

176/93

11. 17.

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., Milánó, Olaszország

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

34083

ELJÁRÁS TELITETLEN, 17 β -SZUBSZTITUÁLT 3-KARBOXI-SZTEROIDOK ÉS
AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐ-
ÁLLÍTÁSÁRA

A bejelentés napja: 1992. 05. 22.

Elsőbbség: 1991. 05. 24. (MI91A001432) Olaszország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/01153

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás telitetlen 3-karboxi-szteroidok új, 17 β -szubsztituált származékainak, valamint az ezeket a származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményeknek az előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagok és gyógyászati készítmények - a tesztoszteron-5 α -reduktáz enzim működésének gátlása révén - inhibitorhatást gyakorolnak az androgénaktivitásra.

A találmány szerinti eljárással előállítható telitetlen, 17 β -szubsztituált 3-karboxi-szteroidok (I) általános képletében

- Y jelentése oxigénatom vagy kénatom;
- R jelentése - egyebek között - hidroxilcsoport, alkoxi csoport, dialkil-amino-csoport, különféle acilcsoportokkal vagy helyettesített amino-karbonil-csoportokkal helyettesített alkoxics csoport vagy heterociklusos aminokkal helyettesített alkoxics csoport;

- R_1 jelentése hidrogénatom, (ciklo)alkilcsoport, cikloalkil-alkil-csoport vagy arilcsoport; és
- R_2 és R_3 jelentése külön-külön hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkil(-alkil-)csoport vagy arilcsoport, $R_2 + R_3 + a$ hozzájuk kapcsolódó nitrogénatom együttes jelentése pedig heterociklusos csoport.

A (I) általános képletű szteroidokat (II) általános képletű vegyületekből alkanolok vagy aminok jelenlétében végzett szén-monoxidos kezeléssel, illetve más, ugyancsak (I) általános képletű szteroidok és (IV) vagy (V) általános képletű vegyületek reagáltatásával állítják elő.



17 6/93

16 17 1

A

- Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

US205 =

Iroda Kft., Budapest

COZY: COZY 41/06

84083

43/00

A61K31/56

/58

ELJÁRÁS TELITETLEN, 17 β -SZUBSZTITUÁLT 3-KARBOXI-SZTEROIDOK ÉS
AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐ-
ÁLLÍTÁSÁRA

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., Milánó, Olaszország

Feltalálók:

PANZERI Achille, Merate,

NESI Marcella, Milánó,

DI SALLE Enrico, Milánó,

Olaszország

A bejelentés napja: 1992. 05. 22.

Elsőbbség: 1991. 05. 24. (MI91A001432) Olaszország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/01153

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/20700

A találmány tárgya eljárás telitetlen 3-karboxi-szteroidok
új, 17 β -szubsztituált származékainak, valamint az ezeket a szár-
mazékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményeknek az
előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható ható-
anyagok és gyógyászati készítmények - a tesztoszteron-5 α -reduktáz
enzim működésének gátlása révén - inhibitorhatást gyakorolnak

76643-3527-PT

az androgénaktivitásra.

Bizonyos, androgénekre érzékeny szövetekben a tesztoszteron hatását elsődlegesen az 5α helyzetben redukált anyagcsereterméke, a dihidrotesztoszteron (DHT) közvetíti [Bruchowsky N., Wilson J.D.: J. Biol. Chem. 243. 5953 (1968)]. A tesztoszteron dihidrotesztoszteronná alakulását az 5α -reduktáz enzim katalizálja. Abban az esetben, ha az 5α -reduktáz enzim gátolt, kevesebb dihidrotesztoszteron képződik, és így annak jellemző androgénaktivitása mérséklődik vagy nem is jelentkezik.

Az 5α -reduktáz enzim működését gátló inhibitorokat a gyógyászatban fel lehet használni olyan állapotok kezelésére, amelyeket az androgén enzimek fokozott jelenléte jellemez - például bizonyos prosztatabetegségeket, így például a jóindulatu prosztataturbajlás vagy a prosztatarák kezelésére -, valamint a bőr és a haj olyan kóros állapotainak a kezelésére, mint a szőrtüszőgyulladás, a faggyutultermelés, a nők rendellenes kiszőrösödése és a férfiakra jellemző kopaszság [Siiteri P.K., Wilson J.D.: J. Clin. Invest., 49. 1737 (1970); Price V.H.: Arch. Dermatol. III. 1496 (1975); Sandberg A.A.: Urology, 17. 34 (1981)]. A mellrák kezelését is megkönnyítheti az 5α -reduktáz enzim működését gátló inhibitorok alkalmazása, minthogy - mint ismeretes - a rákos betegek állapota súlyosbodik androgén enzimek jelenlétében. A szakirodalomban az 5α -reduktáz enzim inhibitoraiként először megemlített szteroid vegyületek közé tartozik az androszt-4-en-3-on-17 β -karbonsav, valamint ennek a vegyületnek a metil-észtere [Voigt és Hsia: Endocrinology, 92. 1216 (1973); 970 692. sz. kanadai szabaddalmi leírás].

Robaire és munkatársai azt tapasztalták [J. Steroid Biochem., 8. 307-310 (1977)], hogy van két, a kibővült gyűrűjében 3-keto-4,5-dién-molekularészt tartalmazó 5,10-szekoszteroid, amely szelektíven gátolja a patkányok mellékheréjében levő 5 α -reduktáz enzim működését.

Blohm és munkatársai arról számoltak be [Biochem. Biophys. Res. Comm., 95. 273-280 (1980); 4 317 817. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás], hogy a (20R)-4-diazo-21-hidroxi-20-metil-5 α -pregnan-3-on, valamint analogonjai enzimes aktiválás esetén gátolják a tesztoszteron-5 α -reduktáz enzim működését.

Petrow és munkatársai az 5 α -reduktáz enzim gátlására egy másik, enzimes kezeléssel irreverzibilissé tett inhibitorokból álló vegyületsorozatot állítottak elő olyan módon, hogy 6-metilén-csoportot vittek be 3-keto- Δ^4 -progesztinekbe és androgénekbe mint szubsztrátumokba. [Steroids, 38. 352-353 (1981); 4 396 615. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás].

Liang és munkatársai a közelmúltban olyan 4-aza-szteroidokat ismertettek, amelyekkel gátolni lehet a szteroid-5 α -reduktáz enzim működését [J. Steroid. Biochem., 19. 385-390 (1983); 4 377 584. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és 155 096. sz. európai közrebocsátási irat].

Végül megemlítjük, hogy a szakirodalom szerint [Biorg. Chem., 17. 372-376 (1989); 0289327. sz. európai szabadalmi bejelentés] a 3-karboxi-szteroidok telítetlen származékai nemversengő 5 α -reduktáz-inhibitorok a tesztoszteronnal szemben.

A találmány szerinti eljárással előállítható új, telítetlen, a 17 β -helyzetben helyettesített 3-karboxi-szteroid-származékok (I)

általános képletében

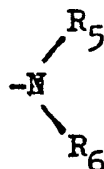
- Y jelentése oxigénatom vagy kénatom;

- R jelentése

a) olyan csoport, amelynek $-OR_4$ általános képletében

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

b) olyan csoport, amelynek



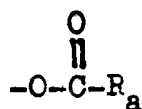
általános képletében R_5 és R_6 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

c) olyan csoport, amelynek $-O-CH-W$ általános képletében



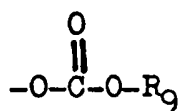
R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport és W jelentése

i) olyan csoport, amelynek



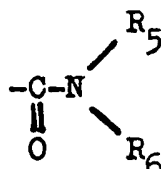
általános képletében R_a jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport; vagy

ii) olyan csoport, amelynek



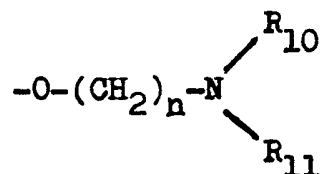
általános képletében R_9 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

iii) olyan csoport, amelynek



általános képletében R_5 és R_6 jelentése a b) pontban már megadott; vagy

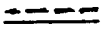
d) olyan csoport, amelynek



általános képletében R_{10} és R_{11} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R_{10} és R_{11} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt öttagu vagy hattagu, telített, monociklusos heterogyűrűt alkot, amely - adott esetben - legalább még egy további heteroatomot, mégpedig oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz; n jelentése pedig 2, 3 vagy 4;

- R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport vagy arilcsoport;
- R_2 és R_3 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport vagy

arilcsoport; vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt öttagu vagy hattagu, telített, monociklusos heterogyűrűt alkot, amely - adott esetben - legalább még egy további heteroatomot, mégpedig oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz; és

- a  (szimbólum) egy kovalens kötést vagy kettős kötést jelöl azzal a kikötéssel, hogy amennyiben kettős kötést jelöl, az 5--helyzetben nincs hidrogénatom.

A szaggatott vonal (|||||) arra utal, hogy az adott szubsztituens α -konfigurációju - vagyis a gyűrű síkja alatt helyezkedik el -, az ékalaku jelölés (▲) pedig azt jelzi, hogy az adott szubsztituens β -konfigurációju, vagyis a gyűrű síkja felett helyezkedik el. (Ezek a megállapítások nemcsak a (I) általános képletre, hanem a leírásban előforduló valamennyi képletre vonatkoznak.)

A találmány szerinti eljárással előállíthatók a (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, valamint összes lehetséges izomerei és izomerelegyei is.

A találmány tárgyához tartozik a (I) általános képletű vegyületek anyagcseretermékeinek és anyagcsere-elővegyületeinek előállítása is.

A leírásban szereplő alkilcsoportok, valamint a cikloalkilcsoportok alkil-részei lehetnek mind egyenes, mind elágazó láncuk.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet például metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, n-butyl-csoport, tercier-butyl-csoport vagy tercier-butyl-metil-csoport (vagyis neopentilcso-

port).

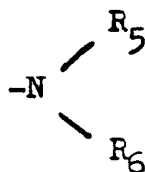
Az 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopentilcsoport vagy ciklohexilcsoport, előnyösen ciklohexilcsoport.

A 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport például ciklohexil-metil-csoport lehet.

Az arilcsoport lehet például fenilcsoport vagy benzilcsoport.

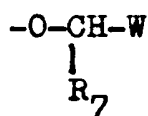
Abban az esetben, ha R jelentése a korábban már értelmezett $-OR_4$ csoport, R_4 előnyösen hidrogénatomot, metilcsoportot, etilcsoportot, legelőnyösebben hidrogénatomot jelent.

Abban az esetben, ha R jelentése a korábban már értelmezett



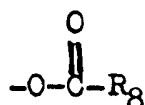
általános képletű csoport, R_5 és R_6 előnyösen - egymástól függetlenül - metilcsoport vagy etilcsoport.

Abban az esetben, ha R jelentése a korábban már értelmezett



általános képletű csoport, R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport.

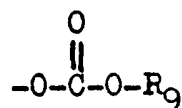
Abban az esetben, ha W jelentése a korábban már értelmezett



általános képletű csoport, R_8 jelentése előnyösen metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, n-butyl-csoport, terciér-butyl-cso-

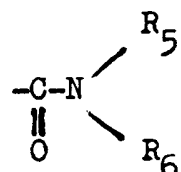
port, ciklohexil-metil-csoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport.

Abban az esetben, ha W jelentése a korábban már értelmezett



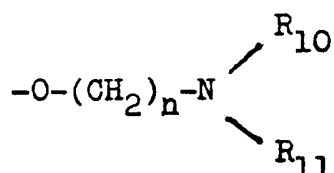
általános képletű csoport, R_9 jelentése előnyösen metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport vagy ciklohexilcsoport.

Abban az esetben, ha W jelentése a korábban már értelmezett

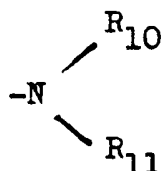


általános képletű csoport, R_5 és R_6 előnyös jelentése - egymástól függetlenül - metilcsoport vagy etilcsoport.

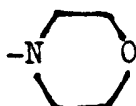
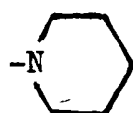
Abban az esetben, ha R jelentése a korábban már értelmezett



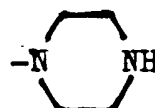
általános képletű csoport, R_{10} és R_{11} előnyös jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, illetve R_{10} és R_{11} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt, vagyis az



általános képletű molekularész előnyös esetben



vagy

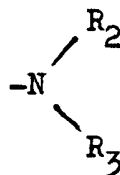


képletű csoportot képvisel.

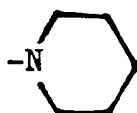
Az R csoportban n jelentése előnyösen 2 vagy 3.

R_1 előnyös jelentései: metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, tercier-butyl-csoport, ciklohexilcsoport vagy ciklohexil-metil-csoport.

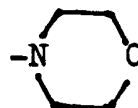
R_2 és R_3 jelentése előnyösen - egymástól függetlenül - hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, tercier-butyl-csoport, ciklohexilcsoport, ciklohexil-metil-csoport, fenilcsoport, illetve R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt, vagyis az



általános képletű molekularész, előnyös esetben



vagy



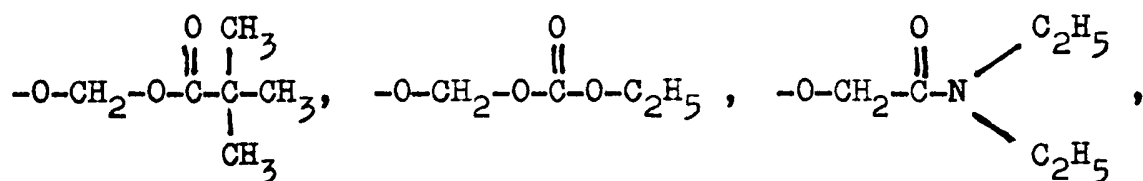
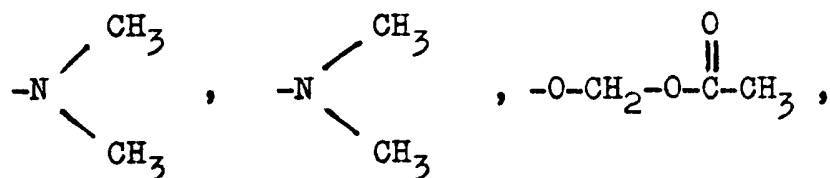
képletű csoportot képvisel.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sókat képeznek gyógyászati szempontból elfogadható bázisokkal, amelyek lehetnek szervetlen bázisok - például az alkálifémek, így a nátrium és a kálium, az alkáliföldfémek, így a kalcium és a magnézium, továbbá a cink és az alumínium hidroxidjai - vagy szerves bázisok, például alifás aminok - így metil-amin, dietil-amin, trimetil-amin és az etil-amin -, valamint heterociklusos aminok, így piperidin.

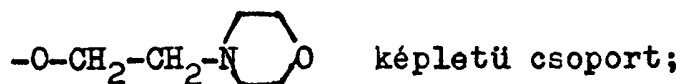
A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeknek egy előnyösen alkalmazható csoportját alkotják azok a szteroidok, amelyeknek (I) általános képletében

- Y jelentése oxigénatom vagy kénatom;

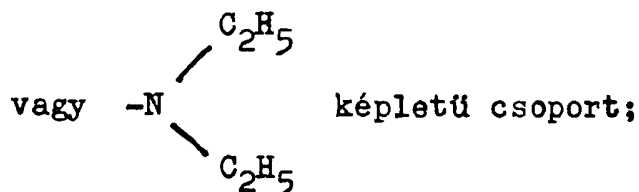
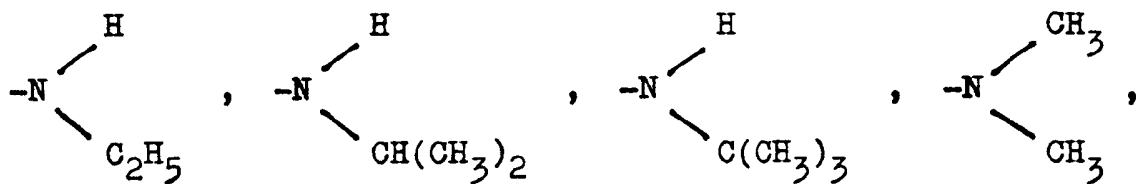
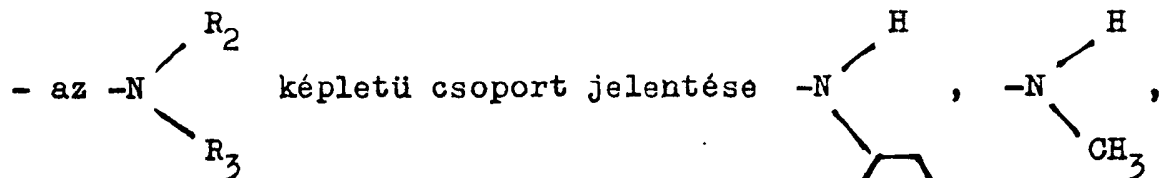
- R jelentése hidroxilcsoport, metoxicsoport, etoxicsoport,



vagy



- R₁ jelentése metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, terciér-butil-csoport vagy ciklohexilcsoport;



- a ---- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés.

Az előnyösen alkalmazható vegyületeknek ebbe a csoportjába tartoznak az előzőleg meghatározott vegyületek gyógyászati szem-

pontból elfogadható sói is.

A következőkben felsorolunk példaként néhány előnyösen alkalmazható vegyületet:

- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-tercier-butyl-N-(N-tercier-butyl-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietyl-karbamoil)-karbamoil]-androszta-
-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-[N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-(tercier-butyl)-N-[N-(tercier-butyl)-karbamoil]-
-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;

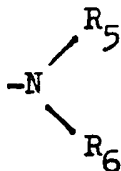
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(acetil-oxi-metil)-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(pivaloil-oxi-metil)-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(etoxi-karbonil-oxi-metil)-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-[(N,N-dietil-karbamoil)-metil]-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-[2-(N-morfolino)-etil]-észter;

valamint a felsorolt vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A (I) általános képletű szteroidokat a találmány szerint a következő eljárásváltozatokkal lehet előállítani:

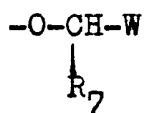
A) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R_4 pedig olyan csoport, amelynek $-OR_4$ általános képletében R_4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkanol jelenlétében szén-monoxiddal reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (II) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése pedig a (I) általános képlet értelmezésekor megadott; vagy

B) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



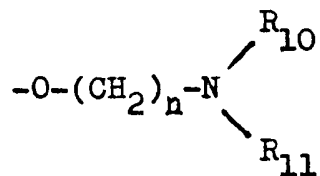
általános képletében R_5 és R_6 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, az A) pontban meghatározott (II) általános képletű vegyületeket szén-monoxiddal reagáltatunk olyan aminok jelenlétében, amelyeknek (III) általános képletében R_5 és R_6 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott; vagy

C) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



általános képletében R_7 és W jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, (IV) általános képletű vegyületekkel - a (IV) általános képletben R_7 és W jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, X jelentése halogénatom - reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport; vagy

D) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



általános képletében n , R_{10} és R_{11} jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, (V) általános képletű vegyületekkel - a (V) általános képletben R_{10} és R_{11} jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott - reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy

kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport; majd kívánt esetben

azokat a vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a ~~----~~ szimbólum jelentése egy kovalens vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek $-OR_4$ általános képletében R_4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, szelektíven hidrolizáljuk olyan vegyületekké, amelyeknek (I) általános képletében a ~~----~~ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport, és/vagy az előállított (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható sóikká alakítjuk át; vagy a (I) általános képletű vegyületek sóit a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át, és/vagy egyedi izomerekre választjuk szét az előállított, adott (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó izomerelegyeket.

A (II) általános képletű vegyületek reagáltatását szén-monoxiddal valamilyen 1-6 szénatomos alkanol jelenlétében az A) eljárásváltozat szerint például úgy valósítjuk meg, hogy a megfelelő oldószerben - célszerűen dimetil-formamidban (DMF-ben) - feloldott (II) általános képletű vegyületet valamilyen szerves bázissal - például trietil-ammal -, valamilyen palládiumkomplex-szel - például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-acetáttal vagy bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloriddal - és 1-4 szénatomos alkanollal kezeljük.

A palládiumkomplexekeket adott esetben in situ is előállíthatjuk olyan módon, hogy a reakcióelegybe külön-külön adagolunk be valamilyen foszfint - például trifenil-foszfint - és valamilyen palládiumsót, például palládium(II)-acetátot vagy palládium(II)-kloridot.

A reakcióelegyen ezután szén-monoxidot (CO) vezetünk keresztül néhány percen át, majd a reakcióelegyet 1-48 óra hosszat kevertjük 0-40 °C hőmérsékleten szén-monoxid-atmoszférában. Ehhez hasonló megoldást ismertetnek a szakirodalomban [például: Tetr. Lett., 26. 8. 1109-1112 (1985)].

A B) eljárásváltozat szerint a (II) általános képletű vegyületeket szén-monoxiddal és (III) általános képletű aminokkal reagáltathatjuk az A) eljárásváltozatnál ismertetett módon, de azzal az eltéréssel, hogy alkanol helyett (III) általános képletű amint alkalmazunk.

A (IV) és a (V) általános képletekben az X halogénatom célszerűen klóratom, brómatom vagy jódatom, előnyösen klóratom vagy brómatom.

A C) eljárásváltozat szerint a (I) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületekkel olyan oldószerekben lehet reagáltatni, mint amilyen például a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid és az acetonitril. A reakciót valamilyen bázis, például valamilyen alkálifém-hidrid - célszerűen nátrium-hidrid -, valamilyen alkálifém-alkoxid - célszerűen nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, kálium-tercier-butoxid - vagy valamilyen amin - célszerűen piridin vagy trietil-amin -, illetve abban az esetben, ha X jelentése a jódatomtól különböző, valamilyen alkálifém-jodid - célszerűen nátrium-jodid - jelenlétében játszhatjuk le a mintegy

0 °C-tól a környezet hőmérséklete körüli hőmérsékletig terjedő hőmérséklet-tartományban, például mintegy 2-24 óra alatt, célszerűen inert atmoszférában, például nitrogénben.

A D) eljárásváltozat szerint a (I) általános képletű vegyületeket és a (V) általános képletű vegyületeket valamilyen oldószerben - például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy acetonitrilben -, valamilyen bázis, például valamilyen alkálifém-hidrid - célszerűen nátrium-hidrid -, valamilyen alkálifém-alkoxid - célszerűen nátrium-metoxid, nátrium-etoxid vagy kálium-tercier-butoxid - vagy valamilyen amin - célszerűen piridin vagy trietil-amin -, illetve abban az esetben, ha X jelentése a jódatomtól különböző, valamilyen alkálifém-jodid - célszerűen nátrium-jodid - jelenlétében lehet egymással reagáltatni mintegy 0-80 °C hőmérsékleten változó reakcióidő - például mintegy 1-8 óra - alatt.

Azokat a vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a ~~----~~ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R₁, R₂ és R₃ jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, R pedig olyan csoportot jelent, amelynek -OR₄ általános képletében R₄ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, megfelelő oldószerben - például metanolban, etanolban, tetrahidrofuranban vagy dioxánban -, valamilyen alkálifém-hidroxid - például kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy - előnyösen - litium-hidroxid - koncentrált vizes oldatának jelenlétében, a néhány órától a néhány napig terjedő intervallumba eső reakcióidő alatt, a 0 °C-tól az alkalmazott oldószer refluxhőmérsékletéig terjedő hőmérséklet-intervallumban, adott esetben nitrogénnel biztosított inert atmoszférában lehet átalakítani olyan megfelelő vegyületek-

ké, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R₁, R₂ és R₃ jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott és R jelentése hidroxilcsoport.

Szokásosan alkalmazott megoldásokkal lehet átalakítani a (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható sóikká, a (I) általános képletű vegyületek sóit a megfelelő, (I) általános képletű vegyületekké és a (I) általános képletű vegyületek izomerelegyeit egyedi izomerekké.

Azokat a vegyületeket, amelyeknek (II) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés, Y, R₁, R₂ és R₃ jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, a következő módon lehet előállítani olyan vegyületekből, amelyeknek (VI) általános képletében Y, R₁, R₂ és R₃ jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

Az adott (VI) általános képletű vegyületet feloldjuk valamilyen megfelelő szerves oldószerben - például tetrahidrofuránban - megfelelő protondonor - például tercier-butanol vagy anilin - jelenlétében, az így kapott elegyhez hozzáadunk valamilyen redukáló hatású fém-amid-oldatot - például litium cseppfolyós ammóniával készített oldatát -, majd az így kapott reakcióelegyet mintegy (-100)-(-30) °C-on - célszerűen -78 °C körüli hőmérsékleten - mintegy 2-3 óra hosszat kevertetjük. Ezt követően a reakciót leállítjuk valamilyen, szerves litiumvegyületek eltávolítására alkalmas mentesítőanyaggal, például bróm-benzollal, dibrómetánnal vagy - célszerűen - izoprénnel, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

A szilárd maradékot szerves oldószerben - például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben - feloldjuk, majd a kapott oldatot körülbelül 2-24 órán át valamilyen N-aril-trifluor-alkil-szulfonimiddel - célszerűen N-fenil-trifluor-metil-szulfonimiddel - kezeljük mintegy $(-20)-(-30)^\circ\text{C}$ hőmérsékleten.

Ezt a módszert például a következő szakirodalmi hely ismereti: Tetr. Lett., 24. 979-982 (1983).

Azokat a vegyületeket, amelyeknek (II) általános képletében a ~~----~~ szimbólum jelentése egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése pedig a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, olyan vegyületekből lehet előállítani, amelyeknek (VI) általános képletében R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, a ~~----~~ szimbólum jelentése pedig egy kovalens kötés. Az előállítás a szakirodalomban [Synthesis, 438-440 (1979)] ismerttetett eljárással összhangban úgy történik, hogy megfelelő oldószerben - például metilén-kloridban - feloldjuk valamilyen gátolt szerves bázissal - például 2,6-di(tercier-butil)-4-metil-piridinnel - együtt az adott, (VI) általános képletű vegyületet, majd az így kapott oldathoz hozzáadunk valamilyen trifluor-szulfonsavanhidridet, célszerűen trifluor-metánszulfonsavanhidridet.

Ami a (VI) általános képletű vegyületeket illeti, ismert eljárásokkal előállíthatók, például az 1. reakcióvázlaton bemutatott három eljárásváltozat szerint.

Az a) reakciólépés szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyeknek (VI) általános képletében Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, azzal a kikötéssel, hogy R_1 és R_2 nem lehet hidrogén, R_3 viszont ugyanakkor hidrogénatomot jelent. A (VI) általános képletű vegyületeket úgy ál-

litjuk elő, hogy (VIII) általános képletű karbodiimidekkel - a (VIII) általános képletben R_1 és R_2 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott - reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (VII) általános képletében Y jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

A b) reakciólépés szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyeknek (VI) általános képletében R_1 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, azzal a kikötéssel, hogy nem lehet hidrogénatom, Y , R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott. A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő a b) változat szerint, hogy (X) általános képletű vegyületekkel - a (X) általános képletben R_1 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, azzal a kikötéssel, hogy nem lehet hidrogénatom, X jelentése pedig halogénatom, például jódatom - alkilezünk olyan vegyületeket, amelyeknek (IX) általános képletében R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

A c) reakciólépés szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyeknek (VI) általános képletében R_3 jelentése hidrogénatom, Y , R_1 és R_2 jelentése pedig a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, azzal a kikötéssel, hogy R_2 nem lehet hidrogénatom. A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő a c) eljárásváltozat szerint, hogy (XII) általános képletű vegyületeket - a (XII) általános képletében R_2 és Y jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott, azzal a kikötéssel, hogy R_2 nem lehet hidrogénatom - reagáltatunk olyan vegyületekkel, amelyeknek (XI) általános képletében R_1 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

Az Y helyén kénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületet, továbbá a (IX) és a (XI) általános képletű vegyületeket úgy lehet előállítani, hogy a következőkben ismertetésre kerülő vegyületekkel reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (XIII) általános képletében A jelenthet bármilyen, a karboxilcsoportot aktiválni képes csoportot, amely elő tudja segíteni, hogy az alkalmazott reakciópartnerrel amid- és peptidkötések alakuljanak ki. Megfelelően lehet aktiválni például klóratommal, valamint az (1)-(5) képletű csoportokkal.

Ismert eljárásokkal elő lehet állítani (XIII) általános képletű vegyületekből azt a vegyületet, amelynek (VII) általános képletében Y kénatomot jelent.

Az egyik lehetséges megoldás szerint például A helyén klóratomot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületet hidrogén-szulfid-gázzal reagáltatunk dimetil-formamid jelenlétében valamilyen oldószerben - például metilén-kloridban - erőteljes keverés mellett a környezet hőmérsékletén, különböző - például 10 perc és néhány óra közötti - reakcióidő alkalmazásával, a szakirodalomban [Synthesis, 671-672 (1985)] ismertetett módon.

Egy másik lehetséges megoldás szerint nátrium-hidrogén-szulfid-monohidrát feleslegével reagáltatjuk az A helyén (2) képletű csoportot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületet - vagyis az S-(2-piridil)-tioátot. A reakciót valamilyen oldószerben - például metilén-kloridban, tetrahidrofuránban vagy acetonitrilben - különböző - például mintegy 1-48 óra - reakcióidő alkalmazásával, például mintegy 0-50 °C-on játszadjuk le.

Az Y helyén kénatomot tartalmazó (VII) általános képletű ve-

gyületet lehet szintetizálni a szakirodalomban a tiokarbonsavak előállítására ismertetett általános eljárások alkalmazásával is, például a következő két szakirodalmi helyen ismertetett megoldásokhoz hasonló módon: Houben-Weyl, E 5. 832-842. oldal; Duns F.: Comprehensive Organic Chemistry (Barton és Ollis), 3., Pergamon Press, Oxford, 1979, 420-432. oldal.

A korábban már értelmezett (IX) általános képletű vegyületeket a már ugyancsak értelmezett (XIII) általános képletű vegyületekből olyan karbamidszármazékokkal lehet előállítani, amelyeknek (XIV) általános képletében R_2 és R_3 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

A (XI) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani (XIII) általános képletű vegyületek és olyan aminok reagáltatásával, amelyeknek (XV) általános képletében R_1 jelentése a (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

A (XIII) általános képletű vegyületeket jól ismert eljárásokkal elő lehet állítani olyan (VII) általános képletű vegyületből, amelynek Y szubsztituense oxigénatom.

Kereskedelmi forgalomban vannak, illetve ismert vegyületekből ismert módon előállíthatók azok a vegyületek, amelyeknek (III), (IV), (V) vagy (VII) általános képletében Y jelentése oxigénatom, valamint a (VIII), a (X), a (XII), a (XIV) és a (XV) általános képletű vegyületek.

A találmány szerinti eljárással előállítható, (I) általános képletű szteroidok elsősorban a tesztoszteron-~~5~~-reduktáz enzim működését gátolják, ezért hatásosan lehet őket használni androgén-dependens állapotok kezelésére.

A következőkben példaként ismertetünk egy olyan vizsgálati módszert, amellyel *in vitro* körülmények között határoztuk meg a találmány szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű szteroidoknak az 5 α -reduktáz enzimre kifejtett gátló hatását.

Az 5 α -reduktáz enzimre kifejtett gátló hatást úgy határoztuk meg, hogy enzimforrásként olyan, magfehérjékből, mikroszómákból és mitokondriumokból álló makrorészecske-frakciót használtunk fel, amely jóindulatu emberi prosztatadaganat szöveteiből készített homogenizátumból származott.

A makrorészecske-frakciót úgy állítottuk elő, hogy a prostata-homogenizátumot 140 000 g gyorsulásnak megfelelő fordulatszámmal centrifugáltuk.

A centrifugálás során kapott pelletet néhányszor mostuk, majd pufferoldatban újra szuszpendáltuk, és milliliterenként 10 mg fehérjét tartalmazó egyenlő részekre osztva -80 °C-on tároltuk.

Az 5 α -reduktáz enzimre vonatkozó vizsgálatot 0,5 ml-nyi végtérfogóban hajtottuk végre, amely 1 mM ditio-treitet, 40 mM 5,5 pH-jú TRIS-HCl-puffert, 5 mM NADPH-t, 1 μ M [4-¹⁴C]-tesztoszteront, 0,3 mg mennyiségű, a prostata makrorészecske-frakciójából származó fehérjét és - különböző koncentrációkban - inhibitorokat tartalmazott. A mintákat 30 percen át 37 °C-on inkubáltuk, majd véget vetettünk a reakciónak 2,0 ml dietil-éter beadagolásával. A szerves fázist elválasztottuk, majd nitrogénatmoszférában bepároltuk, és a kapott maradékot etil-acetátban újra szuszpendáltuk. Az ebben az extraktumban levő tesztoszteron-metabolitokat vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel különítettük el. A vékonyréteg-kromatografáláshoz Merck-gyártmányú, F 254-es szí-

likagéllemezeket és - előhívó oldószerként - olyan elegyet használtunk, amely 2:1:2 térfogatarányban tartalmazott kloroformot, acetont és n-hexánt. A lemezt Berthold TLC-analizátorral (vékonyréteg-kromatográfiás elemzőkészülékkel) végigpásztázva mértük a radioaktivitást, majd a készülék által kinyomtatott görbék felhasználásával mennyiségi elemzést végeztünk. Az 5α -helyzetben redukált tesztoszteron részarányát úgy számítottuk ki, hogy az 5α -helyzetben redukált metabolitokat (5α -dihidrotesztoszteront, 3α - és 3β -androsztándiolt) tartalmazó lemezrészeken mért ^{14}C -radioaktivitást a tesztoszteront és az 5α -helyzetben redukált metabolitokat tartalmazó lemezrészeken együttesen mért teljes radioaktivitásra vonatkoztattuk.

Az 5α -reduktáz enzim által gyakorolt szabályozó hatás 50 %-os csökkentéséhez az egyes, (I) általános képletű szteroidok alkalmazása esetén szükséges koncentrációértékeket (IC_{50}) úgy határoztuk meg, hogy a százalékos gátlást az inhibitor-koncentráció függvényében ábrázoltuk.

Igy például az előző bekezdésben ismertetett módon megállapítottuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított egyik tipikus vegyület, nevezetesen a 17β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszt- $3,5$ -dién- 3 -karbonsav, az emberi prosztata által termelt 5α -reduktáz enzim működésére 3 nM -os dózisban fejt ki 50 %-os gátlóhatást.

A találmány szerinti eljárással előállítható, (I) általános képletű szteroidokat - korábban már ismertetett aktivitásuknak köszönhetően - fel lehet használni gyógykezelésre minden olyan esetben, amikor kívánatos csökkenteni az 5α -reduktáz enzim műkö-

désének gátlásával az androgénaktivitást, így például jóindultu prosztataburjánzás, prosztatarák, mellrák és bizonyos bőr-haj-rendellenességek - így szőrtüszőgyulladás, faggyutultermelés, nők rendellenes kiszőrösödése és férfiakra jellemző kopaszodás - fennállása esetén.

A találmány szerinti eljárással előállítható szteroidok hatásosan alkalmazhatók mind az embergyógyászatban, mind az állatgyógyászatban, például prosztataburjánzás kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállítható szteroidok toxicitása egészen elhanyagolható, így ezeket a vegyületeket biztonságosan lehet alkalmazni gyógykezelésre.

A találmány szerinti eljárással előállított szteroidokat számos kiszerezési formában be lehet juttatni a szervezetbe, így

- szájon keresztül tabletták, kapszulák, cukor- vagy film-bevonatos tabletták, cseppfolyós oldatok vagy szuszpenziók formájában;

- rektálisan kupok formájában;

- parenterálisan például izomba vagy vénába adható injekciós vagy infúziós készítmény formájában; és

- helyi alkalmazás esetén például krémek formájában.

Az adagolt mennyiség függ a beteg korától, testtömegétől és állapotától, valamint az adagolás módjától. Így például felnőtt embernél orális adagolás esetén az elfogadott dózis naponta 1-3 alkalommal adagonként mintegy 0,2-100 mg hatóanyag.

A találmány tárgyát képezi a (I) általános képletű szteroid-

dokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás is. Az előállított gyógyászati készítmények a hatóanyagokat gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagokkal - hordozóanyagokkal vagy higitóanyagokkal - társítva tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárással előállított szteroidokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményeket rendszerint hagyományos módszerek alkalmazásával állítjuk elő, és gyógyászati szempontból megfelelő formában adagoljuk.

Igy például az orálisan alkalmazható szilárd kiszerelési formák a hatóanyagok mellett segédanyagként tartalmazhatnak higitóanyagokat - így laktózt, dextrózt, szacharózt, cellulózt, kukoricakeményítőt vagy burgonyakeményítőt -, csusztatóanyagokat - így szilícium-dioxidot, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot és/vagy polietilénglikolokat -, kötőanyagokat - így keményítőket, gumiarábikumot, zselatint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt vagy poli(vinil-pirrolidon)-t -, szétesést elősegítő adalékanyagokat - így valamilyen keményítőt, alginsavat, alginátokat vagy nátrium-keményítő-glikolátot -, pezs-gést előidéző adalékelegyeket, színezőanyagokat, édesítőszereket, nedvesítőszereket - így lecitint, poliszorbátokat vagy lauril-szulfátokat és - általában - nemtóxicus, farmakológiai szempontból inaktív, gyógyszerkészítményekben szokásosan felhasznált anyagokat. Ezeket a gyógyászati készítményeket elő lehet állítani ismert megoldások alkalmazásával: például keveréssel, granulálással, tablettázással, cukorbevonással vagy filmbevonással.

A szájon keresztül alkalmazható cseppfolyós diszperziók le-

hetnek például szirupok, emulziók és szuszpenziók.

A szirupok hordozóanyagként tartalmazhatnak például szacharózt vagy szacharózt glicerinnel és/vagy mannittal és/vagy szorbittal együtt. A cukorbetegeknek szánt speciális szirup hordozóanyagként csak olyan termékeket tartalmazhat, amelyekből az anyagcsere folyamán nem vagy csak igen kis mennyiségben keletkezik glükóz. Ilyen hordozóanyag például a szorbit.

A szuszpenziók és az emulziók hordozóanyagként tartalmazhatnak például természetes kaucsukot, agar-agart, nátrium-alginátot, pektint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt vagy poli(vinil-alkohol)-t.

Az izomba injektálható szuszpenziók és oldatok a hatóanyag mellett tartalmazhatnak valamilyen - gyógyászati szempontból elfogadható - hordozóanyagot, például steril vizet, olívaolajat, etil-oleátot, glikolokat - például propilén-glikolt -, valamint kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot.

Az intravénásan alkalmazható injekciós vagy infúziós oldatok hordozóanyagként tartalmazhatnak például steril vizet, illetve - célszerűen - kiegészíthetők steril, vizes, izotóniás sóoldatok formájában.

A kupok a hatóanyag mellett tartalmazhatnak valamilyen, gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, például kakaóvaját, polietilén-glikolt, poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-sav-észter felületaktív anyagot vagy lecitint.

A helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítmények szokásosan alkalmazott hordozóanyagokat tartalmazhatnak.

Ha a leírásban szerepel a "gyógyászati" jelző vagy más, hasonló jelentésű kifejezés, akkor annak "állatgyógyászati" jelen-

téstartalma is van.

A következő példákkal - amelyek semmilyen vonatkozásban nem korlátozzák az oltalmi igényt - részletesebben ismertetjük a találmányt.

1. példa

1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-diizopropil-karbamid előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (VI) általános képletében $Y = O$, $R_1 =$ izopropilcsoport, $R_2 =$ izopropilcsoport és $R_3 =$ hidrogénatom.

1,5 liter etil-acetát és 33 ml trietil-amin elegyében feloldottunk 50 g androszt-4-en-3-on-17 β -karbonsavat, majd az így kapott oldathoz kevertetés közben 5 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 32,4 ml N,N-diizopropil-karbodiimidet. A reakcióelegyet ezután 1 óra hosszat forraltuk visszafolyatás mellett, majd lehűtöttük, és Büchner-tölcséren leszűrtük. A szűrletet 1 N sósav-oldattal, 0,5 N nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, és mintegy 150 ml-re bepároltuk. Ezt követően a cím szerinti hűtéssel kicsaptuk, nuccsolással szűrtük, és izopropil-éterrel mostuk. Ilyen módon 54 g mennyiségben, fehér kristályok formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amely 172-175 °C-on olvad. Az $[\alpha]_D$ értéke dimetil-formamidban ($c = 1$): +89°.

Hasonló módon lehet előállítani a következő vegyületeket is:

- 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-diciklohexil-

- karbamid [olvadáspont: 178-180 °C; $[\alpha]_D$: +77° (c = 1, dimetil-formamid)]; és
- 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-di(tercier-butyl)-
-karbamid [olvadáspont: 175-177 °C; $[\alpha]_D$: +53° (c = 0,5, dimetil-formamid)].

2. példa

1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-diizopropil-tio- karbamid előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (VI) általános képletében Y = kénatom, R₁ = izopropilcsoport és R₂ = izopropilcsoport.

70 ml tetrahidrofuránban feloldott 3,0 g 3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbotiosav-(2-piridil)-észtert - vagyis A helyén (2) képletű csoportot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületet - 3,9 g 70 m%-os nátrium-hidrogén-szulfid-monohidráttal kezeltünk. A reakcióelegyet 2 órán át forraltuk visszafolyatás mellett.

A reakcióelegyet ezután megsavanyítottuk 1 N sósavoldattal, majd metilén-kloriddal gondosan extraháltuk.

Az egyesítéssel kapott szerves fázist vízzel semlegesre mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, és szárazra pároltuk.

Szilikagélen végrehajtott flash-kromatografálással tisztítottuk a bepárlási maradékot. Eluálószerként metilén-klorid és acetone 95:5 térfogatarányu elegyét használtuk. Így 3,5 g mennyiségben kaptuk meg a 3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbotiosavat, vagyis Y helyén kénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületet.

NMR (CDCl₃) δ : 5,70 [s, 1H, H(4)], 1,2 [s, 3H, CH₃(19)],
0,75 [s, 3H, CH₃(18)].

MS (m/z) : 332 M⁺⁻
299 M-⁻SH⁺ (100 %)
271 M-⁻COSH⁺

A leirtak szerint előállított tiokarbonsavból 2,54 g-ot feloldottunk 59 ml etil-acetátban, majd a keletkezett oldathoz először 1,6 ml trietil-amint, ezután 1,54 ml N,N'-diizopropil-karbo-diimidet adtunk, és a kapott elegyet a környezet hőmérsékletén 5 óra hosszat kevertettük.

A reakcióelegyet szilikagéllel töltött oszlopon közvetlenül kromatografáltuk. Eluálószerként metilén-klorid és etil-acetát 90:10 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 2,03 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelyet metilén-klorid és etil-acetát elegyéből kristályosítottunk át. A termék 180-183 °C-on olvad, $[\alpha]_D = +146^\circ$ (c = 1, dimetil-formamid).

NMR (CDCl₃) δ : 6,8 (d, 1H, NH), 5,75 [s, 1H, H(4)],
4,2-4,8
[m, 2H, NH-CH(CH₃)₂], 1,3 (2d, 12H, 4 izo-
propil-CH₃), 1,2 [s, 3H, CH₃(19)], 0,85
[s, 3H, CH₃(18)].

MS (m/z) : 458 M⁺⁻
357 M- S=C=N-CH(CH₃)₂⁺⁻
299 357- NH-CH(CH₃)₂⁺⁻ (100 %).

Hasonló módon lehet előállítani a következő vegyületeket is:

- 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-diciklohexil-tio-

karbamid (olvadáspontja: 209-212 °C); és

- 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-1,3-di(tercier-butil)-tiokarbamid.

3. példa

3-[[[(Trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién
előállítás

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (II) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport, R₂ = izopropilcsoport, R₃ = hidrogénatom és a --- szimbólum jelentése kettős kötés.

54 ml metilén-kloridban feloldottunk 6,0 g 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszt-4-en-3-ont és 3,63 g 2,6-di(tercier-butyl)-4-metil-piridint. Az inert atmoszférában (nitrogénben) tartott oldathoz a környezet hőmérsékletén keverés közben 10 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 2,54 ml trifluor-ecetsavanhidridet.

A reakcióelegyet 30 percen át kevertettük, majd metilén-kloriddal higitottuk. A higitott elegyet először telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 1 N sósavoldattal, végül vízzel - a semleges kémhatás eléréséig - mostuk, ezt követően nátrium-szulfáton vízmentesítettük.

A kapott habot szilikagélen végzett flash-kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 4,6 g mennyiségben állítottuk elő a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadás-

pontja 135-140 °C.

NMR (CDCl₃) δ : 5,80 [m, 1H, H(4)], 5,45 [m, 1H, H(6)].

MS (m/z) : 5,74 M⁺, 489 M- O=C=N-CH(CH₃)₂⁺,
474 489- CH₃⁺, 403 489-
CO-NH-CH(CH₃)₂⁺,
356 489- SO₂CF₃⁺ (100 %).

Hasonló módon lehet előállítani a következő vegyületeket is:

- 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién;
- 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién (olvadáspontja: 140-145 °C);
- 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién;
- 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-(tercier-butil)-N-[N-(tercier-butil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién (olvadáspontja: 123-124 °C); és
- 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién.

4. példa

17 β -[N-Izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport,

R_2 = izopropilcsoport, R_3 = hidrogénatom, a $\sim\sim\sim$ szimbólum jelentése kettős kötés, $R = OR_4$ és R_4 = metilcsoport.

4,6 g 3-[[[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-diént, 17 ml metanolt, 17 ml dimetil-formamidot és 2,23 ml trietil-amint tartalmazó oldathoz hozzáadtunk 180 mg bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-acetátot, majd az így kapott elegyet szén-monoxiddal öblítettük át 5 percen keresztül. A reakcióelegyet ezután egy éjszakán át kevertettük a környezet hőmérsékletén szén-monoxid-atmoszférában, amelyet ballonpalack segítségével tartottunk fenn.

A reakcióelegyhez ezt követően etil-acetátot adtunk, a szerves oldatot vízzel semlegesre mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, és vákuumban ledesztilláltuk az oldószert. A maradékként kapott nyerste-terméket szilikagélen flash-kromatografáltuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 3,5 g mennyiségben kaptuk meg a cimszerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 150-155 °C.

NMR ($CDCl_3$) δ : 7,05 [m, 1H, H(4)], 5,80 [m, 1H, H(6)],
3,75 (s, 3H, $COOCH_3$).

MS (m/z) : 484 M^{+-} , 399 M^- $O=C=N-CH(CH_3)_2^{1+}$,
384 $399-CH_3^{1+}$, 367 $399-CH_3OH^{1+}$,
352 $384-CH_3OH^{1+}$.

Hasonló módon lehet előállítani a következő vegyületeket is:

- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;

- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter (olvadáspontja: 168-170 °C);
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-(tercier-butil)-N-[N-(tercier-butil)-karbamoil]-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter (olvadáspontja: 110-115 °C); és
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietyl-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter.

5. példa

17 β -[N-Izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav előállítás

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport, R₂ = izopropilcsoport, R₃ = hidrogénatom, a ---- szimbólum jelentése kettős kötés, R = OR₄ és R₄ = hidrogénatom.

3,29 g 17 β -[N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észtert, 136 ml metanolt, valamint 1,424 g litium-hidroxidot és 36 ml vizet tartalmazó vizes litium-hidroxidot tartalmazó elegyet 5 napon át kevertettünk a környezet hőmérsékletén.

A reakcióelegyből vákuumban ledesztilláltuk a metanolt, majd a maradékhoz vizet adtunk. Az így kapott elegyet 1 N sósavoldattal megsavanyítottuk, és metilén-kloriddal extraháltuk. A szerves fá-

zisokat először vizes nátrium-klorid-oldattal, majd vízzel semlegesre mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

Sárga színű szilárd anyagot kaptunk, amelyet szilikagélen flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként metilén-klorid és acetón 9:1 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 1,66 g fehér színű szilárd anyagot kaptunk, amelyet metilén-klorid és etil-acetát elegyéből átkristályosítottunk. Ilyen módon 1,15 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amely bomlás közben olvad 173-175 °C-on. $[\alpha]_D = -132^\circ$ (c = 1, kloroform).

NMR (CDCl₃) δ : 7,13 [m, 1H, H(4)], 6,50 (bm, 1H, CONH),
 5,82 [m, 1H, H(6)], 4,48 [m, 1H,
 $\begin{array}{c} \text{-CO-N-CH(CH}_3\text{)}_2 \\ | \\ \text{-CO} \end{array}$], 3,98 [m, 1H,
 $\begin{array}{c} \text{CONH-CH(CH}_3\text{)}_2 \end{array}$], 2,69 [t, 1H, CH(17 α)],
 1,15-1,35 (4d-, 12H, 4 izopropil-CH₃),
 0,90 [s, 3H, CH₃(19)], 0,80 [s, 3H, CH₃(19)],
 0,80 [s, 3H, CH₃(18)].

MS (m/z) : 385 M- O=C=N-CH(CH₃)₂⁺ (100 %)
 370 385- $\cdot\text{CH}_3^+$
 352 385- $\cdot\text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}^+$.

Hasonló módon lehet előállítani a következő vegyületeket is:

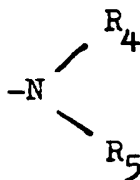
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
 -androszta-3,5-dién-3-karbonsav (olvadáspontja: 125-130
 °C);
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-

- androszta-3,5-dién-3-karbonsav (olvadáspontja etil-acetátból való átkristályosítás után: 253-255 °C; $[\alpha]_D = -110^\circ$ (c = 1, kloroform);
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17 β -[N-(tercier-butyl)-N-[N-(tercier-butyl)-karbamoil]-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav (olvadáspontja: 118-120 °C; $[\alpha]_D = -134^\circ$ (c = 0,5, dimetil-formamid); és
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav.

6. példa

17 β -[N-Izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil-karbamoil)-amid előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport, R₂ = izopropilcsoport, R₃ = hidrogénatom, a ---- szimbólum jelentése kettős kötés, R jelentése



képletű csoport, R₄ és R₅ jelentése pedig egyaránt etilcsoport.

574 mg 3-[[trifluor-metil]-szulfonil]-oxi]-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-diént, 6 mg palládium-acetátot, 16 mg trifenil-foszfint, valamint 4,2 ml dietil-amint és 4 ml dimetil-formamidot tartalmazó elegyet szén-

-monoxid átvezetésével 10 percen keresztül öblítettünk, majd a környezet hőmérsékletén kevertettük egy éjszakán át szén-monoxid-atmoszférában, amelyet ballonpalack segítségével tartottunk fenn.

A reakcióelegyhez ezután etil-acetátot adtunk, és a kapott szerves oldatot vízzel semlegesre mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

A nyerste-terméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 310 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Hasonló módon elő lehet állítani a következő vegyületeket is:

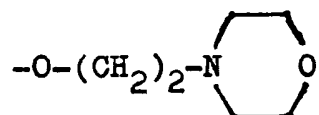
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid; és
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid.

7. példa

17 β -[N-Izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-[2-(N-morfolino)-etil]-észter előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amely-

nek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport, R₂ = izopropilcsoport, R₃ = hidrogénatom, a $\equiv$ szimbólum jelentése kettős kötés, R jelentése pedig



képletű csoport.

2,5 ml metilén-kloridban feloldottunk 235 mg 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsavat, majd a keletkezett oldathoz lassu ütemben hozzáadtunk 7,4 μ l 4-(2-hidroxi-etil)-morfolint és 3,7 mg 4-pirrolidinopiridint, ezt követően pedig 124 mg diciklohexil-karbodiimidet. A tiszta oldat néhány perc elteltével zavarossá vált. Ezután a reakcióelegyet 3 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd átszűrtük szűrőpapíron, és a szűrőpapíron maradt szilárd anyagot metilén-kloriddal mostuk. A szűrlet szárazra párlásával kapott, 394 mg mennyiségű nyersterméket - amelyet olajszerű anyag formájában kaptunk meg - szilikagélen végzett flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid és aceton 8:2 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 170 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

NMR (CDCl₃) δ : 7,00 [m, 1H, H(4)], 6,5 (bm, 1H, CONH),
5,78 [m, 1H, H(6)], 4,48 [m, 1H
-CO-N- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$], 4,27 (m, 2H, >N-CH₂ $\underline{\text{CH}_2}$ OCO-),
CO-
3,98 [m, 1H, CONH $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$], 3,68 (m, 4H
-CH₂
O), 2,65 (m, 4H, -CH₂
N-), 2,50 (m, 2H,
-CH₂

$\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OCO-}$), 1,35-1,15 (4d, 12H, 4 izopropil- CH_3), 0,90 [s, 3H, $\text{CH}_3(19)$], 0,80 [s, 3H, $\text{CH}_3(18)$].

MS (m/z) : 583 M^+

498 $\text{M} - \text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{2+}$

450 $\text{M} - \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}^{2+}$

113 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2^{2+}$ (100 %)

100 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}^+=\text{CH}_2$

8. példa

17 β -[N-Izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(acetyl-oxi-metil)-észter előállítás

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R_1 = izopropilcsoport, R_2 = izopropilcsoport, R_3 = hidrogénatom, a --- szimbólum jelentése kettős kötés, R jelentése pedig $-\text{O}-\text{CH}_2\text{O}-\text{COMe}$ képletű csoport.

15 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldottunk 500 mg 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsavat, a keletkezett oldatot nitrogénatmoszférá alatt jeges fürdővel mintegy 0 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 47,8 mg 80 m%-os ásványolajos nátrium-hidrid-szuszpenziót, és az így kapott elegyet 1 óra hosszat kevertettük 0 °C-on. Az elegybe ezután becsepegtettünk 0,31 ml bróm-metil-acetátot, és a kevertetést további 3 órán keresztül folytattuk a környezet

hőmérsékletén. Az elegyet ezt követően jeges vízbe öntöttük, és 3 x 50 ml toluollal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, majd az egyesített szerves fázist először vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, és nátrium-szulfáton megszárítottuk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után kapott 500 mg mennyiségű nyersterméket szilikagélen végrehajtott flash-kromatografálással tisztítottuk. Fluálószerként n-hexán és etil-acetát 65:35 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon fehér színű szilárd anyag formájában, 270 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 183-185 °C.

Az elementáranalizis eredményei a $C_{31}H_{46}N_2O_6$ összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
- számított értékek:	68,61	8,54	5,16
- mért értékek:	68,34	8,76	5,08

NMR ($CDCl_3$) δ : 7,05 [m, 1H, H(4)], 6,40 (bm, 1H, CONH),
 5,80 [m, 1H, H(6)], 5,75 (s, 2H,
 CH_3COOCH_2OCO-), 4,48 [m, 1H, $-CO-N-\underset{\substack{| \\ CO-}}{CH}(CH_3)_2$],
 3,98 [m, 1H, $-CONH\underset{\substack{| \\ CH_3}}{CH}(CH_3)_2$], 2,08 (s, 3H,
 CH_3CO), 1,35-1,15 (4d, 12H, 4 izopropil- CH_3),
 0,90 [s, 3H, $CH_3(19)$], 0,80 [s, 1H, $CH_3(18)$].

MS (m/z) : 542 M^{+-}
 457 M - $O=C=N-CH(CH_3)_2^{+-}$
 367 M - $O=C=N-CH(CH_3)_2 - CH_3COOCH_2OH^{+-}$
 (100 %)
 352 367- $\cdot CH_3^{+-}$.

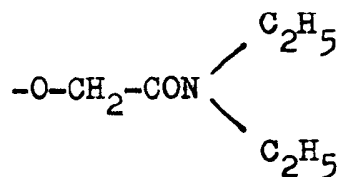
Hasonló módon elő lehet állítani a következő vegyületeket is a megfelelő kiindulási anyagokból:

- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(pivaloil-oxi-metil)-észter; és
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(etoxi-karbonil-oxi-metil)-észter.

9. példa

17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-diethyl-karbamoil-metil)-észter előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (I) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = izopropilcsoport, R₂ = izopropilcsoport, R₃ = hidrogénatom, a $\equiv$ szimbólum jelentése kettős kötés, R jelentése pedig



képletű csoport.

13 ml vizmentes dimetil-formamidban feloldottunk 480 mg 17-[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsavat, a keletkezett oldatot nitrogénatmoszférára alá helyeztük, jeges fürdőben lehűtöttük mintegy 0 °C-ra, majd hozzáadtunk 41,1 mg 80 m%-os ásványolajos nátrium-hidrid-szuszpenziót, és a keletkezett elegyet mintegy 0 °C-on 1 óra hosszat kevertettük.

Az elegyhez ezután 0 °C-on hozzáadtunk 409,8 mg N,N-dietil-2-klór-acetamidot és 410,6 mg nátrium-jodidot, és a keverést még 3 órán át folytattuk a környezet hőmérsékletén.

Mínthogy 3 óra elteltével megállapítottuk, hogy az elegyben található bizonyos mennyiségű, reakcióba még nem lépett kiindulási anyag, az elegyhez hozzáadtunk további 132,9 mg mennyiségű N,N-dietil-klór-acetamidot, valamint 136,8 mg mennyiségű nátrium-jodidot, és a keverést még 3 óra hosszat folytattuk a környezet hőmérsékletén.

A reakcióelegyet ezután 250 ml jeges vízbe öntöttük, és 4 x 50 ml toluollal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, az egyesített fázishoz hozzáadtunk 1 ml trietil-amint, majd ezt a fázist először 3 x 20 ml vízzel, ezt követően 0,1 N nátrium-tioszulfát-oldattal, végül vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, és nátrium-szulfáton megszárítottuk.

Miután az oldószert vákuumban eltávolítottuk, sötét színű, olajszerű nyersterméket kaptunk 500 mg mennyiségben. Ezt a nyers-terméket szilikagélen flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 40:60 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 380 mg mennyiségben kissé sárga színű szilárd anyagot kaptunk. Dietil-éteres eldörzsölés után 320 mg mennyiségben, fehér színű szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 103-105 °C.

Az elementáranalízis eredményei a $C_{34}H_{53}N_2O_5$ összegképlet-re:

	C, m%	H, m%	N, m%
- számított értékek:	69,95	9,15	7,20
- mért értékek:	69,42	9,41	7,03

NMR (CDCl₃) δ : 7,17 [m, 1H, H(4)], 6,51 (d, 1H, CONH),
5,85 [m, 1H, H(6)], 4,80 (s, 1H, COOCH₂CO),
4,48 [m, 1H, -CO-N-CH(CH₃)₂], 3,98 [m, 1H,
|
CO-
CONHCH(CH₃)₂], 3,38 (q, 4H, 2 CH₂CH₃),
1,35-1,15 (4d, 12H, 4 izopropil-CH₃), 0,90
[s, 3H, CH₃(19)], 0,80 [s, 3H, CH₃(18)].

MS (m/z) : 498 M - O=C=N-CH(CH₃)₂⁷⁺.
367 MM - O=C=N-CH(CH₃)₂⁷⁺.

10. példa

1-(3-Oxo-androszt-4-én-17^β-karbonil)-3-(tercier-butyl)-kar-
bamid előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (VI) általános képletében $Y = \text{oxigénatom}$, $R_1 = \text{hidrogénatom}$, $R_2 = \text{tercier-butil-csoport}$ és $R_3 = \text{hidrogénatom}$.

6 ml vízmentes toluolt és 284 mg 3-oxo-androszt-4-én-17^β-
-karbonsavat tartalmazó elegyhez hozzásepegtettünk 0,72 ml
oxalil-kloridot.

Az így kapott elegyet a környezet hőmérsékletén kevertettük 1,5 óra hosszat, majd az elegyben levő illékony anyagokat vákuumban eltávolítottuk. Ilyen módon sárgás szilárd maradékként kaptuk meg a 3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil-kloridot.

Az előző bekezdés szerint előállított karbonil-kloridot 4,1 ml piridinben feloldottuk, majd a keletkezett oldathoz hozzáadtunk 105 mg szilárd tercier-butil-karbamidot.

A reakcióelegyet 2 órán át folytatott keverés után 60 ml jeges vízbe öntöttük, metilén-kloriddal extraháltuk, majd a szerves fázisokat egyesítettük. Az egyesített szerves fázist először 1 N sósavoldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal, végül vízzel mostuk, és nátrium-szulfáton megszáritottuk.

Az oldószer elpárologtatása után 330 mg mennyiségben sötét színű szilárd anyag maradt vissza, amelyet szilikagélen végzett kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 230 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 210-217 °C.

NMR (CDCl₃) δ : 8,5 (s, 1H, -CONH-), 8,1 (s, 1H, -CONH-), 5,7 [m, 1H, H(4)], 1,35 (s, 9H, tBu), 1,1 [s, 3H, CH₃(19)], 0,8 [s, 3H, CH₃(18)].

Hasonló módon elő lehet állítani a következő vegyületeket is:

- (3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-karbamid (olvadáspontja: 242-245 °C); és
- 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3-(n-butil)-karbamid.

11. példa

1-(3-Oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dietil-karbamid
előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek

(VI) általános képletében Y = oxigénatom, R_1 = hidrogénatom, R_2 és R_3 pedig egyaránt etilcsoport.

275 mg kálium-hidridet nitrogénatmoszférában 2 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáltunk, majd az így kapott szuszpenzióhoz hozzáadtunk 110 mg szilárd N,N-dietil-karbamidot. A keletkezett elegyet a környezet hőmérsékletén 10 percen át kevertettük, majd 2 óra hosszat forraltuk visszafolyatás közben.

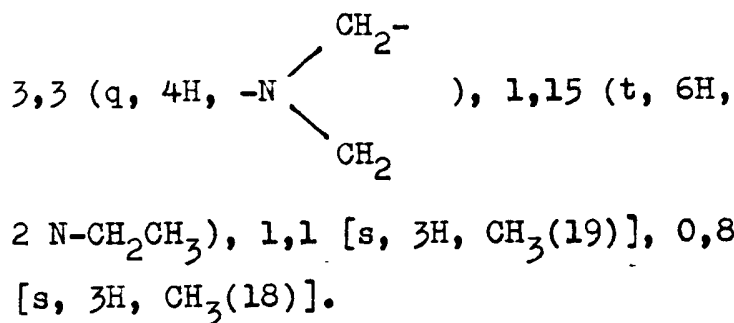
Miután az elegy lehült a környezet hőmérsékletére, cseppenként beadagoltuk - 2 ml ^{vízmentes} tetrahidrofuránban feloldva - a 10. példában ismertetett módon, 95,0 mg 3-oxo-androszt-4-én-17-karbonsavból előállított karbonil-kloridot.

Az így kapott elegyet 2 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd csökkentett nyomáson eltávolítottuk az elegyből az illékony komponenseket. A maradékot felvettük etil-acetáttal és vízzel.

A kapott elegyet 1 N sósavoldattal megsavanyítottuk, a szerves fázist elkülönítettük, és a vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, majd az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, és vákuumban bepároltuk.

Az így kapott 180 mg nyersterméket szilikagélen végzett flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 80 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 187-190 °C.

NMR (CDCl_3) δ : 7,1 (s, 1H, -CONHCO-), 5,7 [m, 1H, H(4)],



Hasonló módon - megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával - elő lehet állítani az 1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dimetil-karbamidot is.

12. példa

1-Metil-1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dietyl-karbamid előállítása

A példa szerint olyan vegyületet állítottunk elő, amelynek (VI) általános képletében Y = oxigénatom, R₁ = metilcsoport, R₂ és R₃ pedig egyaránt etilcsoport.

275 mg kálium-hidridet nitrogénatmoszférában 2 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáltunk, majd az így kapott szuszpenzióhoz hozzáadtunk 39 mg N,N-dietyl-karbamidot. A keletkezett elegyet a környezet hőmérsékletén 10 percen át kevertettük, majd 2 óra hosszat forraltuk visszafolyatás közben.

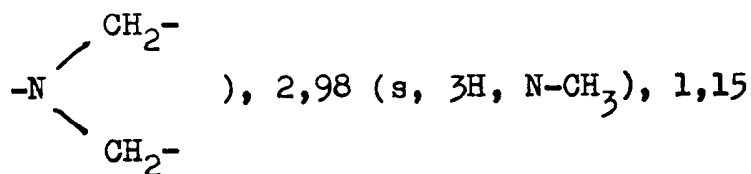
Miután az elegy lehült a környezet hőmérsékletére, 9 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldva 5 perc alatt cseppenként beadagolunk a 10. példában ismertetett módon 95,0 mg 3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavból előállított karbonil-kloridot.

Az így kapott elegyet 1,5 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd hozzácsepegtettünk 0,168 ml metil-jodidot.

Az így kapott reakcióelegyet 1,5 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd lehűtöttük mintegy 0 °C-ra, és lassu ütemben vizet adagoltunk hozzá.

Az elegyet ezután etil-acetáttal extraháltuk, nátrium-szulfáton a szerves fázist megszáritottuk, majd az oldószert elpárologtattuk vákuumban. A visszamaradt sárga színű, olajszerű nyersterméket szilikagélen tisztítottuk flash-kromatografálással. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 65:35 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 52 mg mennyiségben állítottuk elő a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 142-145 °C.

NMR (CDCl₃) δ : 5,7 [m, 1H, H(4)], 3,3 (q, 4H,



(t, 6H, 2 N-CH₂CH₃), 1,1 [s, 3H, CH₃(19)],
0,80 [s, 3H, CH₃(19)].

Hasonló módon - a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával - elő lehet állítani a következő vegyületeket is:

- 1-etil-1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dietil-karbamid;
- 1-metil-1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dimetil-karbamid; és
- 1-etil-1-(3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonil)-3,3-dimetil-karbamid.

Készítményelőállítási példa

Egyenként 250 mg hatóanyagot tartalmazó, rovátkolt tablettákat készítettünk orális alkalmazásra a következő módon.

Tizezer tablettá előállításához lemértünk

- 2500 g 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszt-3,5-dién-3-karbonsav hatóanyagot;
- 275 g kukoricakeményítőt;
- 187 g talkumport; és
- 38 g kalcium-sztearátot.

A hatóanyagot granuláltuk metil-cellulóz 4 m/v%-os vizes oldatával.

A megszárított granulátumokhoz elegy formájában hozzáadtuk a többi komponenst, majd az így kapott keveréket megfelelő tömegű tablettákká komprimáltuk.

Szabadalmi igénypontok

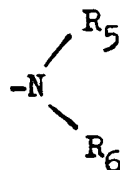
1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - amely képletben

- Y jelentése oxigénatom vagy kénatom;

- R jelentése

a) olyan csoport, amelynek $-OR_4$ általános képletében R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

b) olyan csoport, amelynek



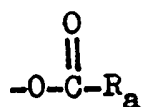
általános képletében R_5 és R_6 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

c) olyan csoport, amelynek $-O-CH-W$ általános képletében



R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, W jelentése pedig

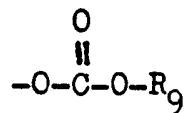
i) olyan csoport, amelynek



általános képletében R_a jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkilcso-

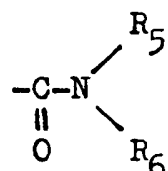
port, fenilcsoport vagy benzilcsoport; vagy

ii) olyan csoport, amelynek



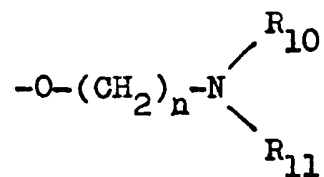
általános képletében R_9 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

iii) olyan csoport, amelynek



általános képletében R_5 és R_6 jelentése a b) pontban már megadott; vagy

d) olyan csoport, amelynek



általános képletében R_{10} és R_{11} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R_{10} és R_{11} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt öttagu vagy hattagu, telített, monociklusos heterogyűrűt alkot, amely - adott esetben - legalább még egy további heteroatomot, mégpedig oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz; n jelentése pedig 2, 3 vagy 4;

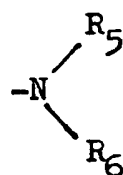
- R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport vagy arilcsoport;
- R_2 és R_3 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkil-csoport, 6-9 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport vagy arilcsoport; vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt öttagu vagy hattagu, telített, monociklusos heterogyűrűt alkot, amely - adott esetben - legalább még egy további heteroatomot, mégpedig oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz; és
- a (---) szimbólum egy kovalens kötést vagy kettős kötést jelöl azzal a kikötéssel, hogy amennyiben kettős kötést jelöl, az α -helyzetben nincs hidrogénatom - és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, azzal

j e l l e m e z v e , hogy

A) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R_4 pedig olyan csoport, amelynek -OR_4 általános képletében R_4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkanol jelenlétében szén-monoxiddal reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (II) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R_1 ,

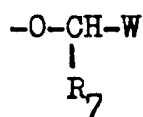
R_2 és R_3 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott; vagy

B) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



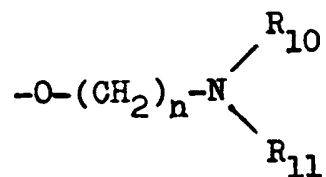
általános képletében R_5 és R_6 jelentése az 1. igénypontban megadott, az A) pontban meghatározott (II) általános képletű vegyületeket szén-monoxiddal reagáltatunk olyan aminok jelenlétében, amelyeknek (III) általános képletében R_5 és R_6 jelentése az 1. igénypontban megadott; vagy

C) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



általános képletében R_7 és W jelentése az 1. igénypontban megadott, (IV) általános képletű vegyületekkel - a (IV) általános képletben R_7 és W jelentése az 1. igénypontban megadott, X jelentése halogénatom - reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport; vagy

D) olyan vegyületek előállítása esetén, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek



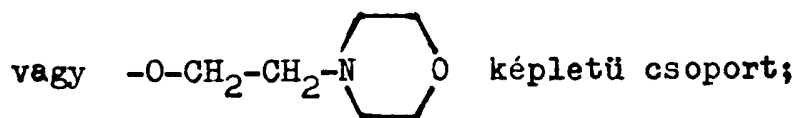
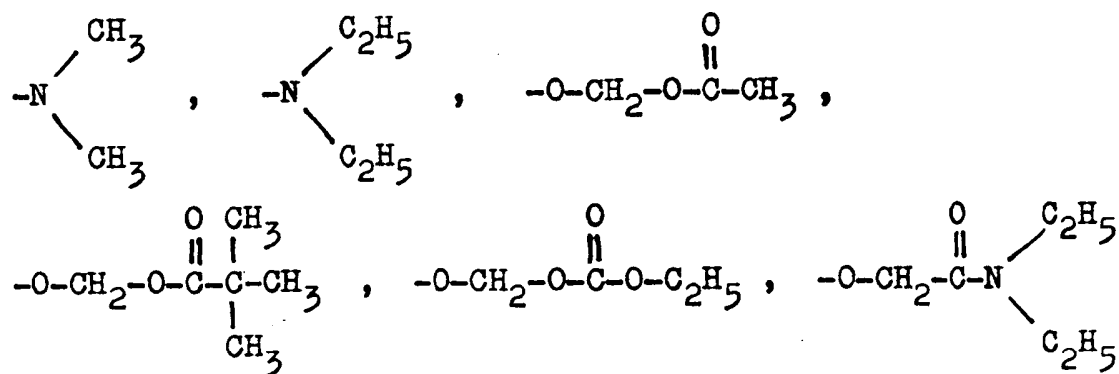
általános képletében n , R_{10} és R_{11} jelentése az 1. igénypontban megadott, (V) általános képletű vegyületeket - a (V) általános képletben R_{10} és R_{11} jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatunk olyan vegyületekkel, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport; majd kívánt esetben

azokat a vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig olyan csoport, amelynek ---OR_4 általános képletében R_4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, szelektíven hidrolizáljuk olyan vegyületekké, amelyeknek (I) általános képletében a --- szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés, Y , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, R jelentése pedig hidroxilcsoport, és/vagy az előállított (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható sóikká alakítjuk át; vagy a (I) általános képletű vegyületek sóit a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át, és/vagy egyedi izomerekre választjuk szét az előállított, adott (I)

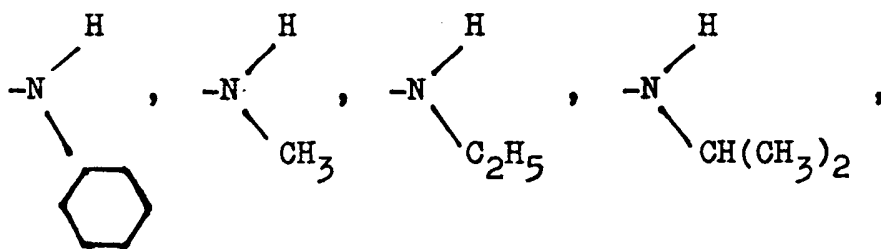
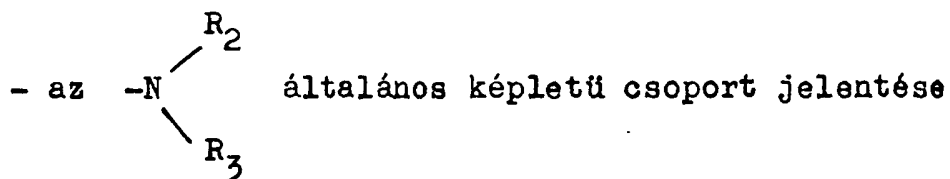
általános képletű vegyületeket tartalmazó izomerelegyeket.

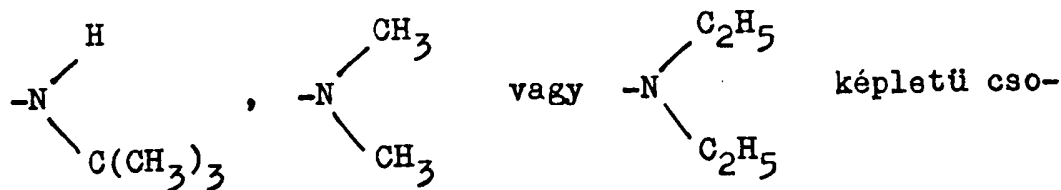
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

- Y jelentése oxigénatom vagy kénatom;
- R jelentése hidroxilcsoport, metoxycsoport, etoxycsoport,



- R_1 jelentése metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, tercier-butyl-csoport vagy ciklohexilcsoport;





port; és

- a $\equiv$ szimbólum jelentése egy kovalens kötés vagy egy kettős kötés,
adott esetben gyógyászati szempontból elfogadható sóik alakjában azzal j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az alábbi vegyületek bármelyikének előállítására szabad bázis vagy gyógyászati lag elfogadható sóik alakjában:

- 17β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-(tercier-butyl)-N-[N-(tercier-butyl)-karbamoil]-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav;
- 17β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;

- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-(tercier-butyl)-N-[N-(tercier-butyl)-karbamoil]-
-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androsz-
ta-3,5-dién-3-karbonsav-metil-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-ciklohexil-N-(N-ciklohexil-tiokarbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-metil-N-(N,N-dietil-karbamoil)-karbamoil]-androsz-
ta-3,5-dién-3-karbonsav-(N,N-dietil)-amid;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-
-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(acetyl-oxi-metil)-amid;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-and-
roszta-3,5-dién-3-karbonsav-(pivaloil-oxi-metil)-észter;

- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-(etoxi-karbonil-oxi-metil)-észter;
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-[(N,N-dietyl-karbamoil)-metil]-észter; és
- 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropil-karbamoil)-karbamoil]-androszta-3,5-dién-3-karbonsav-[2-(N-morfolino)-etil]-észter,

azzal j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagokat és/vagy higítóanyagokat összekeverünk az 1.-3. igénypontok szerinti eljárással előállított (I) általános képletű, 17 β -helyzetben szubsztituált 3-karboxi-szteroid hatóanyagokkal vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható sóival.

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
2.

[Handwritten signature]

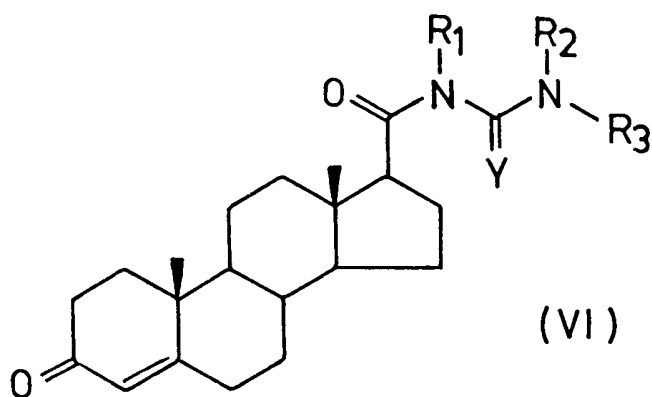
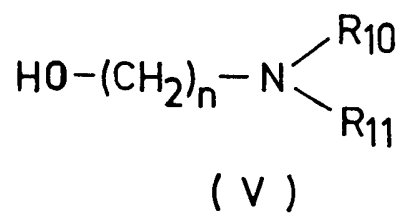
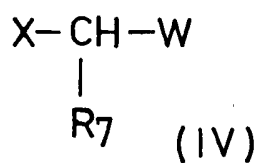
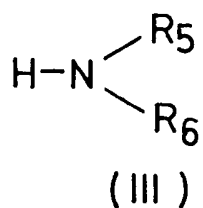
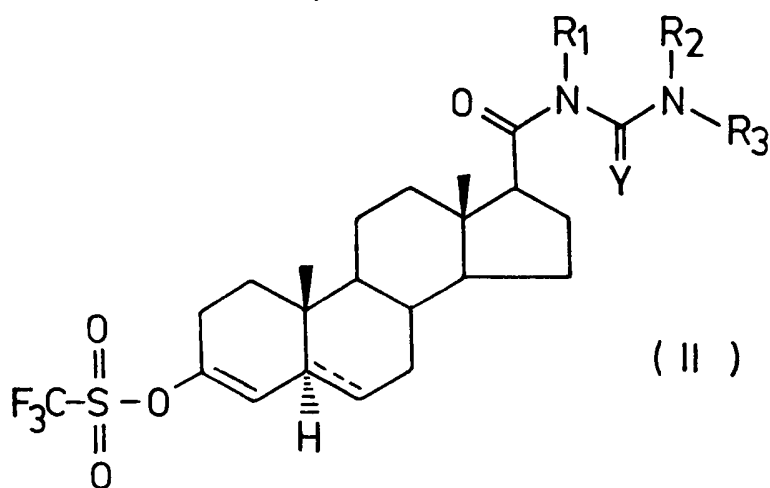
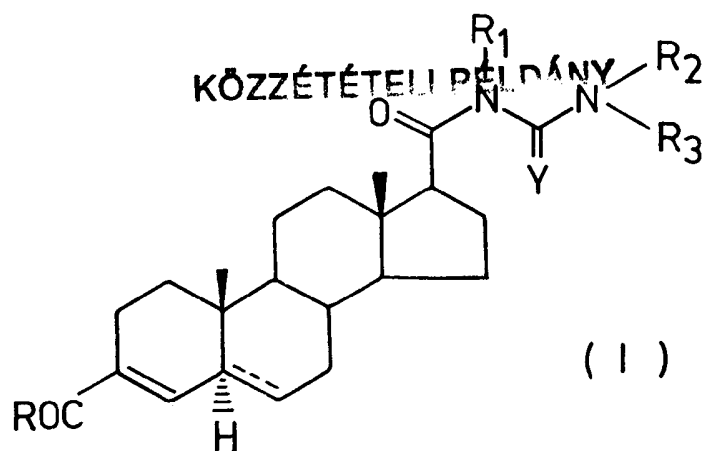
[Handwritten signature]

176/013

16173

3/1

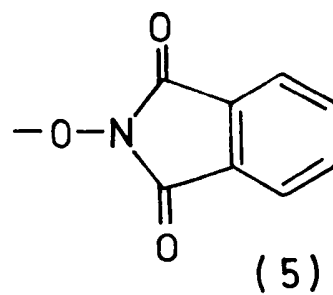
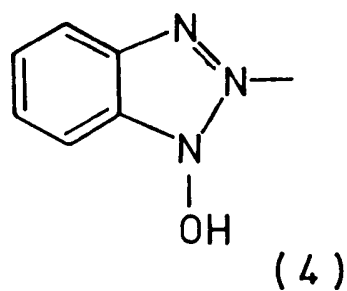
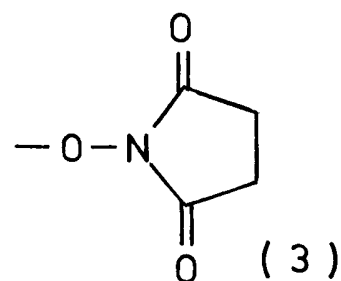
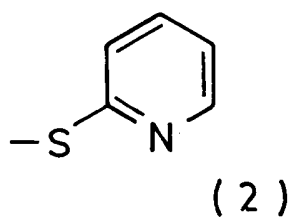
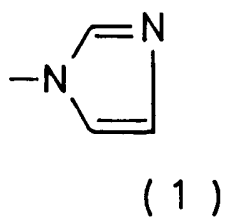
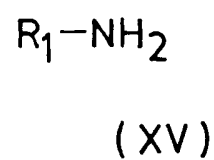
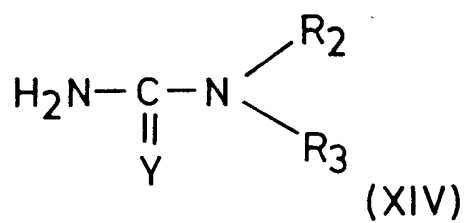
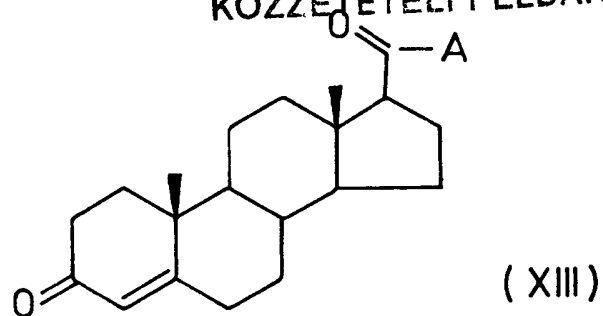
64083



176/93

3/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



176/93 v. 1.0

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat

