alkalmazott védőcsoportokat például a Houben-Weyl című mű 15/1 kötetében részletesen leírva megtalálhatjuk. Védőcsoportként előnyösen aralkil-oxi-karbonil-csoportokat, különösen benzil-oxi-karbonil-csoportot, valamint tritil-csoportot is alkalmazhatunk és ezek lehasítását katalitikus hidrogénezéssel végezhetjük, amit nemesfém-katalizátorok, így például szénre lecsapott palládium jelenlétében valósítunk meg. Aktivált karboxilcsoportként az a) és a b) eljárásoknál megadott csoportokat alkalmazzuk. Amennyiben Z az $-NH-C(O)-$ képletű csoportot jelenti, úgy a (XI) általános képletű vegyületeket egy diaminnak valamilyen (V) általános képletű difoszfonsav-származékkal történő reakciója által kapjuk meg. Az alkalmazott diaminok rendszerint a kereskedelemben beszerezhető vagy a szakirodalomban ismertetett termékek. Abban az esetben, ha Z iminocsoportot ($-NH-$) vagy kénhidat ($-S-$) jelent, úgy a kívánt vegyületet egy aminotiolnak vagy egy nitrogénatomján védett diaminnak (VII) általános képletű difoszfonsav-származékkal történő reagáltatásával kapjuk meg. Az alkalmazott aminotiolok, illetve diaminok rendszerint a kereskedelemben beszerezhető vagy az irodalomból ismert termékek. Védőcsoportként előnyösen valamilyen aralkil-oxi-karbonil-csoportot, különösen a benzil-oxi-karbonil-csoportot alkalmazzuk, de tritil-csoportot is használhatunk. Ezeket végül katalitikus hidrogénezéssel távolíthatjuk el, amit nemesfém-katalizátorok, így szénre lecsapott palládium jelenlétében végzünk.

Az e_2) eljárásnál alkalmazott (XII) általános képletű 17 β -ösztradiolszármazékok abban az esetben, ha W = klóratom, az EP 341,961 számú szabadalmi leírásból ismertek. Amennyiben W egy -X-M általános képletű csoportot jelent, úgy ebben az esetben előnyösen szénsav-észterekről van szó, melyeket a (IX) általános képletű vegyületekből kiindulva klór-hangyasav-észterekkel történő reakcióval kaphatunk meg.

Az (I) általános képletű szabad difoszfonsavakat orto-hangyasav-alkil-észterekkel történő melegítéssel át lehet alakítani a megfelelő tetraalkil-észterekké és diészterekké, vagy pedig ezeket ismét szabad tetrasavakká lehet elszappanosítani. A diészterekké történő elszappanosítás rendszerint úgy történik, hogy a tetraalkil-észtert egy alkálifém-halogeniddel, előnyösen nátrium-jodiddal valamilyen alkalmas oldószerben, mint pl. acetonban szobahőmérsékleten kezeljük.

Ilyenkor a szimmetrikus diészter/dinátriumsó keletkezik, melyet adott esetben savas ioncserélővel diészter/disav rendszerre alakíthatunk át. Az észtereknek szabad difoszfonsavakká történő elszappanosítását rendszerint úgy végezzük, hogy azokat trimetil-szilil-halogeniddel, előnyösen-bromiddal vagy -jodiddal kezeljük.

Farmakológiailag elviselhető sók gyanánt mindenekelőtt a monoalkáli-, a dialkáli- vagy az ammóniumsókat alkalmazzuk, melyeket a szokásos módon, például a vegyületeknek szervetlen vagy szerves bázisokkal, így például nátrium-hidrogén-karbonáttal, kálium-hidrogén-karbonáttal, nátrium-hidroxid-

dal, kálium-hidroxiddal, vizes ammóniaoldattal vagy aminokkal, így például trimetil-aminnal, trietil-aminnal vagy ciklohexil-aminnal történő titrálásával készítünk.

A sókat rendszerint úgy tisztítjuk, hogy azokat víz/metanol vagy víz/aceton eleggyel kezeljük.

A találmány szerinti (I) általános képletű új anyagokat és sókat folyékony vagy szilárd formában, enterálisan vagy parenterálisan alkalmazhatjuk. Ebben a tekintetben valamennyi szokásos alkalmazási forma szóba jön, ilyenek például a tableták, a kapszulák, a drazsék, a szirupok, az oldatok, a szuszpenziók stb.. Injekciós közegként előnyösen vizet alkalmazunk, amely az injekciós oldatokhoz szokásos hozzátétanyagokat, így stabilizálószereket, oldásközvetítőket és puffereket tartalmaz.

Ilyen jellegű hozzátétanyagok például a tartarát- és a citrátpuffer, az etanol, a komplexképzők (így az etilén-di-amin-tetraecetsav és nem toxikus sói), továbbá a nagymolekulájú polimerek (így a folyékony polietilén-oxid) viszkozitásszabályozás céljaira. Az injekciós oldatokhoz használt folyékony hordozóanyagoknak sterileknek kell lenniök és azokat előnyösen ampullákba töltjük le. Szilárd hordozóanyagok például a következők : keményítőféleségek, laktóz, mannit, metilcellulóz, talkum, nagydiszperzitású kóvasavak, magasabb molekulasúlyú zsírsavak (így a sztearinsav), zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, állati és növényi zsírok, szilárd nagymolekulasúlyú polimerek (így polietilén-glikolok) ; az orális alkalmazásra megfelelő készítmények kivánt esetben

még izanyagokat és édesítőszereket is tartalmazhatnak.

Az adagolás különféle tényezőktől, így az alkalmazás módjától, a fajtától, az életkortól és/vagy az egyéni állapottól függ. A napi dózis embereknél körülbelül 0,1 - 100 mg/ember, előnyösen 1 - 10 mg/ember és ezt egyszerre is vagy több részadagra szétosztva is be lehet venni.

Az alábbi példa egy olyan eljárásváltozatot mutat be, amely a találmány szerinti vegyületek szintézisére alkalmazható, de ez nem jelenti a találmány tárgyának bármiféle korlátozását. A szóban forgó vegyület szerkezetét ^1H - és ^{31}P -NMR-spektroszkópiával bizonyítottuk, míg a tisztaságot ^{31}P -NMR-spektroszkópiával, vékonyréteg-elektroforézissel (cellulóz, 4,0 pH-ju oxalátpuffer), valamint C, H, N, P, Na-analizissel határoztuk meg.

1. példa

Borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-(17 β))]-észter-N-szukcinimid (1)

2,8 g (7,5 mmól) borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-⁺trién-3,17-diol(17 β))]-észtert feloldunk 20 ml tetrahidrofuranban, majd 950 mg (8,25 mmól) N-hidroxi-szukcinimidet, 1,7 g (8,25 mmól) N,N'-diciklohexil-karbodiimidet és 50 mg (0,4 mmól) 4-dimetil-amino-piridint adunk hozzá és ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen toluol-aceton (5:1) eleggyel kromatografálva⁺ (lásd: J. Biol. Chem. 253, 8221 (1978))

tisztítjuk.

A kitermelés 3 g (az elméletinek 88 %-a); Op.: 209 - 210 °C.

Borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-(17B))]-észter-N-[(3,3-difoszfonsav-tetraetil-észter)-propil]-amid (2)

20 ml metilén-dikloridban 500 mg (1,1 mmól) borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17B))]-észter-N-szukcinimidet 320 mg (1,2 mmól) 3-amino-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel (lásd EP 098,567) 18 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A reakcióelegyet ezután vízzel (2 x 20 ml) és 2 N sósavval (2 x 10 ml) extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és tisztítás céljából szilikagélen keresztül kromatografáljuk toluol - aceton (5:1) eleggyel.

Kitermelés 630 mg (az elméletinek 86 %-a).

Borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-(17B))]-észter-N-[(3,3-difoszfono)-propil]-amid (3)

10 ml metilén-dikloridban levő 500 mg (0,73 mmól) borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17B))]-észter-N-[(3,3-difoszfonsav-tetraetil-észter)-propil]-amidhoz 0 °C hőmérsékleten 560 mg (3,65 mmól) trimetil-szilil-bromidot adagolunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd telített nátrium-karbonát-oldattal hidrolizáljuk, metilén-dikloriddal extraháljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk.

A kitermelés 350 mg (az elméletire számított 84 %); Op. :
> 300 °C.

2. példa

Ciklohexén-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-
-3,17-diol(17β))]-észter (4)

15 ml abszolút piridinben feloldunk 1,08 g (4 mmól) ösztradiolt, és ezt 3 g (20 mmól) cisz-4-ciklohexén-1,2-dikarbonsavanhidriddel 4 órán át 140 °C hőmérsékleten visszafolyatás közben forraljuk. Ehhez a lehűlés után 60 ml vizet, 40 ml metanolt és 4 g kálium-karbonátot adunk és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezt követően 6 N sósavra öntjük és leszivatjuk. A maradékot toluol - acetone (3:1) eleggyel szilikagélen kromatografáljuk. Kitermelés: 1,2 g (az elméletinek 72 %-a); R_f (toluol - acetone (3:1) eleggyel) : 0,25 .

Ciklohexén-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-
-3,17-diol(17β))]-észter-5-N-szukcinimid (5)

850 mg (20 mmól) 4 jelű vegyületet feloldunk abszolút tetrahidrofuranban, majd ezt az oldatot 280 mg (24 mmól) N-hidroxi-szukcinimiddal, 420 mg (20 mmól) N,N'-diciklohexil-karbodiimiddal és 100 mg (10 mmól) 4-dimetil-amino-piridinnel 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen toluol - acetone (3:1) eleggyel kromatografáljuk.

Kitermelés: 920 mg (az elméletinek 88 %-a); R_f (toluol-aceton (3:1) eleggyel) : 0,48 .

Ciklohexén-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-5-[N-(3,3-difoszfonsav-tetraetil-észter)-propil]-amid (6)

700 mg (13 mmól) 5 jelű vegyületet 20 ml abszolút metiléndikloridban 490 mg (15 mmól) 3-amino-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel reagáltatunk a 2 jelű vegyületnél leírtakkal analóg módon. A maradékot toluol - aceton (1:1) eleggyel szilikagélen kromatografáljuk.

Kitermelés: 730 mg (az elméletinek 76 %-a); R_f (etil-acetát — aceton (1:3) eleggyel) : 0,56 .

Ciklohexén-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-5-[N-(3,3-difoszfono)-propil]-amid (7)

1 g (1,5 mmól) 6 jelű vegyület 10 ml abszolút acetonnitrillel készített oldatához -20°C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 1,5 ml (11 mmól) trimetil-szilil-jodidot. Az elegyet ezután 0°C -ra felmelegítjük és 2 órán át szobahőmérsékleten tovább keverjük. Ezt követően az oldószert lehajtjuk, a maradékot 20 ml vízzel és 20 ml metiléndikloriddal elegyítjük, majd további 30 percen át 0°C hőmérsékleten keverjük. A vi-zes fázist ezután három ízben metiléndikloriddal mossuk és bepároljuk. A maradékot víz - etanol elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 610 mg (az elméletinek 75 %-a); O_p .: $>300^{\circ}\text{C}$.

3. példa

Ciklohexán-1,2-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter (8)

1,35 g (5 mmól) ösztradiolt a 4 jelű vegyületnél leírtakkal analóg módon ciklohexán-1,2-dikarbonsavanhidriddel reagáltatunk és az elegyet feldolgozzuk. A maradékot toluol - aceton (5:1) eleggyel szilikagélen kromatografáljuk.

Kitermelés: 1,5 g (az elméletinek 70 %-a); R_F (toluol - aceton (5:1) eleggyel): 0,30 .

Ciklohexán-1,2-dikarbonsav-1-[17-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-2-N-szukcinimid (9)

800 mg (20 mmól) 8 jelű vegyületet az 5 vegyülettel kapcsolatban leírtakkal analóg módon reagáltatunk. A maradékot toluol - aceton (5:1) eleggyel szilikagélen kromatografáljuk.

Kitermelés: 890 mg (az elméletinek 85 %-a); R_F (toluol-aceton (5:1) eleggyel) : 0,43 .

Ciklohexán-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-5-[N-(3,3-difoszfonsav-tetraetil-észter)-propil]-amid (10)

2,6 g (50 mmól) 9 jelű vegyületet 3-amino-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel reagáltatunk a 2 vegyületnél leírtakkal analóg módon. A maradékot toluol - aceton (2:3) eleggyel szilikagélen kromatografáljuk.

Kitermelés: 2,8 g (az elméletinek 76 %-a); R_f (etil-acetát — aceton (2:1) eleggyel): 0,50.

Ciklohexán-4,5-dikarbonsav-4-[17-(öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-5-[N-(3,3-difoszfono)-propil]-amid (11)

1,0 g (1,5 mmól) 10 jelű vegyületet a 7 jelű vegyületnél leirtakkal analóg módon reagáltatunk. A vizes fázist háromszor metilén-dikloriddal és háromszor dietil-éterrel mossuk, majd bepároljuk. A maradékot viz - etanol elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 610 mg (az elméletinek 65 %-a); Op.: $>300^\circ\text{C}$.

4. példa

Ftálsav-1-[17-(öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter (12)

2,7 g (10 mmól) ösztradiolt a 4 jelű vegyületnél leirtakkal analóg módon 7 g (50 mmól) ftálsavanhidriddel reagáltatunk és az elegyet feldolgozzuk.

Kitermelés: 3,5 g (az elméletinek 84 %-a); Op.: $234-235^\circ\text{C}$.

Ftálsav-[17-(öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-N-szukcinimid (13)

1,7 g (40 mmól) 12 jelű vegyületet az 5 vegyületnél leirtakkal analóg módon reagáltatunk. A maradékot toluol - aceton (7:1) eleggyel szilikagélen keresztül kromatografáljuk.

Kitermelés: 625 mg (az elméletinek 65 %-a); R_f (toluol-aceton

(7:1) eleggyel): 0,61.

Ftálsav-[17-(öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-
-észter-[N-(3,3-difoszfonsav-tetraetil-észter)-propil]-
-amid (14)

700 mg (13 mmól) 13 jelű vegyületet 500 mg (15 mmól)
3-amino-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel reagál-
tatunk a 2 jelű vegyülettel kapcsolatban leirtakkal analóg
módon. A maradékot toluol - acetón (1:2) eleggyel szilika-
gélén kromatografáljuk.

Kitermelés: 670 mg (az elméletinek 69 %-a); R_f (toluol-acetón
(1:2) eleggyel): 0,49 .

Ftálsav-[17-(öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-
-észter-[N-(3,3-difoszfono)-propil]-amid (15)

220 mg (3 mmól) 14 jelű vegyületet a 7 jelű vegyület-
nél leirtakkal analóg módon reagáltatunk. A maradékot viz -
- etanol elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 130 mg (az elméletinek 70 %-a); $Op.$: >300 °C.

5. példa

3-O-Benzil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β) (16)

0,5 g (23,3 mmól) nátrium-hidridnek 10 ml abszolút di-
metil-formamiddal készített szuszpenziójához -5 °C hőmérsék-
leten hozzácsepegtetünk 10 ml abszolút dimetil-formamidban
oldva 4,3 g (15,8 mmól) öszttradiol oldatát. Ehhez 1 óra múlva,
továbbra is -5 °C hőmérsékleten 2,8 ml (23,3 mmól) benzil-

-bromidot csepegtetünk hozzá és az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten utánakeverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szilikagélen keresztül leszűrjük és igen nagy vákuumban bepároljuk, majd 150 ml 10 %-os citromsav-oldatot adunk hozzá és 3 ízben dietil-éterrel extraháljuk. Ezután az éteres fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot heptánból kristályosítjuk.

Kitermelés: 4,6 g (az elméletinek 80 %-a); Op.: 98 - 100 °C;
R_F (heptán — etil-acetát (2:1) eleggyel): 0,37.

Klór-hangyasav-17-(3-O-benzil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-észter (17)

90 ml abszolút dioxánban feloldunk 3,6 g (10 mmól) 16 jelű vegyületet, az oldathoz 150 mg aktiv szén, valamint 1,2 ml (11 mmól) difoszfént adunk, majd az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután lehütjük, szűrjük és bepároljuk.

Kitermelés: 3 g (az elméletinek 70 %-a); R_F (heptán — etil-acetát (2:1) eleggyel) : 0,80.

3-O-Benzil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-[N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi)-butil]-karbamid
(monokáliumsó) (18)

1,5 g (6 mmól) 4-amino-1,1-difoszfono-butanolt vízben oldunk és az oldat pH-ját 1 N kálium-hidroxid-oldattal pH = 10,5 értékre beállítjuk. Ezután tetrahidrofuránban oldva 3 g

(7 mmól) 17 jelű vegyületet csepegtetünk hozzá. A pH-értéket 1 N kálium-hidroxid-oldat hozzáadásával 10 és 11 között tartjuk. 12 órai utánkeverést követően a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot vízbe felvesszük, membránon keresztül (0,2 μ m) szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot víz - etanol elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 3,35 g (az elméletinek 71 %-a); Op.: $>300^{\circ}\text{C}$.

3-Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β)-17-[N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi)-butil]-karbamát (monokáliumsó) (19)

1,5 g (2,4 mmól) 18 jelű vegyületet feloldunk 60 ml dioxán - víz elegyben, ehhez hozzáadunk 240 mg (2,4 mmól) kálium-karbonátot, majd szénre lecsapott 10 %-os palládiumkatalizátor jelenlétében 3,5 bar nyomás alatt hidrogéngázzal hidrogénezzük. Ezt követően az elegyet szűrjük és bepároljuk. A maradékot vízbe felvesszük, membránon keresztül (0,1 μ m) szűrjük és metilén-dikloriddal extraháljuk. A vizes fázist bepároljuk és a maradékot víz - etanol elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés : 940 mg (az elméletinek 65 %-a); Op.: $>300^{\circ}\text{C}$.

6. példa

3-O-Benzil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β)-17-[N-(3,3-difoszfono)-propil]-karbamát (monokáliumsó) (20)

850 mg (4 mmól) 3-amino-1,1-difoszfonsavat vízben oldunk és az oldat pH-ját 1 N kálium-hidroxid-oldattal pH = 11 értékre beállítunk. Ezt követően 1,9 g (4,5 mmól) 17 jelű vegyü-

let tetrahidrofuránban oldott oldatát csepegtetjük hozzá és a további reagáltatást, valamint a feldolgozást a 18 jelű vegyületnél leírtakkal analóg módon végezzük.

Kitermelés: 1,6 g (az elméletinek 63 %-a); Op.: $> 300^{\circ}\text{C}$.

3-Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β)-17-[N-(3,3-difoszfono)-propil]-karbamát (monokáliumsó) (21)

650 mg (1 mmól) 20 jelű vegyületet kálium-karbonát hozzáátétele mellett feloldunk dioxán - víz elegyben, majd az oldatot a 19 jelű vegyületnél leírtakkal analóg módon hidrogénezük és feldolgozzuk.

Kitermelés: 400 mg (az elméletinek 72 %-a); Op.: $> 300^{\circ}\text{C}$.

A jelen találmány szellemében előnyösek a fenti példákban megnevezett vegyületeken tulmenően még a szabadalmi igénypontokban megnevezett szubsztituensjelentések kombinációjával levezethető vegyületek, az alábbi difoszfonsavak, ezek nátriumsói, metilészterei, illetve etilészterei:

Metil-malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Pentil-malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Allil-malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Fenil-malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-
-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

2-Metil-borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

2,2-Dimetil-borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Ciklohexán-1,2-dikarbonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Ciklohexén-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Ftálsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-
-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Pirazin-2,3-dikarbonsav-2-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-
-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

3-Metil-glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

3-Fenil-glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

3,3-Dimetil-glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-
-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

3,3-Tetrametilén-glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Ciklohexán-1,3-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Dekándisav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

2-terc.-Butil-malonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

Ciklohexil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-4-butil)-amid

Benzil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(7,7-difoszfono-7-hidroxi-heptil)-amid

2,2-Dimetil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(6,6-difoszfono-6-hidroxi-hexil)-amid

2,2-Dipentil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

2,2-Dietil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-butil)-amid

2,2-Diallil-malonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(178))]-észter-N-(7,7-difoszfono-7-hidroxi-heptil)-amid

Ciklopropán-1,1-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-butil)-amid

Ciklobután-1,1-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

Ciklopentán-1,1-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-pentil)-amid

Ciklohexán-1,1-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(2,2-difoszfono-2-hidroxi-etil)-amid

2-Hexil-borostyánkősav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(2,2-difoszfono-2-hidroxi-etil)-amid

2,3-Dimetil-borostyánkősav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(2,2-difoszfono-2-hidroxi-etil)-amid

3,3-Dimetil-borostyánkősav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(7,7-difoszfono-7-hidroxi-heptil)-amid

Ciklopropán-1,2-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(2,2-difoszfono-2-hidroxi-etil)-amid

Ciklobután-1,2-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-butyl)-amid

Piridin-2,3-dikarbonsav-2-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Piridin-5,6-dikarbonsav-5-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

Piridin-3,4-dikarbonsav-3-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

Piridin-4,5-dikarbonsav-4-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-butil)-amid

2-Metil-valeriánsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

4-Metil-valeriánsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

2,4-Dimetil-valeriánsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-pentil)-amid

2,2-Dimetil-valeriánsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(7,7-difoszfono-7-hidroxi-heptil)-amid

4,4-Dimetil-valeriánsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(3,3-difoszfono-3-hidroxi-propil)-amid

Pentametilén-glutársav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(4,4-difoszfono-4-hidroxi-butil)-amid

Ciklopentán-1,3-dikarbonsav-1-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(2,2-difoszfono-2-hidroxi-etil)-amid

Hexándikarbonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-pentil)-amid

Heptándikarbonsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter-N-(6,6-difoszfono-6-hidroxi-hexil)-amid

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-glicin-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(4,4-Difoszfono-vajsav)-L-alanin-[17-(ösztra-1,3,5(10)-
-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(4,4-Difoszfono-vajsav)-L-fenil-alanin-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-2-metil-L-alanin-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-3-amino-propionsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-2-amino-ciklohexánkarbonsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-4-amino-ciklohexánkarbonsav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-4-amino-benzoésav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-6-amino-hexánsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-9-amino-nonánsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-L-leucin-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-2-amino-2,2-tetra^metilén-
-ecetsav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-2-amino-2,2-pentametilén-ecetsav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-2-amino-benzoésav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-4-amino-vajsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-4-amino-2,2-dimetil-vajsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-3-amino-ciklohexánkarbon-
sav-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(5,5-Difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-3-amino-benzoésav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-5-amino-valeriánsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(3,3-Difoszfono-propionil)-4-metil-amino-ciklohexánkarbonsav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-2-amino-
-ecetsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-3-amino-
-propionsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-L-
-alanin-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-4-amino-
-vajsav-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-5-
-amino-valeriánsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-4-amino-
-ciklohexánkarbonsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-4-amino-
-metil-ciklohexánkarbonsav-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-
-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-4-amino-
-benzoesav-N-(3,3-difoszfono-3-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-4-amino-
-propionsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-3-amino-
-ciklohexánsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-L-alanin-
-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-2-amino-
-ecetsav-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-4-amino-
-benzoesav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-2-amino-
-benzoesav-N-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeril)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-4-amino-
-vajsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-tia)-3-amino-
-krotonsav-N-(3,3-difoszfono-propil)-amid

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-etilén-diamin

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-1,2-dianino-ciklohexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-1,1-dimetil-etilén-diamin

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-1,3-diamino-propán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-1,3-diamino-2,2-dimetil-propán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-1,4-diamino-bután

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-1,4-diamino-ciklohexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(5,5-difoszfono-valeroil)-1,4-diamino-1,1,4,4-tetrametil-bután

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(3,3-difoszfono-propionil)-1,6-diamino-hexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(5,5-difoszfono-5-hidroxi-valeroil)-1,8-diamino-oktán

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-L-leucin-[17-(ösztra-1,3,5(10)-
-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-4-amino-vajsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-glicin-[17-(ösztra-1,3,5(10)-
-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2-hidroxi-etil)-L-alanin-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-L-fenil-alanin-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-2-metil-alanin-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-2,2-tetrametilén-
-glicin-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-2,2-pentametilén-glicin-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-3-amino-propionsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-2-amino-ciklohexánkarbonsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-2-amino-benzoésav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-4-amino-ciklohexánkarbonsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-4-amino-benzoésav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-4-metil-amino-ciklohexánkarbonsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-4-amino-2,2-dimetil-vajsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-3-amino-2,2-dimetil-propionsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-3-amino-ciklohexánkarbonsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-3-amino-benzoésav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil)-6-amino-hexánsav-[17-(α -1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17 β))]-észter

N-(2',2'-Difoszfono-etil)-9-amino-nonánsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

3-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil-merkaptó)-propionsav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

2-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil-merkaptó)-benzoesav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

4-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-vajsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

5-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil-merkaptó)-valeriánsav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

9-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil-merkaptó)-nonánsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

3-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-3-metil-propionsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

3-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-2-metil-propionsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

2-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-ecetsav-[17-(ösztra-
-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

2-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-2-metil-ecetsav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

4-(2',2'-Difoszfono-2'-hidroxi-etil-merkaptó)-benzoesav-[17-
-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

4-[2'-(2'',2''-Difoszfono-etil-merkaptó)-etil]-benzoesav-
-[17-(ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β))]-észter

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-1,3-diamino-propán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-1,3-diamino-2,2-dimetil-propán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-etilén-diamin

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-2-hidroxí-etil)-1,1-dimetil-etilén-diamin

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-2-hidroxí-etil)-1,2-diamino-ciklohexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-2-hidroxí-etil)-1,4-diamino-bután

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-1,4-diamino-ciklohexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-1,4-diamino-2,2,4,4-tetrametil-bután

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-etil)-1,6-diamino-hexán

N-(Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-N'-
-(2,2-difoszfono-2-hidroxí-etil)-1,8-diamino-oktán

2-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-N-(ösztra-1,3,5(10)-trién-
-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-etil-amin

2-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-N-(ösztra-1,3,5(10)-trién-
-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-ciklohexil-amin

2-(2',2'-Difoszfono-etil-merkaptó)-N-(ösztra-1,3,5(10)-trién-
-3,17-diol(17β)-17-karbonil)-butil-amin

Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-[N-(3,3-difoszfono-
-propil)]-karbamát

Ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol(17β)-17-[N-(4,4-difoszfono-
-4-hidroxil)-butil]-karbamát

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

1. Az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiaiailag nem ártalmas sóik, ahol

Sp egy (Sp) általános képletű csoport, melyben

R_1-R_6 = egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, ciklohexilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncu, 1-5 illetve 2-5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncu alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve van, mimellett R_1 és R_2 azzal a szénatommal együtt melyhez kapcsolódnak valamilyen telített aliciklikus 3-6 tagu gyűrűt képezhetnek, illetőleg R_1 és R_5 az őket összekötő szénatommal vagy szénatomokkal együtt adott esetben 1 vagy 2 nitrogénatommal megszakított telített, részben telített vagy telítetlen 3-6 tagu gyűrűt alkothatnak ;

m, n és r értéke egymástól függetlenül 0-3, mimellett $m + n + r$ összege legfeljebb 7 lehet ; továbbá

X = $\overset{||}{O}$ vagy $\overset{||}{S}$ képletű csoport ;

Y = vegyértékkötés vagy iminocsoport ($-NH-$) ;

Z = vegyértékkötés, $\overset{||}{C}-NH-$, $-NH-\overset{||}{C}-$ képletű csoport, vagy iminocsoport ($-NH-$), illetve kénhid ($-S-$) ;

A = hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy adott esetben rövidszénláncu alkilcsoporttal helyettesített aminocsoport;

alk = egyenes vagy elágazó szénláncu alkilénlánc, amely 1-6 szénatomot tartalmaz ;

R_7 = hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag nem ártalmas sóik előállítására, ahol

Sp egy (Sp) általános képletű csoport, melyben

R_1-R_6 = egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, ciklohexilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncu, 1-5 illetve 2-5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncu alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve van, mimellett R_1 és R_2 azzal a szénatommal együtt melyhez kapcsolódnak valamilyen telített aliciklikus 3-6 tagu gyűrűt képezhetnek, illetőleg R_1 és R_5 az őket összekötő szénatommal vagy szénatomokkal együtt adott esetben 1 vagy 2 nitrogénatommal megszakított telített, részben telített vagy telítetlen 3-6 tagu gyűrűt alkothatnak ;

m, n és r értéke egymástól függetlenül 0-3, mimellett $m + n + r$ összege legfeljebb 7 lehet ; továbbá

X = $\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \parallel \\ S \end{array}$ képletű csoport ;

Y = vegyértékkötés vagy iminocsoport ($-NH-$) ;

Z = vegyértékkötés, $\begin{array}{c} -C-NH- \\ \parallel \\ O \end{array}$, $\begin{array}{c} -NH-C- \\ \parallel \\ O \end{array}$ képletű csoport, vagy

iminocsoport (-NH-), illetve kénhid (-S-) ;

A = hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy adott esetben rövidszénláncu alkilcsoporttal helyettesített aminocsoport ;

alk = egyenes vagy elágazó szénláncu alkilénlánc, amely 1-6 szénatomot tartalmaz ;

R_7 = hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy

a) abban az esetben, ha Z egy $\begin{array}{c} \text{-C-NH-} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ képletű csoportot jelent, valamilyen (II) általános képletű karbonsavszármazékokat, ahol X, Y, R_1 - R_6 , m, n és r a fentiekben megadott jelentésű és T hidroxilcsoportot vagy valamilyen aktív csoportot jelent, egy (III) általános képletű difoszfonsav-származékkal, ahol alk, R_7 és A jelentése a fentiekben megadott, reagáltatunk, vagy

b) abban az esetben, ha Z egy $\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ képletű csoportot jelent, valamilyen (IV) általános képletű aminovegyületet, ahol X, Y, R_1 - R_6 , m, n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (V) általános képletű difoszfonsav-származékkal, ahol alk, A és R_7 jelentése a fentiekben megadott, míg T hidroxilcsoportot vagy egy aktív csoportot jelent, reagáltatunk, vagy

c) abban az esetben, ha Z = iminocsoport (-NH-) vagy kénhid (-S-), valamely (VI) általános képletű vegyületet,

ahol X , Y , R_1 - R_6 , m , n és r jelentése a fentiekben megadott, míg $Z = -NH-$ vagy $-S-$, valamilyen (VII) általános képletű difoszfonsav-származékkal reagáltatunk, ahol alk , A és R_7 jelentése a fentiekben megadott, míg U egy reakcióképes csoportot képvisel, mimellett abban az esetben, ha alk egyszénatomos csoportot jelent, úgy U és A együtt még egy további vegyértékkötést vagy egy oxigénatomot alkothatnak, vagy

d) abban az esetben, ha $X =$ oxigénatom és $Y =$ vegyértékkötés, úgy valamilyen (VIII) általános képletű vegyületet, ahol R_1 - R_7 , Z , alk , A , m , n és r jelentése a fentiekben megadott és Hal jelentése klór- vagy brómatom, egy (IX) általános képletű 17 β -ösztradiol-származékkal, ahol V valamilyen védőcsoportot jelent, reagáltatunk, vagy

e₁) abban az esetben, ha $Y = -NH-$ csoport, úgy valamilyen (X) általános képletű vegyületet, ahol X , R_1 - R_7 , Z , alk , A , m , n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (IX) általános képletű 17 β -ösztradiol-származékkal, ahol V jelentése valamilyen védőcsoport, reagáltatunk, vagy

e₂) valamilyen (XI) általános képletű aminovegyületet, ahol R_1 - R_7 , Z , alk , A , m , n és r jelentése a fentiekben megadott, egy (XII) általános képletű 17 β -ösztradiol-származékkal reagáltatunk, ahol V valamilyen védőcsoportot jelent, $W =$ klóratom vagy $-X-M$ általános képletű csoport, melyben M jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, így metil- vagy etilcsoport, vagy adott esetben helyettesített fenilgyűrű és X a fentiekben megadott jelentésű, majd ezt követően adott

esetben a karbonilcsoportot ($=C=O$) tiokarbonilcsoporttá ($=C=S$) alakítjuk át, vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyekben $X = \text{oxigénatom}$, utólagosan átalakítunk olyan (I) általános képletű vegyületekké, melyekben $X = \text{kénatom}$, majd

az adott esetben jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk és kívánt esetben a keletkezett tetraésztereket diészterekké vagy (I) általános képletű savakká elszappanosítjuk és a kapott vegyületeket kívánt esetben farmakológiai szempontból nem ártalmas sókká alakítjuk át.

3. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz a szokásosan használatos hordozó- és segédanyagok mellett.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása osteoporosis (csonttritkulás) kezelésére.

rajz képlettel

A bejelentő helyett
a meghatalmazott :




Maróthy László
születési név: Maróthy László
az S.B.C. Sz. L. 1961. évi 11. sz. törvény alapján
Sodoma Gy. Rt. igazgatója
H 1061 Budapest, László tér 11. sz. 11.
Tudósok 125. 1961. évi 11. sz. 11.

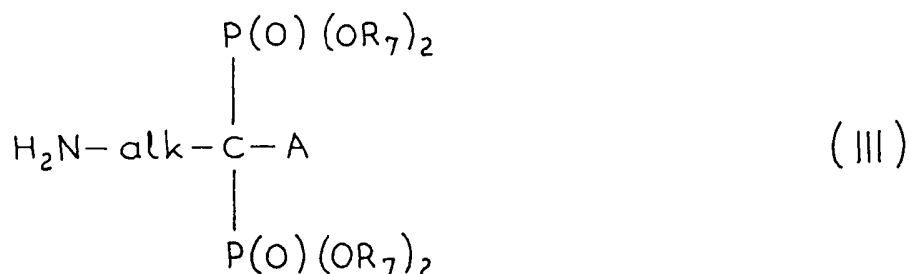
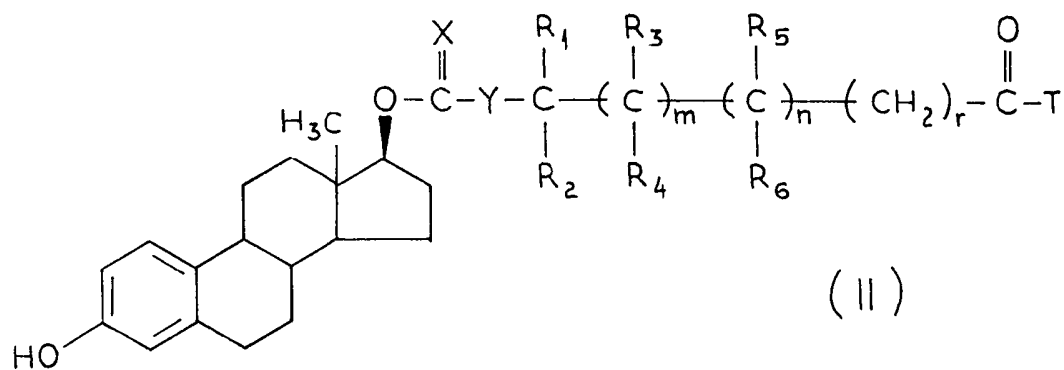
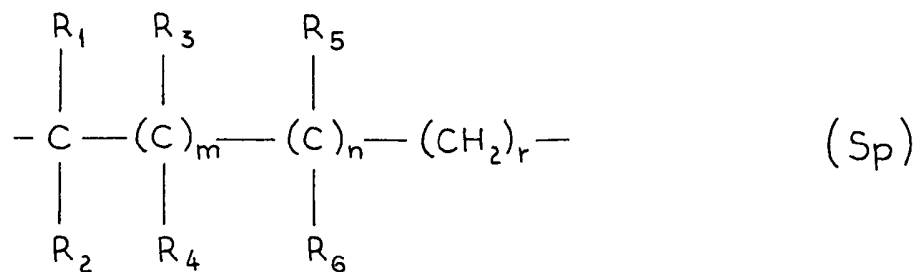
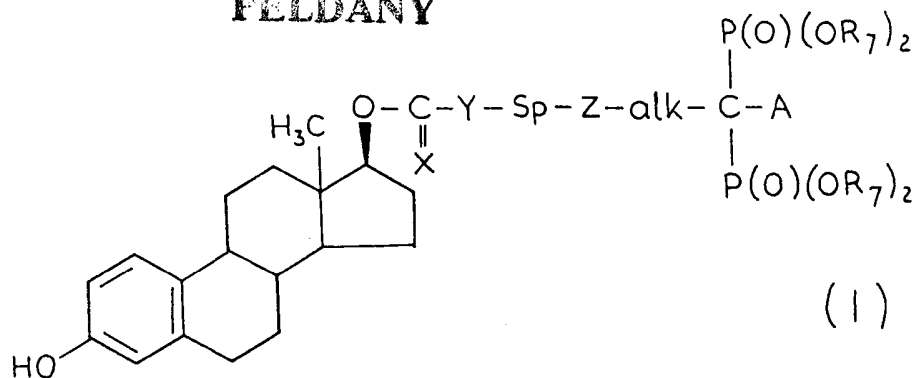
761/93

10408

57040/11A

63435

3/1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

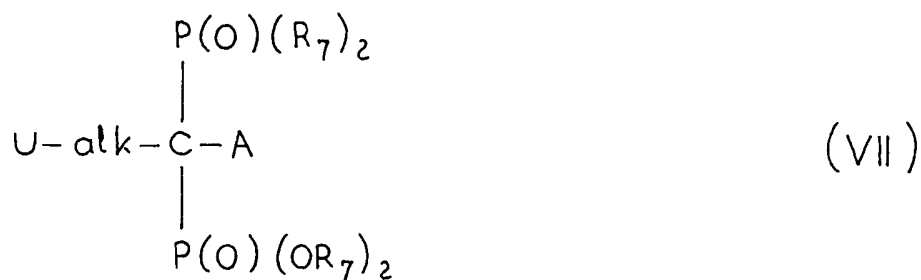
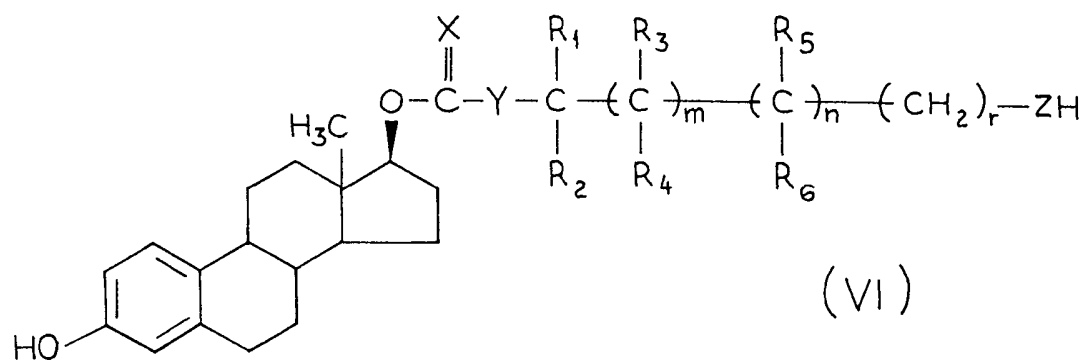
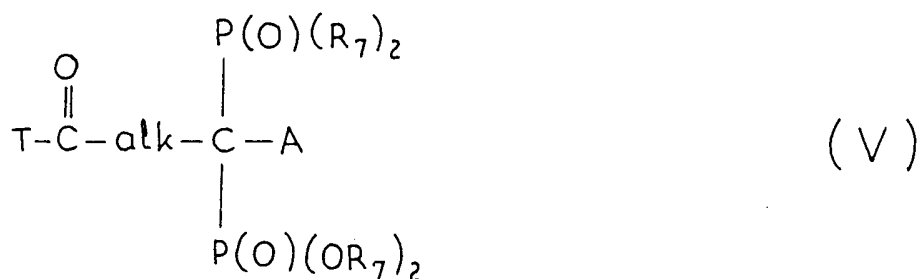
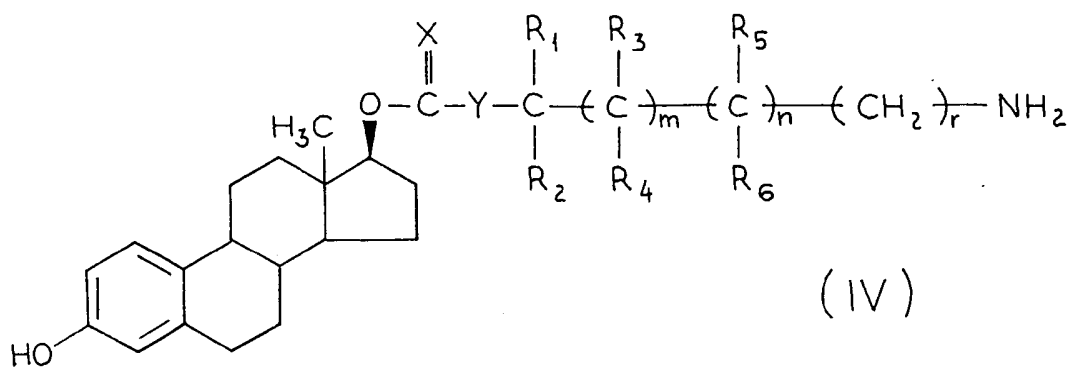
Maczár János
 Szabványügyi Hivatal
 az S.B.G. & C. Szabványügyi Hivatalból
 Budapest, 1964. évi
 11. 1000. évi
 1964. évi

761/93

10488 2/040/142

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3/2



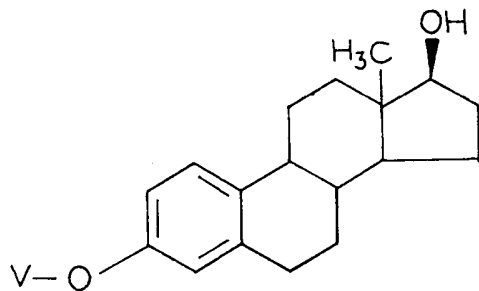
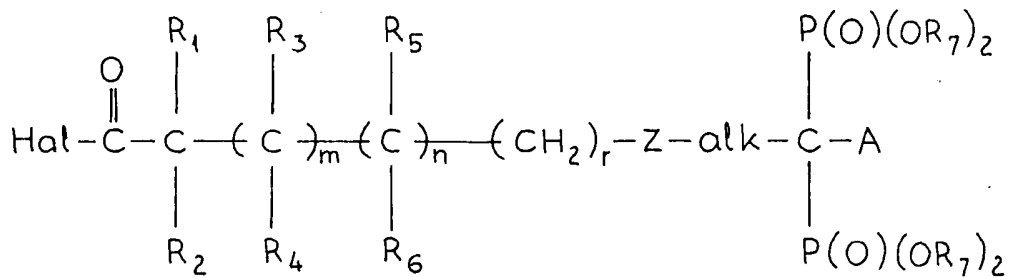
Ministry of Agriculture
Széchenyi István
az E.S.C. 8. cikk 1. bekezdésének
Egyetemes Szerződésének
10-1000. cikkének, 10. cikkének
10. cikkének 10. cikkének 10. cikkének

761/93

10488

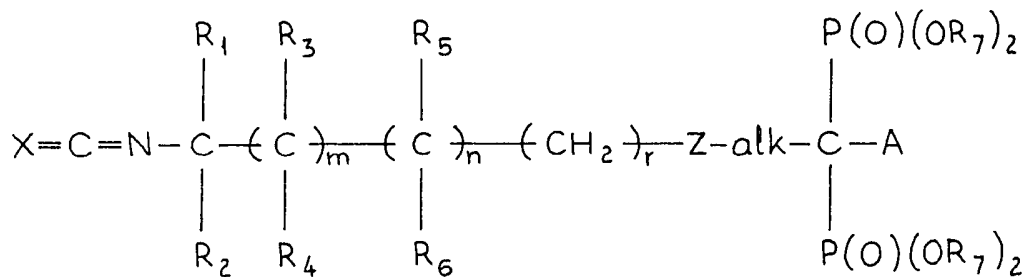
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3/3

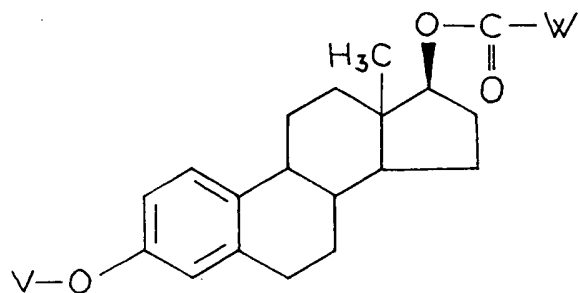
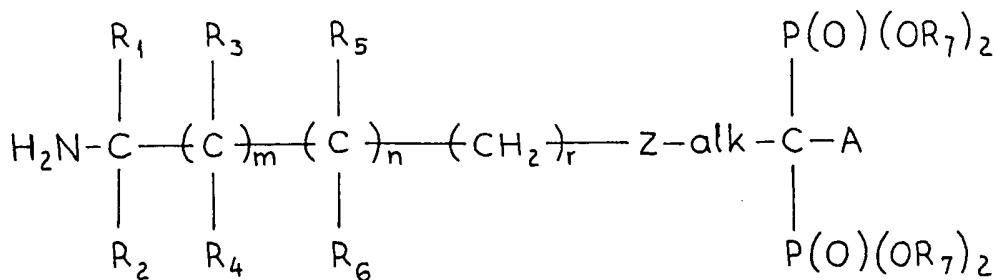


(VIII)

(IX)



(X)



(XI)

(XII)

Machuga János
szabadalmi ügyvivő
az E.R.G. & H. Budapesti Ipari
Szerkezetvédelmi
H 1001 (Budapest) I. sz. 10.
Telefon 1-100 110-111-112-113-114