

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZAGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
182158

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 J 5/00

A bejelentés napja: (22) 1980. VII. 30. (21) 1906/80

A bejelentés elsőbbsége: (32) 1979. VII. 31. (31) 79-19653
(33) FR

A közzététel napja: (42) 1983. IV. 28.

Megjelent: 1987. VI. 15.

Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
* TULAJDONA *

(72)
Nedelec Lucien, kutató vegyész, Le Raincy, Torelli
Vesperto, vegyészmérnök, Maisons-Alfort, FR

(73)
Roussel-Uclaf, Párizs, FR

(54)

Eljárás 17-(hidroxi-acetil)-szteroid-származékok előállítására

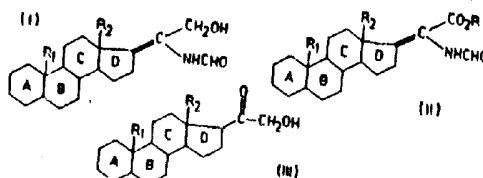
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (III) általános képletű 17-(hidroxi-acetil)-szteroid-származékok előállítására, ahol R_1 jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkil-csoport, R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést egy vagy több hidroxil- vagy oxo-csoportot, egy vagy több halogénatomot, egy vagy több 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoportot vagy egy vagy több 2-4 szénatomos alkenil vagy alkil-csoportot hordoznak.

A találmány szerint így járunk el, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , A, B, C és D jelentése a fenti, R_1 jelentése 1-18 szénatomos alkil-csoport, redukálószerrel kezelünk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, hidrolizáló szerrel kezeljük.

A (III) általános képletű vegyületek a gyógyszeriparban alkalmazhatók.

A találmány szerinti megoldás előnye az ismert eljárásokhoz képest az, hogy igen kevés reakciólépéssel jutunk el a célvegyülethez, továbbá hogy a kapott vegyületek izolálás nélkül reagáltathatók továbbá, ezért a találmány szerinti megoldás ipari mértékben is alkalmazható.



A találmány tárgya új eljárás a /III/ általános képletű 17-/hidroxil-acetil/-szteroid-származékok előállítására. A képletben R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést, egy vagy több hidroxil- vagy oxo-csoportot, egy vagy több halogénatomot, egy vagy több 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoportot vagy egy vagy több 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoportot hordoznak.

A III általános képletű vegyületek előállítására irányuló ismert megoldások /A. M. Krubiner J. Org. 31 - 24 /1966/, Souheimer J.A.C.S. 77 192 /1955/, Hogg. J.A.C.S. 77 4436 /1955/, Gandoffi Ann. Chim. /Roma/ 51 912 /1961/ Rushing Chem. Ber. 88 878 /1955/ Djerassi J.A.C.S. 75 3493 /1953/ hátránya, hogy számos reakciólépésen keresztül jutnak csak el a célvegyülethez. Ezen túlmenően az elérhető hozamok kedvezőtlenek, különösen az etil-oxaláttal képzett közbelső terméknek 21-helyzetébe a jó bevitele igen rossz hozammal megy végbe.

A találmány szerinti megoldás előnye, hogy igen kevés reakciólépéssel jutunk el a célvegyülethez. Nem szükséges továbbá, hogy a kapott vegyületeket elkülönítsük, azok izolálás nélkül továbbreagáltathatók. Ezen előnyöket figyelembe véve a találmány szerinti megoldás ipari méretekben is alkalmazható.

A találmány szerinti eljárás értelmében valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, R jelentése 1-18 szénatomos alkil-csoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést tartalmaznak és kívánt esetben egy vagy több fenti szubsztituenst hordoznak, redukálószerrel kezelünk, és a kapott /I/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, savas hidrolizáló szerrel kezeljük.

Magától értetődik, hogy a /II/ általános képletű vegyületet akár az /I/ általános képletű termék elkülönítésével, akár az elkülönítés nélkül átalakíthatjuk a /III/ általános képletű terméké. A találmány tárgya előnyösen egy olyan eljárás a /III/ általános képletű 17-/hidroxil-acetil/-szteroid-származékok előállítására, amelynek során az /I/ általános képletű közbelső terméket in situ állítjuk elő, elkülönítés nélkül, a /II/ általános képletű vegyület és valamely redukálószer reakciójával.

Ha a fenti általános képletekben szereplő R_1 jelentése alkil-csoport, az előnyösen metil- vagy etil-csoportot képvisel.

Ha R_1 jelentése alkenil-csoport, akkor célszerűen etinil-csoportot jelent.

R_2 jelentése előnyösen metil- vagy etil-csoport.

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több kettőskötést tartalmaznak, előnyösen a kettőskötések 1/2/-, 3/4/-, 4/5/- vagy 9/11-helyzetűek vagy konjugált kettőskötések rendszerét képezik a 3/4/- és 5/6/- vagy 4/5/- és 6/7/- vagy 1/2/- és 4/5/-helyzetben, vagy a gyűrűk aromás rendszert tartalmaznak, amelynek három kettőskötése 1,3,5-helyzetű, vagy három kettőskötésből álló rendszert tartalmaznak, ahol a kettőskötések 1/2/-, 4/5/-, 6/7/-helyzetűek. Ha az A, B, C és D gyűrűk helyettesítőként egy vagy több hidroxil-funkciót hordoznak, ez utóbbi előnyösen 3- vagy 11-helyzetű.

Ha az A, B, C és D gyűrűk helyettesítőként egy vagy több

keton-funkciót hordoznak, előnyösen ez utóbbi 3- vagy 11-helyzetű.

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több halogénatommal helyettesítettek, a halogénatom előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, a például 6- vagy 9α-helyzetben kapcsolódik a gyűrűrendszerhez.

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több alkil-csoportot hordoznak helyettesítőként, a szubsztituens előnyösen metil- vagy etil-csoport 2-, 6-, 7-, 16α- vagy 16β-helyzetben

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több alkiloxi-csoportot hordoznak, az alkiloxi-csoport előnyösen metoxi- vagy etoxi-csoport, amely 3- vagy 11β-helyzetű.

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több alkenil-csoporttal helyettesítettek, előnyösen vinil- vagy allil-csoportot tartalmaznak például a 11β-helyzetben.

Ha az A, B, C és D gyűrűk egy vagy több alkinil-csoportot hordoznak, előnyösen etinil-csoporttal helyettesítettek, például a 11β-helyzetben.

A találmány szerinti eljárás egyik változata szerint kiindulási anyagként olyan /II/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, amely a 3-as helyzetben védett keton-funkciót tartalmaz enoléter alakjában, vagy védett hidroxil-csoportot tartalmaz, éter alakjában.

A találmány szerinti eljárás egy másik változata szerint kiindulási anyagként olyan /II/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R₂ jelentése metil-csoport és R₁ jelentése célszerűen hidrogénatom vagy metil-csoport.

A találmány szerinti eljárás egy további változata értelmében olyan /IIIA/ általános képletű 17-/hidroxil-acetil/-szteroid-származékokat állítunk elő, ahol R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és a B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést tartalmaznak és célszerűen egy vagy több fentebb említett szubsztituens hordoznak. E vegyületek előállításához kiindulási anyagként valamely /IIA/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R₂, R₃, B, C és D jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárás egy további változatánál a /IIIA/ általános képletű vegyületek előállítására olyan /IIA/ általános képletű vegyületet alkalmazunk kiindulási anyagként, ahol a B, C és D gyűrűk szubsztituens nem hordoznak.

A találmány szerinti eljárás egy másik változatánál olyan /IIIB/ általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több további kettőskötést tartalmaznak és célszerűen egy vagy több fenti szubsztituens hordoznak. E vegyületek előállításához kiindulási anyagként valamely /IIB/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R₁, R₂, R₃, B, C és D jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárás egy még további változatánál a /IIIP/ általános képletű vegyületek előállítására kiindulási anyagként valamely /IIP/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R₂, R és R₃ jelentése a fenti, X és Y jelentése hidrogénatom vagy X és Y együttesen szén-szén kettőskötést képez.

Kiindulási vegyületként célszerűen olyan /II'R/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol X és Y jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös fogantatási módja szerint

- kiindulási anyagként valamely /II_A/ vagy /II_B/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R₃ jelentése metil- vagy etil-csoport, R jelentése etil-csoport;

- redukálószerként egy aluminium-hidridet vagy egy /IV/ általános képletű alkálifém-dihidro-bisz/alkoxi/-aluminátot, ahol M jelentése alkálifématom, alk₁ és alk₂ jelentése azonos vagy különböző 1-8 szénatomos alkil-csoport, különösen előnyösen a litium és az aluminium kettős hidridjét vagy az /V/ képletű nátrium-dihidro-bisz/2-metoxi-etoxi/-aluminátot alkalmazuk;

- a redukciót 0 °C körüli hőmérsékleten, például -5 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten végezzük;

- savas hidrolizáló szerként sósavat vagy kénsavat használunk.

A szakember számára nyilvánvaló, különösen a kísérleti részben foglaltak alapján, hogy a találmány szerinti eljárás ipari szempontból rendkívül nagy jelentőségű. Lehetővé teszi a megfelelő 17-ke-ton-vegyületekből a /III/ általános képletű vegyületek igen jó termeléssel, egyszerűen és gazdaságosan történő előállítását.

A találmány szerinti eljárás segítségével különösen egyszerűen, gyorsan és gazdaságosan vihetjük be a hidrox-acetil-csoportot a 17-ke-ton-szteroidokba.

Magától értetődik, hogy a találmány szerinti eljárás általánosan alkalmazható minden olyan szteroidra, amely a 17-es helyzetben ke-ton-funkciót hordoz. Fentebb rámutattunk már arra, hogy a találmány értelmében olyan /I/ általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek a 17-es helyzetben a megadott módon helyettesítettek, bármilyen legyen az A, B, C és D gyűrűk szerkezete, a szubsztituensek fajtája és száma.

A kiindulási anyagként alkalmazott /II/ általános képletű vegyületek ujak, a 20E/-etil-20-formamido-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/, 17/20/-tetraén-21-oát kivételével, amelyet U. Schollkopf és K. Hantke írt le [Chem. Ber., 109, 3964 /1976/].

A /II/ általános képletű vegyületeket valamely /VI/ általános képletű vegyület, ahol M jelentése alkálifématom, R jelentése 1-18 szénatomos alkil-csoport, és egy /VII/ általános képletű vegyület, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, és az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést tartalmaznak és kívánt esetben egy vagy több fentebb megadott szubsztituenset hordoznak, reakciójával állítjuk elő. A /VI/ általános képletben M előnyösen káliumatomot jelent.

A találmány szerinti eljárással igen nagy ipari jelentőségű vegyületeket állíthatunk elő, például kortikoszteront, 19-nor-dezoxi-kortikoszteront vagy 9/11/-dehidro-dezoxi-kortikoszteront, amelyek fontos gyógyszeripari anyagok.

A találmányt az alábbi példákkal részletesen ismertetjük.

1. példa

/20E/-20-Formamido-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/, 17/20/-tetraén-21-ol

1,6 g etil-/20E/-20-formamido-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/, 17/20/-tetraén-21-oát-ot, amelyet U. Schollkopf és

K. Hantke eljárásával állítunk elő [Chem. Ber., 109, 3964 /1976/], 32 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot 2 órán át keverjük 0 °C-on 200 mg kálium-borohidriddel és 200 mg litium-aluminium kettős hidriddel. A reakcióelegyhez ezután etanolt csepegtetünk a litium-aluminium kettős hidrid feleslegének elbontására, és további 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A reakcióelegyet végül Seignette-só /kálium-nátrium-tartarát/ oldatával hígítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot izopropil-éterrel trituraljuk, a szuszpenziót hűtjük, a szilárd fázist elkülönítjük, izopropil-éterrel mossuk és levegőn szárítjuk.

1,28 g cím szerinti terméket kapunk, amelyet közvetlenül felhasználhatunk a következő reakciólépéshez. Metanolból átkristályosítva a minta 191 °C-on olvad.

A kapott termék felhasználása 21-hidroxi-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/-trién-20-on előállítására

Az 1. példa szerint előállított 300 mg nyers terméket 10 ml metanolban szuszpendáljuk. 1 ml 5N sósavat adunk hozzá, és a reakcióelegyet közönséges hőmérsékleten keverjük. Egy óra elteltével az oldatot vízzel hígítjuk. A képződő csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és 50 °C körüli hőmérsékleten szárítjuk. 200 mg 21-hidroxi-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/-trién-20-on-t kapunk.

Ha a szűrletet diklórmetánnal extraháljuk és az oldószert lepároljuk, további 70 mg cím szerinti terméket kapunk. Össztermelés 97 %.

Az analízishez kivett minta metanolból történő átkristályosítás után 130-131 °C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{28}O_3$ képlet alapján /mólsúly 328,455/:

számított: C 76,79 %, H 8,59 %;

talált: C 76,6 %, H 8,5 %.

Infravörös spektrum /klóroform/

asszociált hidroxil-csoport 3458 cm^{-1}

20-oxo-csoport 1706 cm^{-1}

aromás gyűrű $1610, 1577\text{ és }1500\text{ cm}^{-1}$

Cirkuláris dikroizmus /etanol/

maximum 231 nm $\lambda_e = +2,3$

maximum 287 nm $\lambda_e = +3,4$

MMR spektrum /deuterokloroform/

H₂O 4,16-4,25 ppm

hidroxil-csoport protonja 3,17 - 3,25 - 3,33 ppm

2. példa

/20E/-20-Formamido-3-etoxi-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol

1,025 g etil-20-formamido-3-etoxi-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-at /20E/-izomert 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot jeges fürdőben keverjük, és kis részletekben hozzáadunk 150 mg litium-aluminium-kettős hidridet. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy azobahőmérsékletű legyen, és 15 órán át keverjük. A hidrid feleslegét 5 ml etanol óvatos hozzáadásával elbontjuk. A reakcióelegy a cím szerinti vegyületet tartalmazza.

A kiindulási anyagként használt /20E/-etil-20-formamido-3-etoxi-pregna-3,5,17/20/-trién-21-oát-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

2,15 g kálium-terc-butilatot 50 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot -10 °C-on keverjük, és 30 perc alatt hozzáadjuk 2,25 g izociano-ecetsav-etilészter 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. 15 perc elteltével lassan hozzáadjuk 5,025 g 3-etoxi-androszta-3,5-dién-17-on 80 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletű legyen, és további 15 órán át keverjük. Ezután az oldatot telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilíciumdioxiddal töltött oszlopon történő kromatografálással tisztítjuk. /Az eluálószer benzol és etilacetát 1:1 arányú elegye/. A komponenseket az alábbi sorrendben különítjük el:

- 4,71 g /69 %/ E-izomer. Metanolból átkristályosítva op. 204 °C.
- 0,97 g /14 %/ Z-izomer. Metanolból átkristályosítva op. 172 °C.

A 2. példában kapott termék felhasználása 21-hidroxi-pregn-4-én-3,20-dion előállításához

A 2. példában kapott reakcióelegyet 6 órán át keverjük közönséges hőmérsékleten 5 ml 5n sósav-oldattal, majd vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. 600 mg cím szerinti terméket kapunk, amely diklórmétán és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 141-142 °C-on olvad.

3. példa

/20E/-20-Formamido-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/,17/20/-tetraén-21-ol

1,4 g /20E/-etil-20-formamido-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/,17/20/-tetraén-21-oát 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához jeges hűtés közben, nitrogén-atmoszférában 10 perc alatt hozzáadjuk 3,5 ml 70%-os benzolos nátrium-dihidro-bisz/2-metoxi-etoxi/-aluminát-oldatot. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a hidrid feleslegét 10 ml etanol óvatos hozzáadásával elbontjuk. 0,35 g kálium-bórhidridet adunk az elegyhez, és további 1 órán át keverjük közönséges hőmérsékleten. A reakcióelegy a cím szerinti vegyületet tartalmazza.

A kapott termék felhasználása 21-hidroxi-3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5/10/-trién-20-on előállításához

A 3. példa szerint nyert reakcióelegyet 20 ml 5n sósav-oldattal megsavanyítjuk, és 15 órán át keverjük közönséges hőmérsékleten, majd vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk.

A maradékból szilíciumdioxidon végzett kromatográfiás tisztítás után /eluálószer benzol és etilacetát 9:1 arányú elegye/ 0,95 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályok alakjában, op. 130-131 °C.

4. példa

2,2-Dimetil-3-etoxi-13¹-etil-20-formamido-18,19-dinor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol

850 mg etil-2,2-dimetil-3-etoxi-13¹-etil-20-formamido-18,19-dinor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot 8,5 g tetrahidrofuranban oldunk, az oldatot 0 és -2 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 125 mg litium-alumínium-kettős hidridet. 1 órán át reagáltatjuk 0 °C-on, majd óvatosan hozzáadunk 8,5 ml etanolt és 125 mg nátrium-bórhidridet, és a reakcióelegyet 15 percig keverjük környezeti hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet etilacetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá úgy, hogy kenőcsös anyagot kapjunk, majd a szerves fázist dekantáljuk, és a maradékot etilacetáttal kétszer felvesszük.

A szerves fázisokat telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Ilyen módon 710 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely az E és Z izomer elegye.

A 4. példában kiindulási anyagként alkalmazott etil-2,2-dimetil-3-etoxi-13¹-etil-20-formamido-18,19-dinor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot vegyületet az alábbi módon állítjuk elő:

A. 2,2-Dimetil-13¹-etil-17¹-[2'/RS/-tetrahidropirani-oxi]-gona-4-én-3-on

1,860 g 13¹-etil-17¹-[2'/RS/-tetrahidropirani-oxi]-gona-4-én-3-on-t /amelyet a 338 927 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti/, 10 ml tetrahidrofuránt és 4 ml metil-jodidot közömbös atmoszférában elegyítünk. Az elegyet -70 °C-ra hűtjük, és 1 óra alatt hozzácsepegtetünk 20 ml 1,4 M tetrahidrofurános kálium-terc-butilat-oldatot. A reakcióelegyet ezután további 30 percig keverjük -70 °C-on, majd telített vizes ammóniumklorid-oldatba öntjük, és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szárazra pároljuk és ilyen módon 2,2 g cím szerinti nyers terméket kapunk.

B. 2,2-Dimetil-13¹-etil-17¹-hidroxigona-4-én-3-on

A kapott 2,2 g 2,2-dimetil-13¹-etil-17¹-[2'/RS/-tetrahidropirani-oxi]-gona-4-én-3-on-t 20 ml etanolban és 4 ml 2n sósav-oldatban oldjuk. Az oldatot 1 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük, vízzel öntjük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 735 mg cím szerinti terméket kapunk, op. 168 °C.

Az anyalugokat egyesítjük, szárazra pároljuk, a maradékot szilíciumdioxidon kromatografáljuk, az elúciót benzol és etil-acetát 8:2 arányú elegyével végesszük. 375 mg terméket nyerünk ki, amelyet diizopropil-éterből átkristályosítva 290 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op. 169 °C. A kromatografált anyagot diklórmetán és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva az olvadáspont 170 °C-ra növekszik.

C. 2,2-Dimetil-13¹-etil-gona-4-én-3,17-dion

2,475 g 2,2-dimetil-13¹-etil-17¹-hidroxigona-4-én-3-on 50 ml acetonnal készített oldatát 0 °C-ra hűtjük és 2,6 ml Heilbron Jones reagenst csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet

15 percig keverjük 0 °C-on, majd 1 ml metanolt adunk hozzá, vízzel hígítjuk, a szilárd és a folyékony fázist szétválasztjuk. Vizes mosás után 2,380 g cím szerinti vegyületet kapunk, op. 195 °C.

D. 2,2-Dimetil-3-etoxi-13¹-etil-gona-3,5-dién-17-on

1 g 2,2-dimetil-13¹-etil-gona-4-én-3,17-dion, 10 ml vízmentes etanol és 1 ml ortohangyasav-etilészter elegyéhez keverés közben hozzáadunk 0,25 ml 0,2 %-os etanolos kénsav-oldatot, majd a reakcióelegyet 70 percig forraljuk iners atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt. A reakcióelegyet lehűtjük, néhány csepp trietil-amint adunk hozzá, nátriumhidrogénkarbonát-oldattal hígítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 1,250 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet szilíciumdioxidon kromatografálva tisztítunk. Az eluciót benzol és etilacetát 95:5 arányu elegyével végezzük. 0,95 g cím szerinti terméket külfönítünk el, amelyet közvetlenül felhasználunk a következő reakciólépéshez.

E. Etil-2,2-dimetil-3-etoxi-13¹-etil-20-formamido-18,19-dinor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-oát, az E és Z izomerek keveréke

3,36 g 2,2-dimetil-3-etoxi-13¹-etil-gona-3,5-dién-17-on 15 ml dioxánnal készült oldatát 50 ml 0,93 M dioxános káliumterc-butylát-oldattal elegyítjük. Iners atmoszférában hozzá-csepegtetünk 5,25 ml izociano-ecetsav-etilésztert, majd a reakcióelegyet 100 percig tartjuk 80 °C-on. Lehűtés után vizes mononátrium-foszfát-oldatba öntjük, az elegyet etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot szilíciumdioxidon kromatografáljuk, s az eluciót benzol és etilacetát 9:1, majd 7:3 arányu elegyével végezzük. Ilyen módon 3,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A 4. példában kapott termék felhasználása 2,2-dimetil-13¹-etil-21-hidroxi-18,19-dinor-pregn-4-én-3,20-dion előállításához

A 4. példa szerint kapott 710 mg terméket 14 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 2,8 ml 2n sósav-oldatot adunk, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 20 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 525 mg nyers terméket kapunk, amelyet szilíciumdioxidon kromatografálunk. Az eluciót benzol és etilacetát 8:2 arányu elegyével végezzük. Ilyen módon 340 mg cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyag alakjában.

5. példa

3,3-Etiléndioxi-10¹-etinil-20-formamido-19-nor-pregna-9/11/,17/20/-dién-5,21-diol

3,7 g etil-3,3-etiléndioxi-10¹-etinil-20-formamido-5 α -hidroxi-19-nor-pregna-9/11/,17/20/-dién-21-oát 90 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát iners atmoszférában +5 °C-ra hűtjük, és keverés közben részletekben hozzáadunk 600 mg liti-

um-alumínium-kettős hidridet. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd a hidrid feleslegét etanol lassu hozzáadásával elbontjuk. 30 ml etanolt és 0,5 g nátrium-bórhidridet adunk az elegyhez, és a szuszpenziót 20 percig keverjük környezeti hőmérsékleten. Ezután 100 ml etilacetátot és vizes nátriumklorid-oldatot csepegtetünk hozzá olyan módon, hogy az ásványi sók ragacsos anyag alakjában váljanak ki. A szerves fázist dekantáljuk, a maradékot etilacetátban kétszer felvesszük, a szerves fázisokat szárítjuk, csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Ilyen módon 2,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az 5. példában kiindulási anyagként alkalmazott etil-3,3-etiléndioxi-10-etinil-20-formamido-5-hidroxi-19-nor-pregna-9/11/17/20/-dién-21-óat-ot a következőképpen állítjuk elő:

A. 3,3-Etiléndioxi-10-etinil-öszttra-9/11/-én-5,17/-diol

4,12 g 3,3-etiléndioxi-5,10-epoxi-17-benzoiloxi-öszttra-9/11/-én-t /amelyet az 1 550 974 sz. francia szabadalmi leírás ismerteti/ 60 ml etilén-diaminban keverünk, és hozzáadjuk 8,24 g litium-acetilid és etilén-diamin elegyét. A reakcióelegyet 24 órán át tartjuk 45 °C-on iners atmoszférában, majd jéggel lehűtjük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, az elúciót benzol és etilacetát 7:3 arányu elegyével végezzük. 3 g cím szerinti vegyületet különítünk el, amely vizes etanolból átkristályosítva 213 °C-on olvad.

B. 3,3-Etiléndioxi-10-etinil-5-hidroxi-öszttra-9/11/-én-17-on

A fenti A. pont szerint előállított 3 g nyers terméket 75 ml diklórmetánban oldunk, amely 1 % piridint tartalmaz. Az elegyhez 4,5 g piridium-klór-kromátot Tetrahedron Letters, 31, 2647-2650 /1975/ adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. Szilíciumdioxidon kromatografáljuk és éterrel eluáljuk. Így 2,73 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet vizes etanolból átkristályosítunk, mosunk és szárítunk. 2,43 g cím szerinti terméket kapunk, op. 188 °C.

C. Etil-3,3-etiléndioxi-10-etinil-20-formamido-5-hidroxi-19-nor-pregna-9/11/17/20/-dién-21-óat

2,14 g 3,3-etiléndioxi-10-etinil-5-hidroxi-öszttra-9/11/-én-17-on-t 21 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz keverés közben és iners atmoszférában hozzáadunk 10,3 ml 1,75 M tetrahidrofuranos kálium-terc-butilat-oldatot és 2 ml izocianocetsav-etilésztert. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, majd jeges vízbe öntjük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 3,7 g etil-3,3-etiléndioxi-10-etinil-20-formamido-5-hidroxi-19-nor-pregna-9/11/17/20/-dién-21-óat-ot kapunk.

Az 5. példában kapott termék felhasználása 10-etinil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9/11/-dién-3,20-dion előállításához

2,68 g, az 5. példa szerint előállított 3,3-etiléndioxi-10-etinil-20-formamido-19-nor-pregna-9/11/17/20/-dién-5,21/-diol-t 36 ml metanol és 3,6 ml 6n sósav-oldat elegyében oldunk.

A reakcióelegyet 80 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, lehűtjük, jeges vízzel hígítjuk és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot szilíciumdioxidon kromatografáljuk, majd az elúciót ciklohexán és etilacetát 7:3 arányú elegyével végezzük. Az egyes frakciókat diklórmetán és izopropiléter elegyből át-kristályosítjuk, és így 1,03 g cím szerinti vegyületet kapunk, op. 162 °C.

MMR spektrum /deuterokloroform/

18-as helyzetű metil-csoport protonjai: 0,68 ppm
 etinil-csoport protonjai: 2,23 ppm
 21-es helyzetű metilén-csoport protonjai: 4,21 ppm
 11-es helyzetű hidrogénatom: 5,71 - 5,77 - 5,81 ppm
 4-es helyzetű hidrogénatom: 5,91 ppm

6. példa

/20E/-3-Etoxi-20-formamido-19-nor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol

5,5 g /20E/-etil-3-etoxi-20-formamido-19-nor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot 100 ml tetrahidrofuránban oldunk, az oldatot +5 °C-ra hűtjük, 1,2 g lítium-alumínium-kettős hidridet és 1 g nátrium-bórhidridet adunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át keverjük +5 °C-on. Ezután hozzásepegtetünk 30 ml etanol, 30 percig keverjük környezeti hőmérsékleten és 20 ml kálium-nátrium-tartarátot adunk hozzá. Az oldatból csapadék válik ki. A felülúszó folyadékot dekantáljuk, és a csapadékot etilacetátban többször felvesszük. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel tritúráljuk. A folyadékfázistól való elkülönítés után 4,3 g terméket kapunk, op. 202 °C.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 239 nm-nél $E_1^1 = 668$ $\epsilon = 24\ 800$

A 6. példa kiindulási anyagaként alkalmazott /20E/-etil-3-etoxi-20-formamido-19-nor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot vegyületet az alábbiak szerint állítjuk elő:

5 g kálium-terc-butilátot 60 ml tetrahidrofuránban oldunk, az oldatot 10 °C-ra hűtjük és 15 perc alatt hozzáadunk 30 ml tetrahidrofuránban oldott 5 g etil-izocianátot. A reakcióelegyet 10 percig keverjük -10 °C-on, majd 9 g 3-etoxi-ösztro-3,5-dien-17-on /amelyet a 3 029 261 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti/ 120 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük. Etilacetáttal extraháljuk, a szerves oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml éterből kristályosítva 10,9 g /20E/-etil-3-etoxi-20-formamido-19-nor-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot kapunk, op. 165 °C.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 238 nm-nél $E_1^1 = 725$ $\epsilon = 30\ 000$

/0,1n etanclos sósav-oldatban/

Maximum 238 nm-nél $E_1^1 = 658$ = 27 200

A 6. példában kapott termék felhasználása 21-hidroxi-
-19-nor-pregn-4-én-3,20-dion előállításához

200 mg, a 6. példa szerint kapott terméket 5 ml metanolban és 1 ml 5n sósav-oldatban oldunk, és az oldatot 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A reakcióelegyet telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatba öntjük, etilacetáttal extraháljuk, a szerves oldatot szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot éterrel tritúráljuk. A folyadéktól való elkülönítés után 160 mg cím szerinti terméket kapunk, op. 132 °C. Izopropanolból átkristályosítva a termék 133 °C-on olvad.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 240-241 nm-nél $E_1^1 = 574$ = 18 200

Inflexiós pont 290 nm-nél $E_1^1 = 4$

7. példa

/20E/-3-Etoxi-9 -fluor-11 -hidroxi-20-formamido-pregna-
-3,5,17/20/-trién-21-ol

4 g /20E/-etil-3-etoxi-9 -fluor-11 -hidroxi-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-vegyületet 80 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot 0 és +5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és 15 perc alatt kis részletekben hozzáadunk 2 g litium-alumínium-kettős hidridet. A reakcióelegyet 90 percig keverjük 0 és +5 °C között, majd hozzácepegtetünk 4 ml telített vizes ammóniumklorid-oldatot. Az oldhatatlan anyagot elkülönítjük és kloroform és metanol 7:3 arányu eleggyével mossuk. A szerves oldatokat szárazra pároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, az elúciót kloroform és metanol 95:5 arányu eleggyével és 0,05 %-os trietil-amin-oldattal végezzük. Ilyen módon 2,070 g cím szerinti terméket kapunk.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 238-239 nm-nél $E_1^1 = 492$ = 20 600

A 7. példában kiindulási vegyületként alkalmazott /20E/-etil-3-etoxi-9 -fluor-11 -hidroxi-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-ot az alábbiak szerint állítjuk elő:

5,789 g kálium-terc-butilatot keverés közben iners atmoszférában hozzáadunk 202 ml tetrahidrofuranhoz, 0 és +5 °C között tartjuk és 15 perc alatt hozzácepegtetjük 5,7 ml izocianocetsav-etilészter 57 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet további 15 percig keverjük 0 és +5 °C között, majd 10 perc alatt hozzáadunk 120 ml tetrahidrofuranban oldott 6 g 3-etoxi-9 -fluor-11 -hidroxi-androszta-3,5-dién-17-on-t /amelyet a 3 968 132 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet/. A reakcióelegyet 195 percig tartjuk környezeti hőmérsékleten, majd 5-10 °C-ra hűtjük le, hozzáadunk 200 ml telített vizes nátriumklorid-oldatot és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot

sziliciumdioxidon kromatografáljuk, s az elúciót kloroform és metanol 95:5 arányú elegyével végezzük. Ilyen módon 5,9 g kívánt terméket kapunk.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 239 nm-nél $E_1^1 = 625$ = 28 800

A 7. példa szerint kapott termék felhasználása 11,21-dihidroxi-9-fluor-pregn-4-én-3,20-dion előállításához

Hasonló módon járunk el, mint a 6. példa szerint előállított vegyület felhasználásánál, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként /20E/-3-etoxi-9-fluor-11-hidroxi-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-t alkalmazunk.

8. példa

/20E/-3-Etoxi-11-hidroxi-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol

10 g etil-/20E/-3-etoxi-11-oxo-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-at 200 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldatot 0 és +5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 2,266 g kálium-bórhidridet, majd 10 perc alatt kis részletekben 2,266 g litium-alumínium-kettős hidridet. A reakcióelegyet 110 percig keverjük iners atmoszférában 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten. Ezután 30 perc alatt óvatosan hozzáadunk 10 ml etanolt, és az elegyet 30 percig keverjük 0 és +5 °C között, majd további 30 percig hagyjuk, hogy az elegy felmelegedjen. 10 ml telített vizes ammóniumklorid-oldatot adunk hozzá, az oldhatatlan anyagot elkülönítjük, kloroformmal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Ultraibolya spektrum /etanol/

Maximum 237 nm-nél $E_1^1 = 540$ = 21 700

A 8. példában kiindulási anyagként alkalmazott /20E/-etil-3-etoxi-11-oxo-20-formamido-pregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-at a következőképpen állítjuk elő:

16,21 g kálium-terc-butylátot 145 ml tetrahidrofuránban oldunk, az oldatot 0 és +5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és keverés közben, iners atmoszférában 10 perc alatt hozzáadjuk 15,8 ml izociano-ecetsav-etilészter és 95 ml tetrahidrofurán elegyét. Ezután, ugyanezen a hőmérsékleten 20 perc alatt hozzáadjuk 23,8 g 3-etoxi-11-oxo-androszta-3,5-dién-17-on /amelyet a 3 055 917 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet/ 130 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a reakcióelegyet további 45 percig keverjük 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten. Az elegyhez 500 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist telített vizes ammóniumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml diklórmetánban felvesszük, szűrjük, 500 ml etilacetátot adunk hozzá, és a diklórmetánt csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot jéggel hűtjük, a kristályosan kivált terméket elkülönítjük, etilacetáttal mossuk. Így 23,7 g kívánt terméket kapunk, op. 218 °C. A kapott anyagokat sziliciumdioxidon kromatografáljuk, az adszorbenst benzol és etilacetát 7:3 arányú elegyével eluáljuk és etilacetátból átkristályosítjuk a nyers terméket. Így további 4,814 g kívánt terméket kapunk, op. 218 °C.

A 8. példa szerint kapott termék felhasználása 11 β , 21-dihidroxipregn-4-én-3,20-dion előállításához

Hasonló módon járunk el, mint a 6. példa szerint előállított vegyület felhasználásánál, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként /20E/-3-etoxi-11 β -hidroxipregna-3,5,17/20/-trién-21-ol-t alkalmazunk. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet kapjuk.

9. példa

/20Z/ 3,3,-etiléndioxi-20-formilamino-pregna-5,17/20/-dion-21-ol

2,26 g /20Z/ 3,3-etiléndioxi-20 formilamino-pregna-5,17/20/-dion-21-sav-etilésztert 33 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk nitrogéngáz bevezetése mellett. Az oldatot 13 °C-ra lehűtjük, majd 20 perc alatt 3,5 ml /3,5 mól/ nátriumdihidrobisz-/2-metoxi-etoxi/-aluminát toluolos oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet két óra hosszat 30 °C hőmérsékleten nitrogénáramban keverjük. Ezt követően lassan 22 ml etanolt, majd 1 g nátriumbórhidridet adunk hozzá. A reakció-elegyet szobahőmérsékleten mintegy 45 percig keverjük, majd Seignette-só oldattal /kálium- és nátriumtartarát/ meghigítjuk, ezután diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist mossuk, szárítjuk, majd szárazra pároljuk; ily módon 2,08 g nyersterméket kapunk, amit diklór-metán és izopropil-éter elegyből átkristályosítunk. Ily módon 1,78 g tiszta terméket kapunk.

Etanolból a kapott anyagot ismételtén átkristályosítva analitikai célra alkalmas mintát kapunk. Op.: 260 °C.

Analízis: $C_{24}H_{35}O_4N$ képletre

Számított: C 71,78 %; H 8,78 %; N 3,48 %;

Talált: C 71,5 %; H 8,8 %; N 3,4 %.

A /20E/ és /20Z/ 3,3-etiléndioxi-20 formilamino-pregna-5,17/20/-dion-21-sav-etilésztert /ezek közül a /20Z/ izomert a 9. példában kiindulási anyagként alkalmazzuk/ az alábbiak szerint állítjuk elő:

2,5 ml etil-izocianátot 10 °C-ra lehűtünk, majd 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal elegyítünk. Ehhez 8,6 ml /2,6 mól/ kálium-terc-butilátnak vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Egy szuszpenziót kapunk, amelyhez 5,8 g 3,3-etiléndioxi-androst-5-én-17-ont adunk. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, egy óra hosszat keverjük, majd az elegyet telített ammóniumklorid-oldathoz adjuk; az elegyet diklórmetánnal extraháljuk, vízzel mossuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. Ily módon 8,6 g anyagot kapunk. 50 ml etilacetáttal a kapott anyagot eldörzsöljük, leszűrjük, az anyagot etilacetáttal mossuk; 4,55 g /20Z/ vegyületet kapunk; e vegyületet diklórmetán és etilacetát elegyből átkristályosítva 4,05 g /20Z/ terméket kapunk; Op.: 214 °C.

Az átkristályosításnál visszamaradt anyalugokat egyesítjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az elváláshoz benzol és 1 % trietilamint tartalmazó etilacetát 7:3 arányú elegyét használjuk.

3,3 g /20Z/ izomert és 0,435 g /20E/ izomert kapunk, 3,3 g /20Z/ vegyületet etilacetáttal eldörzsölünk, ily módon

2,62 g tisztított anyagot kapunk, az anyalugból további 0,15 g /20Z/ vegyületet különítünk el. A /20Z/ vegyületből ily módon összesen 6,82 g anyagot kapunk.

0,30 g tisztított és kromatografált /20E/ vegyületet 1-zopropiléterből átkristályosítunk, szűrünk, a kapott anyagot 1-zopropiléterrel mossuk, 0,24 g termékhez jutunk. A kapott anyagot etilacetátból átkristályosítva 0,115 g terméket kapunk.

Fizikai állandók:

A./ A /20Z/ izomer olvadáspontja 215 °C /analitikai minta/

Analízis: $C_{26}H_{37}O_5N$ képletre

Számított: C 70,40 %; H 8,40 %; N 3,15 %;

Talált: C 70,2 %; H 8,5 %; N 3,1 %.

B./ A /20E/ izomer olvadáspontja 175 °C

Analízis:

Talált: C 70,4 %; H 8,5 %; N 3,2 %.

A 9. példában kapott termék felhasználása

21-hidroxi-pregn-4-én-3,20-dion előállításához.

260 mg 9. példa szerint kapott terméket 5,2 ml etanolban szuszpendálunk, majd ehhez 1 ml 2n sósavat adunk.

Az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 65 óra hosszat keverjük, majd vízzel meghígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk; 230 mg anyagot kapunk, amit szilikagélen tisztítunk. Az eluáláshoz benzol és etilacetát 7:3 arányú elegyét használjuk.

175 mg terméket kapunk Op. : 140 °C.

Az ily módon kapott termék azonos a 2. példa szerint előállított vegyülettel.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /III/ általános képletű 17-/hidroxil-acetil/-szteroid-származékok, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést, egy vagy több hidroxil- vagy oxo-csoportot egy vagy több halogénatomot, egy vagy több 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoportot vagy egy vagy több 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoportot hordoznak, előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , A, B, C és D jelentése a fenti, R jelentése 1-18 szénatomos alkil-csoport, redukálószerrel kezelünk, és a kapott /I/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, hidrolizáló szerrel kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az /I/ általános képletű vegyületet az előállítási reakcióelegyében kezeljük a hidrolizáló szerrel.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja,

azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan /II/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, amely 3-as helyzetében vagy védett keton-funkciót tartalmaz enoléter alakjában, vagy védett hidroxil-csoportot tartalmaz éter alakjában.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként az R_2 helyén metil-csoportot tartalmazó /II/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R_1 , A, B, C és D jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként az R_1 helyén hidrogénatomot vagy metil-csoportot, az R_2 helyén metil-csoportot tartalmazó /II/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, A, B, C és D jelentése a 4. igénypontban megadott.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a /III/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /III_A/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, B, C és D jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként valamely /II_A/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_2 , R_3 , B, C és D jelentése a fenti, R jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan /II_A/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R_2 és R_3 jelentése a 6. igénypontban megadott, a B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több kettőskötést tartalmaznak és szubsztituálatlanok.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a /III/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /III_B/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, R_3 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, az A, B, C és D gyűrűk adott esetben egy vagy több további kettőskötést tartalmaznak és kívánt esetben az 1. igénypontban megadott szubsztituenseket hordozzák, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként valamely /II_B/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 , R_2 , R_3 , B, C és D jelentése a fenti.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként egy, a /II_B/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /II'_B/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R_1 , R_2 és R_3 jelentése a 8. igénypontban megadott, X és Y jelentése hidrogénatom vagy együttesen vegyértékkötést képeznek.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként az X és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó /II'_B/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R, R_1 , R_2 és R_3 jelentése a 9. igénypontban megadott.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy redukálószerként valamely alumínium-

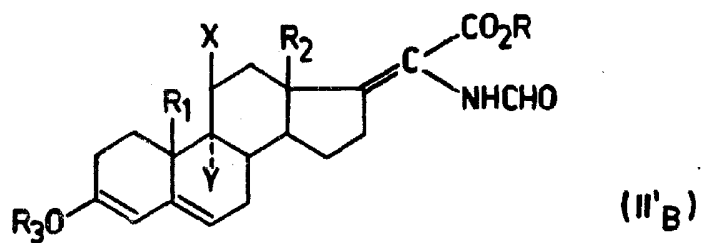
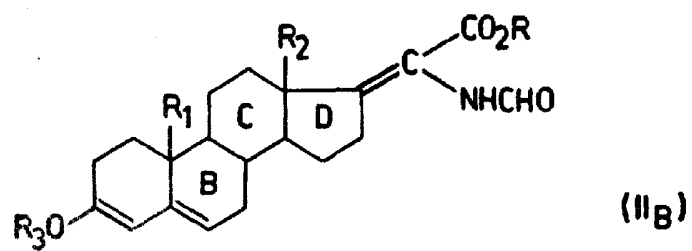
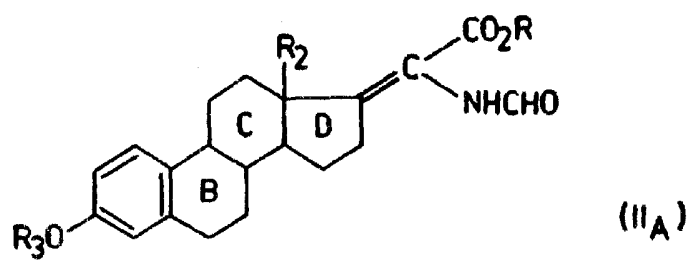
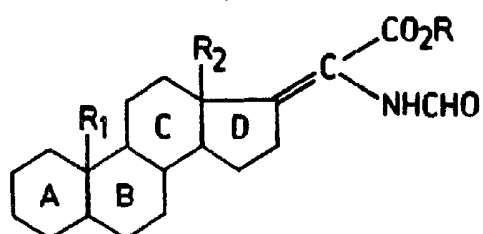
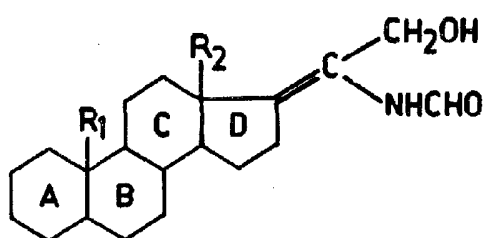
hidridet vagy egy /IV/ általános képletű alkálifém- α hidro-bisz/
alkoxi/-aluminátot, ahol M jelentése alkálifématom alk_1 és
 alk_2 jelentése azonos vagy különböző 1-8 szénatomos alkil-cso-
port, alkalmazunk.

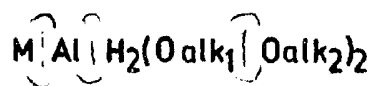
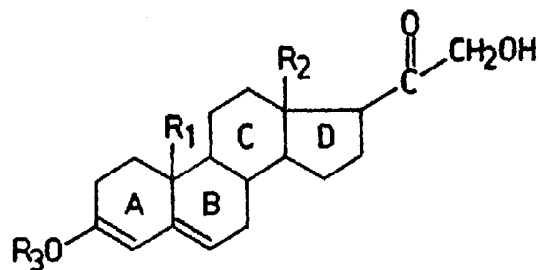
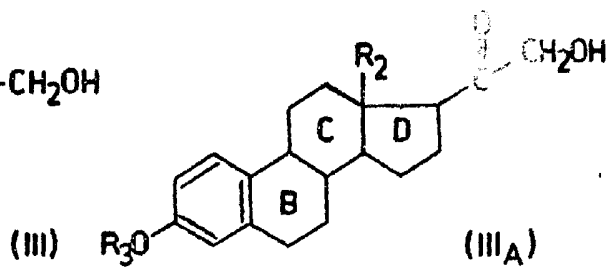
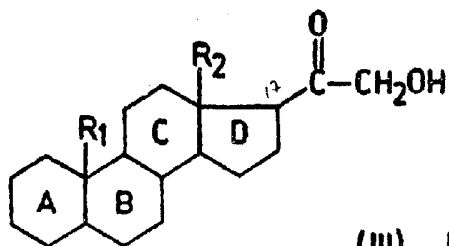
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási mód-
ja, azzal jellemezve, hogy hidrolizáló szerként sósavat vagy
kénsavat alkalmazunk.

2 db rajz

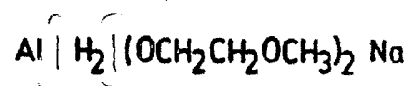
F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

Kódex-86

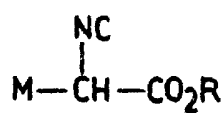




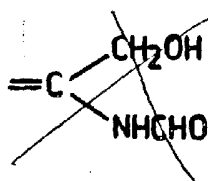
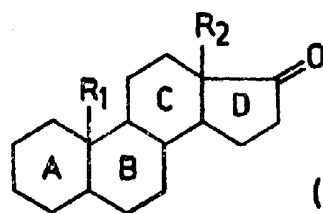
(IV)



(V)



(VI)



~~(a)~~