

33 11/94

KÖZZÉTÉTELI FELDARAB

7B-SZUBSZTITUÁLT-4-AZA-5 $\alpha$ -KOLESZTÁN-ON-SZÁRMAZÉKOK, ÉS E  
VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ 5a-REDUKTÁZ HATÁSÚ GYÓGYÁSZATI  
KÉSZÍTMÉNYEK

71484

MERCK & Co., Inc., Rahway, NJ,

US

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 05. 14.

Elsőbbsége: 1992. 05. 20. (886,023) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/04615

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/23419

#### K I V O N A T

A találmány tárgyát az új (A) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek sztereoiszomerjei és gyógyászatilag megfelelő sói és észterei képezik, az (A) általános képletben

R jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; az a-val és b-vel jelzett szaggatott vonalak kettőskötéseket jelölnek azzal a feltétellel - amennyiben b jelen van - az 5 $\alpha$  hidrogén, Ha hiányzik;

Z jelentése

1) oxo,

2)  $\alpha$ -helyzetben álló hidrogénatom és egy  $\beta$ -helyzetben álló szubsztituens, ahol szubsztituensként szerepelhet 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, -CH<sub>2</sub>COOH, hidroxil-, karboxil-, -COO-(1-4 szénatomos alkil)-észter-csoport; -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, ahol a

képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, továbbá  $R^1$  és  $R^2$  együttes jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5-6-tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy második heteroatomot is tartalmaz;

O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, O-(3-6 szénatomos cikloalkil)-,  $-OCOCH_3$ -csoport, halogénatom, hidroxil-(1-2 szénatomos alkil)-, halogén-(1-2 szénatomos alkil)- vagy trifluor-metil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport;

- 3)  $=CH-R'$ , ahol  $R'$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- 4) spiro: (a) általános képletű csoport, ahol  $R'$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány tárgyához tartoznak az (A) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók az androgén túltermelés által előidézett rendellenességek kezelésére.

*[Handwritten signature]*

95.10.02

3311/94

3311/94 A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

7B-SZUBSZTITUÁLT-4-AZA-5 $\alpha$ -KOLESZTÁN-ON-SZÁRMAZÉKOK, ÉS E  
VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ 5a-REDUKTÁZ HATÁSÚ GYÓGYÁSZATI  
KÉSZÍTMÉNYEK

MERCK & Co., Inc., Rahway, NJ,

US

Feltalálók:

BAKSHI, Raman K., Edison, NJ,

RASMUSSEN, Gary, H., Watchung, NJ,

TOLMAN, Richard, L., Warren, NJ,

PATEL, Gool, F., Millington, NJ,

HARRIS, Georgianna, Tinton Falls, NJ,

US

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 05. 14.

Elsőbbsége: 1992. 05. 20. (886,023) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/04615

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/23419

80564-2037 KY/kov

A találmány tárgyát új, (A) általános képletű 7 $\beta$ -szubsztituált-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-on-származékok, továbbá ezek gyógyászatilag megfelelő sói és észterei képezik, amelyek 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitoroként alkalmazhatók.

A találmány tárgyához tartoznak e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A szakirodalomból kitűnik, hogy némely nemkívánatos fiziológiai jelenségnek, mint például a faggyúmirigy-gyulladásnak, a faggyútúltermelésnek, a nőknél előforduló rendellenes szőrösségnek, a férfiaknál tipikusan fellépő kopaszodásnak, a jóindulatú prosztatátúltengésnek az oka a fokozott androgén stimulálás, ami az anyagcsere-rendszerben a tesztoszteron vagy hasonló androgén hormonok túlzott felszaporodásának következtében lép fel.

A fokozott androgén hatás eredményeként jelentkező nemkívánatos elváltozások kezelésére alkalmas kemoterápiás szerek kikísérletezése során kezdetben olyan szteroid jellegű antiandrogén szereket alkalmaztak, amelyeknek önmagukban is nemkívánatos hormonhatásuk volt. Így például az erre a célra alkalmazott esztrogének nem csak az androgének nemkívánatos hatását mérsékeltek, hanem egyidejűleg női hormonhatást is kifejtettek. Kifejlesztettek nem szteroid jellegű antiandrogén hatású vegyületeket is, így például a 4'-nitro-3'-trifluor-metil-izobutiril-anilideket is [lásd Neri és munkatársai: Endo., 91. kötet, 2. szám (1972)]. Azonban, noha ezen vegyületek mentesek hormonális hatásoktól, perifériás hatást fejtenek ki, a természetes androgénnel versenyeznek a receptor helyek megkötése vonatkozásában, ennek

következtében hajlanak arra, hogy a kezelt férfi betegek-nél, illetőleg a kezelt női beteg nem női embriójában nőies jellegzetességeket idézzenek elő.

Ismeretes, hogy némely szervben az androgén hatás fő előidézője az  $5\alpha$ -dihidrotesztoszteron, amely vegyület az adott szervben helyileg képződik a tesztoszteron- $5\alpha$ -reduktáz hatására. Az is ismeretes, hogy a tesztoszteron- $5\alpha$ -reduktáz inhibitorai csökkentik a hiperandrogén stimuláció által előidézett szimptomákat, vagy megakadályozzák ezek felléptét.

Számos 4-aza-szteroid-származék ismeretes  $5\alpha$ -reduktáz inhibitoroként. Így például megemlítjük a 2 227 876, 3 239 417, 3 264 301 és a 3 285 918 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást; az 1 465 544 számú francia szabadalmi leírást; a Doorenbos és Solomons: J. Pharm. Sci., 62, 4, 638-640. oldalon (1973) megjelent közleményt; Doorenbos és Brown: J. Pharm. Sci., 60, 8, 1234-1235. oldalon (1971) megjelent közleményt; valamint Doorenbos és Kim: J. Pharm. Sci., 63, 4, 620-622 (1974) található tanulmányt.

Ezen túlmenően megemlítjük a 4 377 584, 4 220 775, 4 859 681 és a 4 760 071 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást, továbbá a J. Med. Chem., 27, 1690-1701. oldalán (1984) található közleményt, valamint a J. Med. Chem., 29, 2998-2315 (1986) irodalmi helyen megjelent (Rasmusson és munkatársai) közleménye; a 4 845 104 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (Carlin és munkatársai), valamint a 4 732 897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (Cainelli és

munkatársai), amely irodalmi helyeken 4-aza-17 $\beta$ -szubsztituált-5 $\alpha$ -androsztán-3-on-származékokat ismertetnek, amelyek előnyösen alkalmazhatók a DHT-vel kapcsolatos felfokozott androgén hatásnak tulajdonítható rendellenes állapotok kezelésére.

Noha a szakirodalomból az tűnik ki, hogy a felfokozott androgén hatásból adódó megbetegedések egyedül az 5 $\alpha$ -reduktáznak tulajdoníthatók, ismeretesek olyan tanulmányok, amelyben egyéb 5 $\alpha$ -reduktáz izoenzim jelenlétét is kimutatják, mind patkánykísérletekben, mind humán betegeknél. Így például Bruchovsky és munkatársai [lásd J. Clin. Endocrinol. Metab. 67, 806-816. oldalak (1988)] és Hudson [lásd J. Steroid Biochem., 26, 349-353. oldalak (1987)] azt találták, hogy a humán prosztatában különféle 5 $\alpha$ -reduktáz hatása mutatható ki a stróma és hám frakciókban. Ezen túlmenően Moore és Wilson két, egymástól eltérő humán reduktázt ismertet, amelyek 5,5 vagy 7-9 pH-nál fejtik ki hatásukat [lásd a J. Biol. Chem., 251, 19, 5895-5900. oldalak (1976)].

Újabban Andersson és Russel különítették el egy olyan cDNA-t, amely patkánymáj 5 $\alpha$ -reduktázt kódolt [lásd a J. Biol. Chem., 264, 16249-55. oldalakat (1989)]. Ezen szerzőknek sikerült egy olyan mRNA-t elkülöníteni, amely patkányokban a máj és a prosztata reduktázokat kódolja. E patkánygén szekvenciát a későbbiek során arra alkalmazták, hogy egy humán prosztata cDNA-t különítsenek el, amely az "5 $\alpha$ -reduktáz 1"-nek jelölt 5 $\alpha$ -reduktázt kódolja [lásd Proc. Nat'l. Acad. Sci., 87, 3640-3644. oldalak (1990)].

Újabban egy második humán prosztata reduktázt ( $5\alpha$ -reduktáz 2) is klónoztak, amelynek tulajdonságai megegyeztek a nyers humán prosztata extraktumban található alakzattal [lásd Nature, 354, 159-161. oldalak (1991)].

Ezen túlmenően Wilson, J.O. ["Syndromes of Androgen Resistance", The Biology of Reproduction, 46. kötet, 168-173. oldalán (1992)] arra a következtetésre jut, hogy az  $5\alpha$ -reduktáz 1 enzim a hajtüszővel lehet kapcsolatban.

Így a szakirodalomban legalább két  $5\alpha$ -reduktázzal kapcsolatos gént ismertetnek és a humán kísérletekben az  $5\alpha$ -reduktáz két, egymástól eltérő izoenzimjének keletkezését mutatták ki. Mindkét alakzat jelen van a prosztata szövetekben, nagyobb mennyiségben az  $5\alpha$ -reduktáz 2 fordul elő, a másik izoenzim az  $5\alpha$ -reduktáz 1 feltételezések szerint nagyobb mennyiségben a fejbőr szövetekben található.

A felfokozott androgén működéssel kapcsolatos rendellenes állapotok kezelésénél, így például a jóindulatú prosztata hyperplasiánál (BPH) előnyös volna, ha egy olyan gyógyszer állna rendelkezésre, amelynek segítségével a prosztatában lévő mindkét enzim (az 1 és 2 egyaránt) inhibítható volna, ily módon csökkenteni lehetne a dihidrotesztoszteron (DHT) termelést. Másik lehetőségként kívánatos volna olyan gyógyszer alkalmazása, amely a fejbőrrel kapcsolatos  $5\alpha$ -reduktáz 1 enzimet szelektíve inhibíthatja és alkalmazható a bőr és fejbőr olyan betegségeinek kezelésére, mint például az akne és az alopecia. Ez a gyógyszer eredményesen alkalmazható volna a PROSCAR (finasterid) megnevezéssel forgalomba kerülő gyógyszerrel együtt, amely

nagymértékben szelektív hatást fejt ki  $5\alpha$ -reduktáz 2 prosztata enzimmel szemben és jól alkalmazható a BPH megbetegedés kombinációs kezelésére.

A találmány szerinti megoldással olyan új  $7\beta$ -szubsztituált-4-aza- $5\alpha$ -kolesztán-3-on-származékokat ismertetünk, amelyek alkalmasak arra, hogy az 1 és 2 jelzésű szteroid  $5\alpha$ -reduktáz izoenzimeket inhibítálják, különösen hatásosak az egyes  $5\alpha$ -reduktáz 1 szelektív inhibítálása tekintetében, amely a hajjas fejbőrrel áll kapcsolatban, és amely találmány szerinti vegyületek eredményesen inhibítálják mind az 1, mind a 2 izoenzimet a jóindulatú prosztatahiperplasia, akne, a nőknél előforduló rendellenes szőrösség, a férfiaknál tipikusan jelentkező kopaszodás, az androgén eredetű hajhullás, valamint a prosztatagyulladás orális, parenterális vagy helyi úton történő kezelése során, továbbá a prosztata carcinoma kezelésénél és megelőzésénél.

A találmány tárgyát képezik az új (A) általános képletű  $7\beta$ -szubsztituált-4-aza- $5\alpha$ -kolesztán-3-on-származékok, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói és észterei, ahol a képletben

R jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; az a-val és b-vel jelzett szaggatott vonalak kettőskötéseket jelölnek azzal a feltétellel - amennyiben b jelen van - az  $5\alpha$ -helyzetben hidrogénatom van és Ha hiányzik;

Z jelentése

1) oxo,

2)  $\alpha$ -helyzetben álló hidrogénatom és  $\beta$ -helyzetben álló

szubsztituens, ahol szubsztituensként szerepelhet 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, -CH<sub>2</sub>COOH, hidroxil-, allil-, karboxil-, -COO-(1-4 szénatomos alkil)-észter-csoport; -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, ahol a képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, továbbá R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5-6-tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy második heteroatomot is tartalmaz;

O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, O-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, -OCOCH<sub>3</sub>-csoport, halogénatom, hidroxil-(1-2 szénatomos alkil)-, halogén-(1-2 szénatomos alkil)- vagy trifluor-metil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport;

3) =CH-R', ahol R' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport;

4) spiro: (a) általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a találmány tárgyához tartoznak e vegyületek sztereoizomerjei és gyógyászatilag megfelelő sói és észterei is.

A találmány tárgyához tartozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás, e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint egy kezelési eljárás a prosztatában és fejbőrben lévő 5α-reduktáz inhibitalására olyan betegségek esetében, amelyek fokozott androgén aktivitás körülményei között fordulnak



ket említjük meg: metil-, etil-, propil-, allil-, karboxi-metil-, hidroxil-, metoxil-, etoxil-, ciklopropil-oxil-, ciklopentil-oxil-, acetoxil-csoport, fluor-, klór- vagy brómatom, trifluor-metil-, triklór-metil-, fluor-metil-, klór-metil-, karboxil-, N,N-dimetil-karbamát-, hidroxil-metil-, metoxil-metil-csoport és így tovább.

Z jelentésére abban az esetben, ha ennek jelentése egy  $=\text{CH-R}'$  általános képletű alkenil szubsztituens, példaként említjük meg a  $=\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH-CH}_3$ ,  $=\text{CH-CH}_2\text{CH}_3$  és hasonló csoportokat.

Arra az esetre, amikor  $\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  együttes jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt egy heterociklusos csoport, példaként említjük meg az N-morfolinil-, N-(4-metil)-piperazinil-, N-piperidinil- és hasonló csoportokat.

Abban az esetben, ha Z jelentése egy spiro szubsztituens, az (a) csoport helyében állhat egy (b), (c) vagy például (d) képletű csoport, továbbá e csoportok sztereoizomerjei és ezekhez hasonló egyéb csoportok.

A találmány szerinti vegyületek közül - amikor a 17-es és a 7-es helyzetben lévő szubsztituensek egyaránt  $\beta$  konfigurációjúak - említjük meg a következőket:

7-etil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,

7-etil-4-metil-4-aza-kolesztán-3-on,

7-etil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,

7-etil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,

7-karboxi-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,

7-karboxi-metil-4-aza-kolesztán-3-on,

7-propil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,

- 7-propil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-propil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,
- 7-propil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,
- 7-metil-4-aza-kolesztán-3-on,
- 4,7-dimetil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,
- 4,7-dimetil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 4,7-dimetil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3,7-dion,
- 7-acetoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3,7-dion,
- 7-hidroxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-metoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-hidroxi-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-bróm-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-klór-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-fluor-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-karboxi-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-trifluor-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,
- 4-metil-4-aza-koleszta-3,7-dion,
- 7,7-dimetoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-metoxi-4-metil-4-aza-koleszta-5-én-3-on,
- 7-metoxi-4-metil-4-aza-koleszta-6-én-3-on,
- 7-ciklopropil-oxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-ciklopropil-oxi-4-metil-4-aza-koleszta-5,7-dién-3-on,
- 7-propilidén-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-(2-etil)-spiro-etilén-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,
- 7-metil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,
- 7-etil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,

- 7-propil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,
- 7-n-butil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,
- 7-terc-butil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,
- 7-n-pentil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,
- 7-n-hexil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav.

### 7 $\beta$ -alkil-származékok előállítása

A találmány szerinti vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Azon (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket, amelyekben Z jelentése egy 7 $\beta$ -alkilcsoport, mint például metil-, etil-, izopropil- vagy allilcsoport, az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Mint ahogy az az 1. reakcióvázlatból kitűnik, a kiindulási anyagként alkalmazott (I) általános képletű 3-acetoxi-koleszt-5-ént (e vegyület előállítását az 1. példa mutatja be) a megfelelő (II) általános képletű 5-én-7-on-származékká oxidáljuk hidrogén-terc-butil-peroxid és króm-hexakarbonil alkalmazásával; aholis a műveletet oldószerben, így például acetonitrilben végezzük, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az Alk-kal jelölt 1-4 szénatomos alkilcsoportot, mint például metilcsoportot, a vegyületbe Grignard reakció segítségével vihetjük be, e művelethez alkil-magnézium-kloridot használunk oldószeres közegben, mint például vízmentes tetrahidrofuranban, a műveletet 0-23 °C közötti hőmérsékleten végezve; ily módon (III) általános képletű 7-alkil-7-hidroxi-adduktumot kapunk.

A kapott vegyületet ezt követően oxidáljuk, az oxidációhoz használhatunk alumínium-izopropoxidot és ciklohexanont (Oppenauer-féle oxidációs körülmények között); a műveletet visszafolyató hűtő alatt végzett forralás közben, oldószerként toluolt alkalmazva végezzük; így (IV) általános képletű 7-alkil-4,6-dién-3-ont kapunk. A kapott vegyületet fémmel és ammóniával redukáljuk, erre a célra használhatunk lítiumot, folyékony ammóniát, oldószerként szerepelhet tetrahidrofurán vagy toluol, a reakciót  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten végezzük; a reakciót dibrom-etán és ammónium-klorid hozzáadásával leállítjuk, ily módon szelektív módon (V) általános képletű 7 $\beta$ -alkil-5-én-3-ont kapunk.

A következő reakciólépésben a  $\delta$ -5-helyzetben lévő kettőskötést izomerizáljuk 4-én-né, ezen átalakításhoz DBU-t (1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént használunk); oldószerként tetrahidrofuránt (THF) és a művelethez visszafolyató hűtőt alkalmazva (VI) általános képletű 7 $\beta$ -alkil-4-én-3-ont kapunk.

A következő lépésben az A gyűrűt felszakítjuk, e lépéshez használhatunk például kálium-permanganátot vagy nátrium-perjodátot terc-butil-alkoholos közegben,  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten végezzük, ily módon a megfelelő (VII) általános képletű savszármazékhoz jutunk. A kapott savszármazékot a megfelelő amin vegyülettel, így például metil-amin-hidrogén-kloriddal és nátrium-acetáttal etilén-glikolos közegben  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten kezelve (VIII) általános képletű 4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-ont kapunk. E vegyületet szelektív módon redukáljuk, erre a célra például használhatunk

PtO<sub>2</sub> katalizátort hidrogénatmoszférában; ily módon az 5-helyzetben lévő kettőskötést eltávolítva (IX) általános képletű 5 $\alpha$ -hidrogén-származékot kapunk.

Hasonlóképpen a (VII) általános képletű savszármazékot ammónium-acetáttal ecetsavas közegben kezelve a megfelelő N-H származékhoz jutunk [(X) általános képletű vegyület], melyet hasonló módon PtO<sub>2</sub>-vel a katalitikus hidrogénezés körülményei között kezelve a megfelelő (XI) általános képletű 5 $\alpha$ -4N-H vegyülethez jutunk.

Hasonlóképpen a savszármazékban az A gyűrű zárásához hidroxil-amint vagy hidrazint alkalmazva a megfelelő  $\delta$ -5-4N-X származékhoz jutunk, amelyben X jelentése hidroxil- vagy NH<sub>2</sub>-csoport lehet. A 4N-vegyület anionját (amely aniont az NH prekursorból NaH-val végzett kezeléssel állíthatjuk elő) metil-szulfenil-kloriddal reagáltatva a megfelelő 4N-X származékhoz jutunk, ahol X jelentése -SCH<sub>3</sub>. Ennek értelmében R jelentése hidroxil, NH<sub>2</sub>- vagy SCH<sub>3</sub> csoport is lehet.

#### 7 $\beta$ -etil-kolesztán-származékok előállítása

A kolesztán-származékba a 7-etil szubsztituens bevitelét az A és B reakcióvázlat szemlélteti, ahol az 1. általános reakcióvázlatban ismertetett módszerekhez hasonlóan járunk el.

A kiinduláshoz alkalmazott CA jelzésű koleszteril-acetátot a kereskedelemből szerezhethetjük be (Aldrich). Ezen kiindulási anyagot króm-hexakarbonil/hidrogén-terc-butil-peroxid/acetonitril-eleggyel fentiek szerint oxidálva [a műveletet JCS Perkin Trans., Pearson, A.J. 267. oldal,

(1985)] (1) képletű 3-acetoxi-koleszt-5-én-7-ont kapunk. E vegyületet egy alkil-Grignard-reagenssel, így például etil-magnézium-kloriddal kezelve (2) képletű adduktumhoz jutunk. E vegyületet az Oppenauer-reakciókörülményei között oxidálva (3) képletű dienont nyerünk, majd e vegyületet valamely fém/ammónia elegy alkalmazásával redukálva (4) képletű 7 $\beta$ -etil-5-én-3-onhoz jutunk. E vegyületet DBU segítségével izomerizálva (5) képletű 4-én-3-ont kapunk, amit oxidálva az A gyűrűt felszakítjuk, amikor is (6) képletű savszármazékhoz jutunk. A kapott vegyületet aminokkal, így például metil-aminnal kezelve, az A gyűrűt bezárjuk, amikor is (7) képletű 4-metil-4-aza vegyületet kapunk. E vegyületet ezt követően katalitikus hidrogénezésnek alávetve (8) képletű 7-etil-5 $\alpha$ -4-metil-4-aza-kolesztán-3-ont kapunk.

Hasonlóképpen a (6) képletű savszármazékokat ammónium-acetát/ecetsavval kezelve a megfelelő (9) képletű 4-NH származékhoz jutunk, amely vegyületet katalitikus hidrogénezés segítségével (10) képletű 7 $\beta$ -etil-5 $\alpha$ -4-aza-kolesztán-3-onná alakítunk.

A fentiekben ismertetett módszer szerint eljárva, de Grignard-reagensként fenil-magnézium-kloridot alkalmazva állíthatjuk elő a megfelelő (50) és (51) képletű vegyületeket.

#### **7-karboxi-metil-kolesztán-származékok előállítása**

A 7-es helyzetben lévő karboxilcsoportot a megfelelő 7-allil-csoportból alakítjuk ki. A C reakcióvázlat szerint az (1) képletű 7-oxo-koleszteril-acetátot allil-Grignard-reagenssel reagáltatjuk, amikor is a (11) képletű adduktumot

kapjuk, e vegyületet az Oppenauer-művelet körülményei között (12) képletű dienonná oxidáljuk. A fémmel és ammóniával végzett redukció eredményeként (13) képletű 5-én-származékhoz jutunk, amit DBU-val kezelve a kettőskötés izomerizációja után (14) képletű vegyületté alakítunk. Ezt követően e vegyületet oxidálva (15) képletű 7-karboxi-metil-származékká alakítjuk. A kapott vegyületet valamely aminnal, így például ammóniával kezelve 4-aza-származékhoz jutunk, a kapott (16) képletű vegyületet redukálva (17) képletű kolesztánt nyerünk. Ammónia helyett metil-amint alkalmazva a megfelelő (16) vagy (17) képletű 4-metil-származékot kapjuk.

#### **7-propil-kolesztán-származékok előállítása**

A 7-propil-származékokat a (14) képletű 7-allil-4-én-3-on-származékból kiindulva állíthatjuk elő (D reakcióvázlat), e vegyületet hidrogénezéssel redukáljuk, a művelethez Wilkinson-féle katalizátort használunk, így (18) képletű propil-származékot kapunk, amit oxidálva (19) képletű savszármazékhoz jutunk; a kapott vegyületet valamely aminnal, így például metil-aminnal kondenzálva a (20) képletű 4-metil analóg származékot nyerjük, e vegyületet redukálva (21) képletű kolesztánt kapunk. Az ammóniával végzett analóg kezelést az E reakcióvázlat mutatja be, amikor is a (22) képletű szubsztituálatlan 4-aza-származékot és a (23) képletű kolesztánt kapjuk.

#### **7β-metil-kolesztán-származékok előállítása**

A 7β-metil-kolesztán sorozatot az A és B reakcióvázlatban etil-származék előállításánál bemutatott eljárás

szerint állíthatjuk elő (F-G reakcióvázlat).

Metil-Grignard-reagenst alkalmazva állítjuk elő a (24) képletű adduktumot, ezt Oppenauer-féle oxidációs körülmények között kezelve (25) képletű vegyületet állítunk elő, a kapott vegyületet fém/ammónia segítségével redukálva (26) képletű származékhoz jutunk, a kettőskötés izomerizációja után (27) képletű vegyületet kapunk, e vegyület oxidációja révén (28) képletű savszármazékhoz jutunk, ezt ammóniumsóval kezelve (29) képletű származékot kapunk, ennek redukálása révén (30) képletű vegyület keletkezik. Metil-aminnal kezelve a vegyületet a megfelelő (31) képletű 4-metil-4-aza-származékot kapjuk, ennek redukciójával (32) képletű terméket nyerünk.

#### **7 $\beta$ -metil-kolesztán-származékok előállítása**

A 7 $\beta$ -acetoxi-származékokat a (33) képletű vegyületből kiindulva állíthatjuk elő. E vegyületet oxidációval (34) képletű 5-én-7-on-ná alakítjuk, az oxidációhoz az (1) képletű vegyületnél ismertetett króm-hexakarbonil módszert vagy pedig a példákban ismertetett piridin-dikromát/terc-butyl-hidroperoxid eljárást alkalmazzuk. Ezt követően a (34) képletű vegyületet valamely nemesfémmeel, így például platinával, ruténiummal, katalitikus redukciónak vetjük alá, a művelet eredményeként a (35) képletű redukált 7-oxo-származékhoz, valamint a (36) képletű 7 $\beta$ -hidroxiszármazékhoz jutunk. A (36) képletű vegyületet ecetsav anhidriddel acilezve (37) képletű 7 $\beta$ -acetoxi-származékot kapunk (H-J reakcióvázlat).

A kolesztán-származékok 7 $\beta$ -étereit a 7 $\beta$ -ol-származé-

kokból kiindulva (7 $\beta$ -hidroxi-vegyület) állíthatjuk elő. A J reakcióvázlatban feltüntetett művelet szerint a (36) képletű 4-N-metil-7 $\beta$ -ol-származékot például metil-jodiddal vagy nátrium-hidriddel, például dimetil-formamidos közegben reagáltatva a megfelelő (37) képletű metil-éter-származékot kapjuk. Az egyéb 1-4 szénatomos éter-származékokat hasonló módon állíthatjuk elő.

A 3-6 szénatomos cikloalkil-éter-származékokat az irodalomban ismertetett módszerek szerint állíthatjuk elő [Steroids, 16. kötet, 639-647. oldal, Gardi, R. és munkatársai (1972)]. Így például a (36) képletű vegyületet 1,1-dimetoxi-ciklohexánnal reagáltatva (38) képletű enol-éter-származékot kapunk, amit redukálva a megfelelő telített származékká alakíthatjuk át, a redukciót palládiummal katalizált hidrogénezés útján végezzük.

A 7-halogén-alkil-származékokat a K reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Kiindulási anyagként a (45) képletű 7 $\beta$ -karboxi-származékot alkalmazzuk, e vegyületet a Hunsdiecker-féle reakciókörülmények között kezeljük, amikor például egy fémhiganysóval brómozást végzünk, így (40) képletű 7-bróm-származékhoz jutunk. A klór- és jód-származékokat lényegében hasonló művelettel állíthatjuk elő.

A halogén-etil-származékokat a (17) képletű 7-karboxi-metil-vegyületből kiindulva állíthatjuk elő, e vegyületet valamely redukálószerrel, így például bór-származékkal, reagáltatva (41) képletű primer alkoholt kapunk. E vegyületet trifenil-foszfinnal és szén-tetrabromiddal reagál-

tatva (42) képletű bróm-etil-származékhoz jutunk.

A halogén-metil-származékokat a (17) képletű karboxi-metil-vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő. E vegyületet ólom-tetraacetáttal kezeljük oxidatív dekarboxilezés/halogénezés körülményei között, amely művelethez valamely klorid-, bromid- vagy jodidsót használunk; ily módon az analóg (43) képletű 7-klór-metil-származékot kapjuk. A (17) képletű karboxi-metil-származékot valamely fluorezőszerrel ( $\text{XeF}_2$ ) reagáltatva (44) képletű 7-fluor-metil-vegyülethez jutunk (L reakcióvázlat).

A 7-trifluor-metil-származékot a (45) képletű 7-karboxi-származékból kiindulva állíthatjuk elő szokásos Dast-féle halogénezés segítségével, e művelethez  $\text{SF}_4$  reagenst használva, így (46) képletű 7-trifluor-metil-származékot kapunk (M reakcióvázlat).

Az N reakcióvázlat szemlélteti a 7-metilén-származékok előállítását. Kiindulási anyagként a (35) képletű 7-oxo-származékot használjuk, e vegyületet a Wittig-reakció körülményei között például  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -val reagáltatjuk, így (47) képletű 7-(etil)-metilén-származékhoz jutunk.

Ezt követően a (47) képletű vegyületet a ciklopropilgyűrűt kialakító reagenssel,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ -vel és cinkkel kezeljük, így (48) képletű etil-ciklopropil-spiro-származékhoz jutunk, a kapott termék sztereoizomerek elegyét képezi.

Az O reakcióvázlat szemlélteti az 1-én-7-szubsztituált analógok előállítását. Így például a (30) képletű vegyületet DDQ, BSTFA (bisz-trimetil-szilil-trifluor-acetamid) és trifluor-metil-szulfonsav toluolos elegyében szo-

bahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd az elegyhez metil-aceto-acetátot adunk és 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk; ezután a reakcióelegyet preparatív vékonyrétegekromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez szilikagélt és kloroform/aceton 3 : 1 arányú elegyét alkalmazzuk; így (49) képletű vegyülethez jutunk.

A találmány szerinti vegyületeket eredményesen alkalmazhatjuk a felfokozott androgén termelés következtében fellépő androgén eredetű kopaszodás, acne vulgaris, szeborrhea, valamint a nőknél előforduló rendellenes szőröség, a jóindulatú prosztatata hyperplasia, a prosztatagyulladás kezelésére, valamint a prosztatata carcinoma kezelésére és/vagy megelőzésére, amikor is a találmány szerinti vegyületeket a kezelt betegeknek orális, parenterális vagy helyi úton adjuk.

A találmány tárgyához tartoznak a fenti betegségek kezelésre alkalmas, helyi, orális vagy parenterális úton adható gyógyászati készítmények.

A találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményeket alkalmazhatjuk például a jóindulatú prosztatata hypertrophia, prosztatagyulladás, valamint prosztatata carcinoma, továbbá egyéb, a fokozott androgén termelés körülményei között fellépő elváltozások kezelésére; a gyógyászati készítményeket terápiás dózisegységek formájában adhatjuk a szokásos vivőanyagokkal kisserelve; az orális kezeléshez készíthetünk tablettákat, kapszulákat, oldatokat vagy szuszpenziókat, valamint injekciókat, a napi dózis értéke széles határok között változhat,

Így felnőtt humán betegeknek naponta 0,5-1,000 mg közötti dózist adhatunk. Előnyösen 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0 vagy 50,0 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat adunk a kezelendő páciens szimptomáinak enyhítésére. A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyisége mintegy 0,002 mg és mintegy 50 mg/testtömeg kg között van. A napi dózis értéke célszerűen mintegy 0,01 mg és 7 mg/testtömeg kg. Ezen dózisértékek jóval a vegyületek toxikus dózisa alatt vannak. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó kapszulákat oly módon állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet laktózzal és magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, keményítővel, talkummal vagy egyéb vivőanyaggal elegyítjük, majd az elegyet zselatin kapszulába visszük. A tablettákat oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot hagyományos tablettá segédanyagokkal elegyítjük, ezek közül említjük meg a kalcium-foszfátot, laktózt, kukoricakeményítőt vagy magnézium-sztearátot. A folyékony formájú megfelelően ízesített szuszpenziókhoz és diszperziókhoz szintetikus vagy természetes gumikat, így például tragakantot, akáciát, metil-cellulózt és egyéb, hasonló anyagot használunk. Az eredményesen alkalmazható egyéb diszpergálószeretek közül említjük meg a glicerint és a hasonló vegyületeket. Parenterális alkalmazásra steril szuszpenziót vagy oldatot használhatunk. Abban az esetben, ha intravénás beadás látszik szükségesnek, erre a célra szokásos konzerválószeret tartalmazó izotóniás készítményeket állíthatunk elő.

Az androgén alopecia, acne vulgaris, seborrhea, a nőknél előforduló rendellenes szőrösség kezelésére a talál-

mány szerinti hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményeket helyi kezelésben adjuk, e készítmények gyógyszerilag megfelelő, a helyi kezelésre alkalmas segéd- és vivőanyagokat tartalmaznak, de szükség lehet a parenterális vagy orális kezelésre is. A helyi alkalmazásra szánt gyógyászati készítményeket előállíthatjuk krémek, kenőcsök, gélek vagy aeroszol készítmények formájában, amelyeket a bőrre viszünk fel. Ezen helyi alkalmazásra szánt gyógyászati készítmények általában mintegy 0,1-15 %, előnyösen mintegy 5 % hatóanyagot tartalmaznak, a készítményekben a vivőanyag mennyisége mintegy 95 %.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül. A példákban említett Rf-értékek megállapítását szokásos vékonyrétegkromatográfiás módszerrel végezzük, a művelethez szilikagéllal bevont lemezeket használunk. Az eluáláshoz alkalmazott oldószer-rendszert az Rf-értéke mellett zárójelben feltüntetjük.

A tömegspektrum-értékeket FAB-értékeként tüntetjük fel, vagyis gyorsított atom bombázással nyert adatokat adunk meg (M+1) molekulaioncsúcsok formájában, ami a móltömeg + 1 atom tömeg egységet jelöl. A tömegspektrum elektronbehatás (EI) értékeit molekuláris ioncsúcsokban adjuk meg zárójelben feltüntetve, vagy (M) vagy (M+2) érték formájában, ami a móltömeget (MW) vagy a móltömeg (MW) + 2 atomegységet jelöl.

A mágneses magrezonancia adatokat 400 MHz-nél mértük CDCl<sub>3</sub>-as közegben, a példák végén minden egyes vegyület

adott protonértékeit tüntetjük fel. A J kapcsolási konstans értékét Hertz-ben (Hz) adjuk meg.

**1. példa**

**7-Oxo-koleszterin-3-acetát előállítás - (1) képletű vegyület**

A koleszteril-acetát (CA) a szakirodalomból jól ismert, e vegyületet oxidációval ismert (1) képletű 7-oxo-származékká alakíthatjuk át a szakirodalomból ismert módszerekkel [JCS Perkins, Pearson, supra].

**2. példa**

**7-Etil-7-hidroxi-koleszterin előállítása - (2) képletű vegyület**

5,0 g (11,32 mmól) 1. példa szerint előállított (1) képletű vegyületet vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, majd 0 °C hőmérsékleten az oldathoz 56,6 ml etil-magnézium-bromidot (1 mól/l) csepegtetünk mintegy 5-10 perc leforgása alatt. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-kloridhoz öntjük. A THF oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, betöményítjük, így sárgásfehér habszerű terméket kapunk. A termék R<sub>f</sub>-értéke 0,2 (30 % EtOAc/hexán). A proton NMR-vizsgálat eredménye igazolja a (2) képletű cím szerinti vegyület várt szerkezetét; a kapott vegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

**3. példa**

**7-Etil-koleszt-4,6-dién-3-on előállítása - (3) képletű vegyület**

5,13 g (11,9 mmól) fentiek szerint előállított (2) képletű Grignard-terméket 50 ml toluol és ciklohexanon elegyében feloldunk, majd vákuumban mintegy 40 ml oldószert ledesztillálunk. A maradékhoz 7,2 g alumínium-izopropoxidot adunk, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az elegyet lehűtjük, etil-acetáttal hígítjuk, nátrium-kálium-tartarát-oldattal, sóoldattal mossuk, ezután a szerves fázist vákuumban betöményítjük, majd a maradékot vízgőzzel desztilláljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilika-géllal töltött oszlopot és eluálószerként 5 % EtOAc/hexán elegyet használunk, így a cím szerinti (3) képletű vegyületet kapjuk.  $R_f = 0,58$  (20 % EtOAc/hexán). Tömegspektrum: 412 ( $M=1$ ), FAB, számított érték: 411,9.

#### 4. példa

#### 7B-Etil-koleszt-5-én-3-on előállítása - (4) képletű vegyület

3,1 g 3. példa szerint előállított (3) képletű vegyületet 46 ml ammónia, 10 ml THF és 10 ml toluol elegyében feloldunk, az oldathoz kis adagokban 449 mg fémállapotú lítiumot adunk. A kék színű oldatot 2 órán át  $-78$  °C hőmérsékleten keverjük, majd 2 ml tetrahidrofuránban feloldott 1,2-dibróm-etánt adunk hozzá. Az oldatot ezután 10 percig  $-78$  °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldathoz 2,1 g ammónium-kloridot adunk és az elegyet további 10 percig keverjük. Az ammónia felesleget nitrogénárammal végzett elpáro-

logtatás segítségével eltávolítjuk. A reakcióelegyet sóoldattal meghígítjuk, és etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük, így a (4) képletű vegyületet kapjuk nyers, barna színű viszkózus folyadék formájában, amit az 5. példában használunk fel.  $R_f = 0,70$  (20 % EtOAc/hexán). Tömegspektrum: 412 (EI); számított mólsúlyérték: 412,70.

#### 5. példa

##### 7 $\beta$ -Etil-koleszt-4-én-3-on előállítása - (5) képletű vegyület

3,1 g 4. példa szerint előállított (4) képletű vegyületet 30 ml tetrahidrofuránban feloldunk, az oldathoz 1,1 ml DBU-t (1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én) adunk keverés és nitrogéngáz bevezetése közben. Az elegyet 1,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük és ammónium-klorid-oldattal meghígítjük. A tetrahidrofurán oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyers, viszkózus olajat kapunk. Az így kapott (5) képletű cím szerinti vegyületet kromatográfiás úton tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként 10 % EtOAc/hexán elegyet használunk. Tömegspektrum: 412 (EI), számított móltömeg: 412,70.  $R_f = 0,6$  (20 % EtOAc/hexán).

#### 6. példa

##### 7-Etil-17 $\beta$ -(6-metil-2-heptil)-5-oxo-A-nor-3,5-szekoandrosztán-3-sav előállítása - (6) képletű vegyület

1,0 g (5) képletű vegyületet 18 ml terc-butil-alko-

holban feloldunk, az oldathoz 80 °C hőmérsékleten 300 mg nátrium-karbonátnak 1,8 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük, majd mintegy 15-20 perc alatt a reakcióelegyhez 2,74 g nátrium-perjodát és 20,3 g kálium-permanganát 15 ml vízzel készült elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet ezt követően 80 °C hőmérsékleten 2 órán át tartjuk, ezután lehűtjük, szűrjük, a maradékot vízzel mossuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, etil-acetáttal extrahálunk, a szerves fázist vizes NaHSO<sub>3</sub>-mal, sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük; így (6) képletű vegyületet kapunk. A proton NMR-vizsgálat eredménye a várt szerkezetet igazolja. Gyorsított atom bombázással kapott eredmények: m/z 434 (M+2) molekulaion; számított móltömeg: 432,69.

### 7. példa

#### 7-Etil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállítása -

##### (7) képletű vegyület

500 mg (6) képletű vegyületet 10 ml etilén-glikolban feloldunk, az oldathoz 1,3 g nátrium-acetátot és 1,0 g metil-amin-hidrogén-kloridot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át 180 °C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet lehűtjük, vízzel meghígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk, majd betöményítjük; így nyers (7) képletű, cím szerinti vegyületet kapunk. A proton NMR-vizsgálat eredménye a várt szerkezetet igazolja. R<sub>f</sub> = 0,70 (20 % EtOAc/hexán). Tömegspektrum m/z ion (FAB): 429 (M+2). Számított móltömeg érték: 427,72.

Elemanalízis a C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>NO összegképletre:

számított: C % = 81,44, H % = 11,55, N % = 3,27;

talált: C % = 82,19, H % = 10,92, N % = 3,11.

**8. példa**

**7-Etil-4-metil-4-aza-kolesztán-3-on előállítása - (8) képletű vegyület**

180 mg 7. példa szerint előállított (7) képletű vegyületet 5 ml ecetsavban feloldunk, az oldathoz 54 mg platina-dioxidot adunk, majd a reakcióelegyet vákuummal kezeljük, ezután hidrogénnel átöblítjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át rázatjuk és hidrogéngázt vezetünk be. Ezután az elegyet leszűrjük, a szilárd anyagot etil-acetáttal átmosuk, az etil-acetátos fázisokat egyesítjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, sóoldattal mossuk, szárítjuk, betöményítjük, így a cím szerinti (8) képletű vegyületet kapjuk. Tömegspektrum vizsgálat: FAB m/z: 431 (M+2), számított érték: 429,74.

Elemanalízis a  $C_{29}H_{51}NO$  összegképletre:

számított: C % = 81,06, H % = 11,96, N % = 3,26;

talált: C % = 81,42, H % = 12,24, N % = 3,16.

**9. példa**

**7-Etil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállítása - (9) képletű vegyület**

0,5 g (6) képletű savszármazékot és 0,5 g ammónium-acetátot 3,5 ml ecetsavhoz adunk, majd az elegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük, a kapott maradékot szilika-

géllel töltött oszlopon eluáljuk, eluálószerként 10 % EtOAc/hexán elegyet használunk; így tiszta (9) képletű cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 147-149 °C, tömegspektrum: 414 (M+1). Számított móltömeg érték: 413,69. Rf = 0,45 (30 % EtOAc/hexán).

Elemanalízis a  $C_{28}H_{49}NO$  összegképletre:

számított: C % = 81,30, H % = 11,45, N % = 3,39;

talált: C % = 81,30, H % = 12,87, N % = 3,45.

#### 10. példa

#### 7 $\beta$ -Etil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on előállítás - (10) képletű vegyület

A 8. példában leírt módszer szerint eljárva végezzük el a (9) képletű vegyület katalitikus hidrogénezését; így (10) képletű vegyületet kapunk. Szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiát végzünk, eluálószerként 50 % EtOAc/hexánt használunk; így tiszta állapotú, cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 169-170 °C, móltömeg: 415,17.

Elemanalízis a  $C_{28}H_{49}NO$  összegképletre:

számított: C % = 80,90, H % = 11,88, N % = 3,37;

talált: C % = 81,02, H % = 12,57, N % = 3,47.

Tömegspektrum: 416 (M+1)

Rf = 0,30 (30 % EtOAc/hexán).

#### 11. példa

#### 7-Allil-3,7-dihidroxi-koleszt-5-én előállítás - (11) képletű vegyület

A 2. példában ismertetett általános Grignard-eljárás szerint a kiindulási anyagként alkalmazott (1) képletű vegyületet vízmentes tetrahidrofurános közegben allil-magné-

zium-bromiddal reagáltatva állíthatjuk elő a cím szerinti (11) képletű vegyületet. A proton NMR-vizsgálat eredménye a várt szerkezetet megerősíti.

Tömegspektrum: 441 (M+1). Számított móltömeg: 440,71.  $R_f = 0,25$  (30 % EtOAc/hexán).

### 12. példa

#### 7-Allil-koleszt-4,6-dién-3-on előállítása - (12) képletű vegyület

A 3. példában leírtak szerint eljárva a kiindulási anyagként alkalmazott (11) képletű vegyületet az Oppenauer-oxidáció körülményei között (12) képletű cím szerinti vegyületté oxidáljuk. A proton NMR-vizsgálat eredménye a várt szerkezetet megerősíti.

(FAB) tömegspektrum: 423 (M+1). Számított móltömeg: 422,35.  $R_f = 0,78$  (30 % EtOAc/hexán).

### 13. példa

#### 7-Allil-koleszt-5-én-3-on előállítása - (13) képletű vegyület

A 4. példában leírtak szerint eljárva a kiindulási anyagként alkalmazott (12) képletű vegyületet fém/ammónia alkalmazásával redukáljuk, így a cím szerinti (13) képletű vegyülethez jutunk.  $R_f = 0,5$  (5 % EtOAc/hexán).

### 14. példa

#### 7-Allil-koleszt-4-én-3-on előállítása - (14) képletű vegyület

Az 5. példában ismertetettek szerint eljárva és DBU segítségével katalizált izomerizációt végezve a (13) képletű vegyületet a cím szerinti (14) képletű vegyületté ala-

kítjuk.

Tömegspektrum: 425 (M+1); FAB, számított móltömeg: 424,37.

Rf = 0,45 (5 % EtOAc/hexán).

**15. példa**

**7-Propil-koleszt-4-én-3-on előállítása - (18) képletű vegyület**

1,0 g (14) képletű 7-allil-enont, 5 ml EtOAc-t és 50 mg trifenil-foszfin-ródium-kloridot (Wilkonson-féle katalizátor) elegyítünk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában 2 órán át keverjük. A kapott reakcióterméket 25 ml térfogatú szilikagélen átszűrjük, a szűrletet szárazra bepároljuk, így kellő tisztaságú cím szerinti (18) képletű vegyületet kapunk; a várt szerkezetet a proton NMR-vizsgálat eredménye igazolja.

Tömegspektrum: 427 (M+1); számított móltömeg: 426,39.

Rf = 0,15 (5 % EtOAc/hexán).

**16. példa**

**7-Propil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav előállítása - (19) képletű vegyület**

A 6. példában ismertetett módszer szerint a (18) képletű vegyület (7-propil-származék) A gyűrűjét oxidatív úton felszakítjuk, ily módon a cím szerinti (19) képletű savszármazékot kapjuk. A feltételezett szerkezetet a proton NMR-vizsgálat igazolja.

Tömegspektrum: 447 (M+1) (FAB); számított móltömeg: 446,38.

Rf = 0,1 (20 % EtOAc/hexán).

**17. példa**

**7-Propil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállítása -**

**(20) képletű vegyület**

A 7. példában ismertetett általános módszer szerint eljárva a (19) képletű vegyületet metil-amin-hidrogén-kloriddal és nátrium-acetáttal kezeljük etilén-glikolos közegben, így a cím szerinti (20) képletű folyékony terméket kapjuk. A feltételezett szerkezetet a proton NMR-vizsgálat eredménye igazolja. Tömegspektrum: 442 (M+1) (FAB), számított móltömeg: 441,74.

Elemanalízis a 441,74 móltömegű termékre számítva (0,2 H<sub>2</sub>O):  
számított: C % = 80,91, H % = 11,63, N % = 3,15;  
talált: C % = 81,00, H % = 12,06, N % = 2,93.  
R<sub>f</sub> = 0,3 (20 % EtOAc/hexán).

**18. példa**

**7-Propil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on előállításá -**

**(21) képletű vegyület**

A 8. példában ismertetett általános módszer szerint járunk el, a kiindulási anyagként alkalmazott (20) képletű vegyületet HOAc-ben katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá, ily módon a cím szerinti (21) képletű folyékony vegyületet kapjuk. A feltételezett szerkezetet a proton NMR-vizsgálat eredménye igazolja. Tömegspektrum: 444 (M+1) (FAB).

Elemanalízis a 443,41 móltömegű termékre számítva:  
számított: C % = 81,19, H % = 12,05, N % = 3,16;  
talált: C % = 80,78, H % = 12,06, N % = 3,22.  
R<sub>f</sub> = 0,17 (20 % EtOAc/hexán).

**19. példa**

**7-Propil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállításá - (22) képletű vegyület**

A 9. példában leírt módszer szerint járunk el, a kiindulási anyagként alkalmazott (19) képletű vegyületet ammónium-acetáttal kezeljük ecetsavas közegben, így a cím szerinti (22) képletű vegyületet kapjuk. A kapott terméket EtOAc/Et<sub>2</sub>O-ból átkristályosítva fehér színű, kristályos terméket kapunk; op.: 91-94 °C.

Elemanalízis a 427,39 móltömegű termékre számítva (0,25 H<sub>2</sub>O):

számított: C % = 80,59, H % = 11,54, N % = 3,24;

talált: C % = 80,59, H % = 11,69, N % = 3,36.

Tömegspektrum: 428 (M+1).

#### 20. példa

##### 7-Propil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on előállítás - (23) képletű vegyület

A 8. példában ismertetett módszer szerint járunk el, a kiindulási anyagként alkalmazott (22) képletű vegyületet katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá, így a cím szerinti (23) képletű vegyületet kapjuk. Op.: 65-68 °C.

Elemanalízis (0,25 H<sub>2</sub>O hidrát):

számított: C % = 80,21, H % = 11,95, N % = 3,23;

talált: C % = 80,20, H % = 12,14, N % = 3,07.

Proton NMR

Tömegspektrum: 430 (M+1). Számított móltömeg: 429,40.

R<sub>f</sub> = 0,12 (20 % EtOAc/hexán).

#### 21. példa

##### 7-Metil-7-hidroxi-koleszterin előállítás - (24) képletű vegyület

Az 1. példában ismertetett Grignard-reakció szerint eljárva a kiindulási anyagként alkalmazott (1) képletű ko-

leszteril-acetát-7-ont metil-magnézium-bromiddal reagáltattunk a szokásos Grignard-reakció körülményei között, így a cím szerinti (24) képletű vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. A feltételezett szerkezetet az NMR-vizsgálat eredményei igazolják, a tömegspektrum vizsgálattal a számított móltömeget igazoljuk.

**22. példa**

**7-Metil-koleszt-4,6-dién-3-on előállítás - (25) képletű vegyület**

A 2. példában ismertetett általános módszer szerint eljárva a fentiek szerint előállított (24) képletű Grignard terméket az Oppenauer-oxidáció körülményei között kezeljük, így a cím szerinti (25) képletű 7 $\beta$ -metil-koleszt-4,6-dién-3-ont kapjuk.

**23. példa**

**7 $\beta$ -Metil-koleszt-5-én-3-on előállítás - (26) képletű vegyület**

A 4. példában ismertetett fém/ammónia redukciós módszer szerint járunk el, hasonló módon a kiindulási anyagként alkalmazott (25) képletű vegyületet lítiummal kezeljük ammónia/THF/toluol-os közegben, így a cím szerinti (26) képletű vegyületet kapjuk.

**24. példa**

**7 $\beta$ -Metil-koleszt-4-én-3-on előállítás - (27) képletű vegyület**

Az 5. példában ismertetett módszer szerint járunk el, a kiindulási anyagként alkalmazott (26) képletű vegyületet DBU segítségével tetrahidrofurános közegben izomeri-

záljuk az ott ismertettek szerint, ily módon a cím szerinti (27) képletű vegyületet kapjuk.

**25. példa**

**7-Metil-17 $\beta$ -(2,6-dimetil-hexil)-5-oxo-A-nor-3,5-szekoandrosztán-3-sav előállítása - (28) képletű vegyület**

A 6. példában leírtak szerint járunk el, a kiindulási vegyületként alkalmazott (27) képletű vegyületben az A gyűrűt oxidatív úton felszakítjuk, majd azonos kezeléssel a cím szerinti (28) képletű savszármazékhoz jutunk. A feltételezett szerkezetet a proton NMR-vizsgálat igazolja.

**26. példa**

**7-Metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállítása - (29) képletű vegyület**

A 9. példában leírtak szerint járunk el, ennek megfelelően a kiindulási anyagként alkalmazott (28) képletű vegyületet ammónium-kloriddal kezeljük ecetsavas közegben, így a cím szerinti (29) képletű vegyületet kapjuk.

Tömegspektrum m/z ion (FB): 400,2 (M+1) (M+2); számított érték: 399.

**27. példa**

**7-Metil-4-aza-kolesztán-3-on előállítása - (30) képletű vegyület**

A 8. példában ismertetett általános módszer szerint eljárva a (29) képletű vegyületet ecetsavas közegben katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá, így a cím szerinti (30) képletű vegyületet kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z ion: 401; számított érték: 401.

**28. példa**

**7-Metil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on előállítása - (31)**  
**képletű vegyület**

A kiindulási vegyületként alkalmazott (28) képletű savterméket a 7. példában leírtak szerint kezeljük, így tiszta cím szerinti (31) képletű vegyületet kapunk.

Tömegspektrum 414 (M+1) FAB, számított érték: 413.

**29. példa**

**7 $\beta$ -Metil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on előállítása - (32)**  
**képletű vegyület**

A 8. példában ismertetett általános módszer szerint eljárva a kiindulási anyagként alkalmazott (31) képletű vegyületet katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá, így a cím szerinti (32) képletű vegyületet kapjuk. Szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiát végzünk, eluálószerként 30 % EtOAc/hexán elegyet használunk; így tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

Tömegspektrum (EI): 415, számított érték: 415.

**30. példa**

**4-Metil-4-aza-koleszt-5-én-3,7-dion előállítása - (34) képletű vegyület**

Kiindulási anyagként (33) képletű 4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-ont alkalmazva és ezt oxidálva a cím szerinti (34) képletű vegyülethez jutunk [lásd a 3 264 301 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (Doorenbos), valamint J. Org. Chem., 26, 4548. oldalát (1961)]. A (33) képletű vegyületet 70 °C hőmérsékletre melegítjük és piridin-dikromát/terc-butyl-hidrogén-peroxiddal kezeljük benzolos közegben mintegy 3-4 órán át, így (34) képletű ve-

gyületet kapunk.

**31. példa**

**7 $\beta$ -Acetoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on előállítása -**

**(37) képletű vegyület**

A (34) képletű vegyületet a 8. példában ismertetett általános módszerek szerint hidrogénezve (35) képletű 7-H analógot és (36) képletű 7 $\beta$ -olt kapunk. A (36) képletű vegyületet ecetsavanhidriddel acilezzük piridin, 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében metilén-kloridos közegben 23 °C hőmérsékleten 24 órán át; így a (37) képletű cím szerinti vegyületet kapjuk.

**32. példa**

**7 $\beta$ -Metil-4-aza-5 $\alpha$ -koleszt-1-én-3-on előállítása - (49) képletű vegyület**

280 mg (0,698 mmól) (30) képletű vegyületnek 4 ml toluollal készült oldatához 178,8 mg DDQ-t, 0,7186 mg BSTFA-t és 8,163 mg triflinsavat adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegyhez 8,1 mg metil-acetoacetátot adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, vizes nátrium-karbonát-oldattal, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük; így olajos terméket kapunk. A nyers terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfia segítségével szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként CHCl<sub>3</sub>/aceton 3 : 1 arányú elegyét alkalmazzuk; így tiszta (49) képletű vegyületet kapunk; a várt szerkezetet a

proton NMR-vizsgálat eredményei igazolják.

Az alább következő táblázatban tüntetjük fel minden egyes vegyületre vonatkozóan a proton NMR-értékeket. A táblázatban feltüntetett rövidítések jelentése: s = szingulett, d = dublett, m = multiplett, J = kapcsolási konstans. Az abszorpció értékeket  $\delta$  egységekben adjuk meg a C-18, C-19 és C-21 gyűrűs metil-protonokra, valamint a molekulában lévő egyes egyéb protonokra vonatkozóan.

A 4-azo-szteroidok számozását a (B) általános képletben szemléltetjük.

TÁBLÁZAT

<u>Vegyület száma</u>	<u>18-CH<sub>3</sub></u>	<u>19-CH<sub>3</sub></u>	<u>21-CH<sub>3</sub></u>	<u>Egyéb</u>
2	ε 0.660 0.662	ε 1.030 1.060	d 0.940 J=7	6H ε 6.120 (a második izomerre vonatkozó adatok)
3	ε 0.755	ε 1.061	d 0.915 J=7	4H and 6H ε 5.61, 5.97
4	ε 0.720	ε 1.110	d 0.930 J=7	4 CH <sub>2</sub> m 2.83 - 3.28
5	ε 0.730	ε 1.12	d 0.930 J=7	4H ε 5.74
6	ε 0.66	ε 0.963	d 0.894 J=7	
7	ε 0.692	ε 0.977	d 0.908 J=7	N-CH <sub>3</sub> ε 3.153
8	ε 0.690	ε 0.830	d 0.900 J=7	N-CH <sub>3</sub> ε 2.93
9	ε 0.653	ε 0.991	d 0.903 J=7	6H d 4.91 J=4
10	ε 0.675	ε 0.808	d 0.893 J=7	5H, m, 2.97 - 3.13
11	ε 0.66	ε 0.90	d 0.915 J=7	allil H m(5.8- 5.94)
12	ε 0.78	ε 1.07	d 0.96 J=7	allil I m(5.73- 5.85)
13	ε 0.70	ε 1.08	d 0.90 J=7	6H, ε (5.23)
14	ε 0.73	ε 1.13	d 0.93 J=7	4H ε 5.72
18	ε 0.71	ε 1.13	d 0.93 J=7	4H ε 5.71

Vegyület száma	18-CH <sub>3</sub>	19-CH <sub>3</sub>	21-CH <sub>3</sub>	Egyéb
19	ε 0.65	ε 0.963	d 0.91 J=7	
20	ε 0.691	ε 0.974	d 0.902 J=7	(6H) - d, 4.92 (J=4) (N-CH <sub>3</sub> ) ε 3.16
21	ε 0.665	ε 0.795	d 0.883 J=7	(N-CH <sub>3</sub> ) ε 2.92 5H m (2.96-3.00)
22	ε 0.680	ε 1.01	d 0.890 J=7	(6H) d 4.86 J=4
23	ε 0.680	ε 0.808	d 0.884 J=7	5H m (3.0-3.1)
24	ε, 0.68, 0.69	ε, 0.94, 1.04	d 0.91 J=7	6H, ε, 5.19, 5.21
25	ε, 0.76	ε, 1.07	d 0.92 J=7	4H, 6H 5.59, 5.92
27	ε, 0.70	ε, 1.15	d 0.92 J=7	7-CH <sub>3</sub> , d, 1.04, J=6.5 4H, s, 5.71
28	ε, 0.69	ε, 1.12	d 0.92 J=7	7-CH <sub>3</sub> , d, 0.96, J=6.5
29	ε, 0.69	ε, 1.04	d 0.91 J=7	7-CH <sub>3</sub> , d, 0.97, J=6.5 6H, d, 4.59, J=3.0
30	ε, 0.67	ε, 0.835	d 0.91 J=7	7-CH <sub>3</sub> , d, 1.00, J=6.5 5H, dd, J=3.3, 12.63
31	ε, 0.69	ε, 1.00	d 0.95 J=7	7-CH <sub>3</sub> , d, 1.05, J=6.5 6H, d, J=3.0
32	ε, 0.68	ε, 0.825	d 0.91, J=7H	7-CH <sub>3</sub> , d, 1.05, J=6.5 4-CH <sub>3</sub> , ε, 3.92

<u>Vegyület száma</u>	<u>18-CH<sub>3</sub></u>	<u>19-CH<sub>3</sub></u>	<u>21-CH<sub>3</sub></u>	<u>Egyéb</u>
33	ε, 0.69	ε, 1.23	d 0.91 J=7	C6 - ε, 5.42 N-CH <sub>3</sub> , ε, 3.14 Tömegspektrum (EI)=413
49	ε, 0.69	ε, 0.90	d 0.915 J=7	C-7CH <sub>3</sub> , 1.02, d, J=6, C-2, 1H, 5.79, dd J=2.5 J=9.1
50	ε, 0.62	ε, 1.01	d 0.86 J=7	C-5, 1H, 3.08, dd J= 3.87 J=12.9 C-7Ph, 5H, m, 7.1-7.3
51	ε, 0.63	ε, 1.02	d 0.8 J=7	C-5, 1-H, 3.2, dd J= 5.88 J=10.5 C-7Ph, 5H, m, 7.08-7.3

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Az (A) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek sztereoizomerjei és gyógyászatiilag megfelelő sói és észterei, ahol a képletben

R jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; az a-val és b-vel jelzett szaggatott vonalak kettőskötéseket jelölnek azzal a feltétellel - amennyiben b jelen van - az  $5\alpha$ -helyzetben hidrogénatom van és Ha hiányzik;

Z jelentése

1) oxo,

2)  $\alpha$ -helyzetben álló hidrogénatom és egy  $\beta$ -helyzetben álló szubsztituens, ahol szubsztituensként szerepelhet 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ , hidroxil-, karboxil-,  $-\text{COO}$ -(1-4 szénatomos alkil)-észter-csoport;  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ , ahol a képletben  $\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, továbbá  $\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  együttes jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5-6-tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy második heteroatomot is tartalmaz;

O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, O-(3-6 szénatomos cikloalkil)-,  $-\text{OCOCH}_3$ -csoport, halogénatom, hidroxil-(1-2 szénatomos alkil)-, halogén-(1-2 szénatomos alkil)- vagy trifluor-metil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport;

3) =CH-R', ahol R' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport;

4) spiro: (a) általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (A) képlet alá tartozó (C) általános képletű vegyületek, ahol az (A) általános képletben az a-val jelölt kettőskötés nincs jelen.

3. Az 1. igénypont szerinti (A) képlet alá tartozó (D) általános képletű vegyületek, ahol az (A) általános képletben az a-val jelzett kettőskötés hiányzik.

4. Az 1. igénypont szerinti (A) képlet alá tartozó (E) általános képletű vegyületek, amelynek képletében R jelentése metilcsoport és az (A) általános képletben az a-val jelzett kettőskötés hiányzik.

5. Az 1. igénypont szerinti (A) képlet alá tartozó (F) általános képletű vegyületek, ahol az (A) általános képletben az a-val jelzett kettőskötés jelen van.

6. Az 1. igénypont szerinti (A) képlet alá tartozó vegyületek, amelyek képletében Z jelentése  $\alpha$ -helyzetben álló hidrogénatom és egy  $\beta$ -helyzetben álló 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, nevezetesen:  
 7-etil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 7-etil-4-metil-4-aza-kolesztán-3-on,  
 7-etil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 7-etil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-karboxi-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,

7-karboxi-metil-4-aza-kolesztán-3-on,  
 7-propil-4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 7-propil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-propil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 7-propil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 7-metil-4-aza-kolesztán-3-on,  
 4,7-dimetil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 4,7-dimetil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 4,7-dimetil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3,7-dion,  
 7-acetoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 4-metil-4-aza-koleszt-5-én-3,7-dion,  
 7-hidroxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-metoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-hidroxi-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-bróm-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-klór-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-fluor-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-karboxi-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-trifluor-metil-4-aza-koleszt-5-én-3-on,  
 4-metil-4-aza-koleszta-3,7-dion,  
 7,7-dimetoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-metoxi-4-metil-4-aza-koleszta-5-én-3-on,  
 7-metoxi-4-metil-4-aza-koleszta-6-én-3-on,  
 7 $\beta$ -metoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7 $\alpha$ -metoxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7 $\alpha$ -ciklopropil-oxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7 $\beta$ -ciklopropil-oxi-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,

7-ciklopropil-oxi-4-metil-4-aza-koleszta-5,7-dién-3-on,  
 7-(etil)-exometilén-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-(2-etil)-ciklopropil-4-metil-4-aza-5 $\alpha$ -kolesztán-3-on,  
 7-metil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-etil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-propil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-n-butil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-terc-butil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-n-pentil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav,  
 7-n-hexil-5-oxo-A-nor-3,5-szeko-kolesztánsav.

8. Gyógyászati készítmények, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy ezek hatásos mennyiségben valamely 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyületet vagy e vegyület sztereoizomerjét vagy gyógyászatilag megfelelő sóját vagy észterét, ezenkívül gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmaznak, ahol a képletben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos.

9. Kezelési eljárás jóindulatú prosztatata hyperplasia, akne, a nőknél előforduló nagyfokú szőrösödés, a férfiaknál tipikusan megjelenő kopaszodás, androgén eredetű hajhullás, prosztatagyulladás kezelésére és/vagy prosztatata carcinoma megelőzésére humán betegeknél, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a kezelt betegeknek terápiásan hatásos mennyiségben valamely 1. igénypont szerinti vegyületet adunk.

10. A 9. igénypont szerinti kezelési eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a kezeléshez 5 $\alpha$ -reduktáz

1 inhibitálására valamely 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyületet adunk.

11. A 9. igénypont szerinti kezelési eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a kezeléshez 5 $\alpha$ -reduktáz 2 inhibitálására valamely 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyületet adunk.

12. A 9. igénypont szerinti kezelési eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a kezeléshez 5 $\alpha$ -reduktáz 1-t, valamint 5 $\alpha$ -reduktáz 2-t egyaránt inhibitáló 1. igénypont szerinti (A) általános képletű vegyületet adunk.

A meghatalmazott:

  
**DANUBIA**  
**Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

*Li*

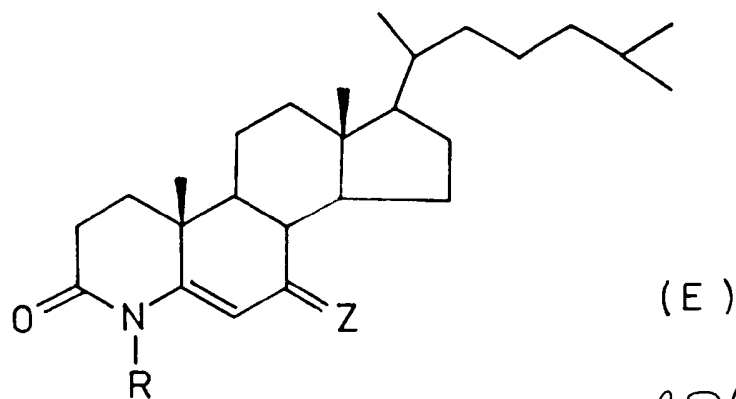
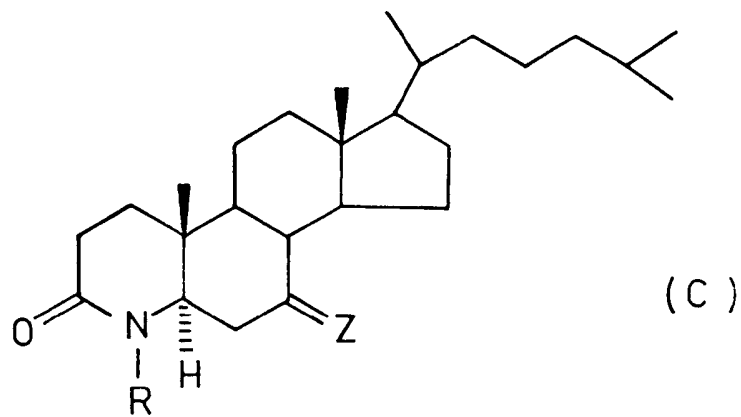
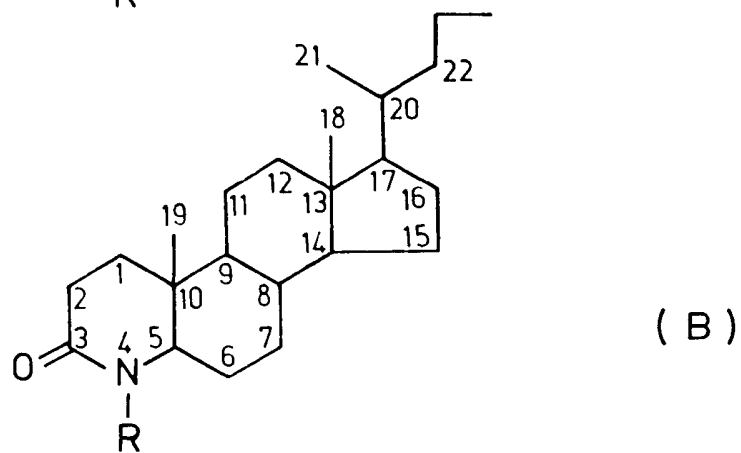
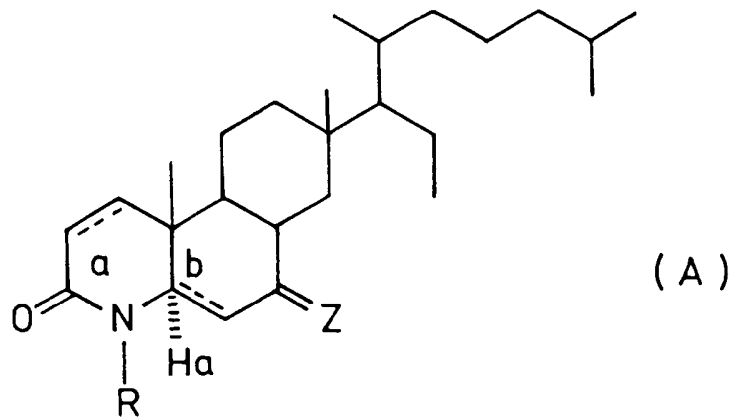
*34 rajzi*

8311/94

0471

71484

34/1



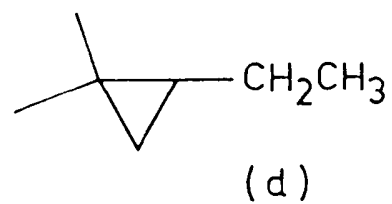
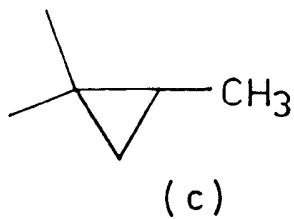
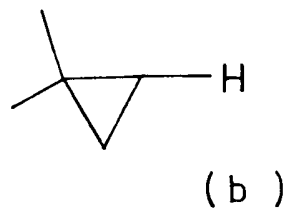
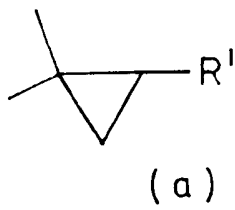
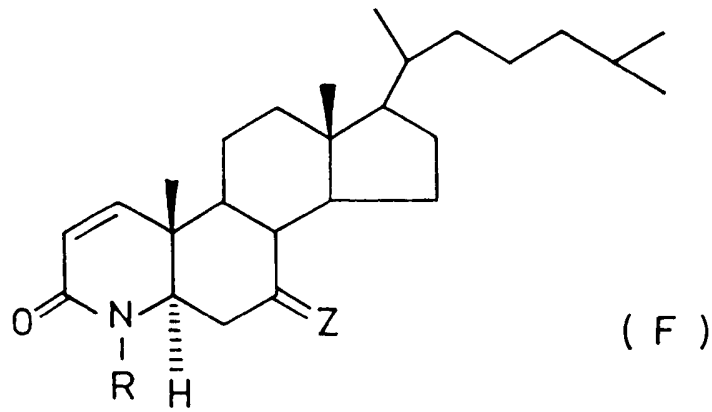
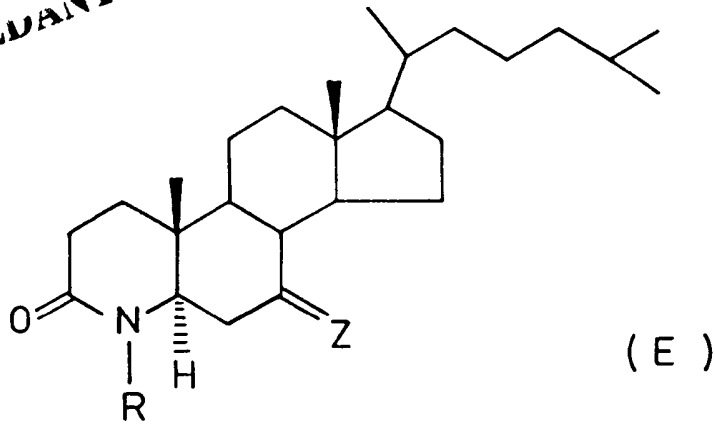
3311/94

3412

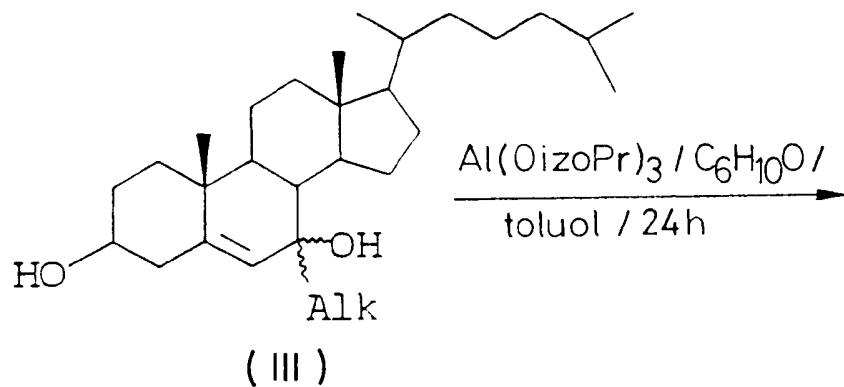
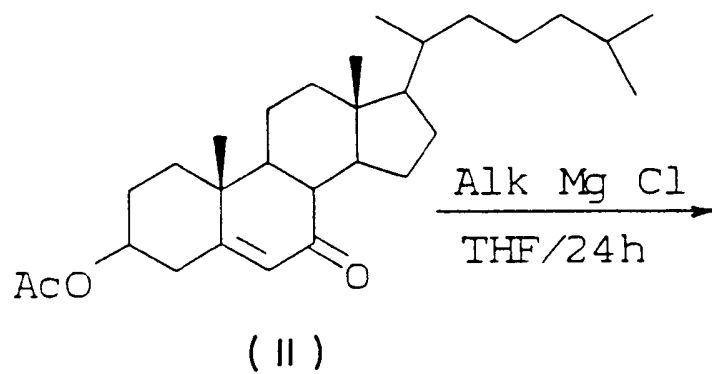
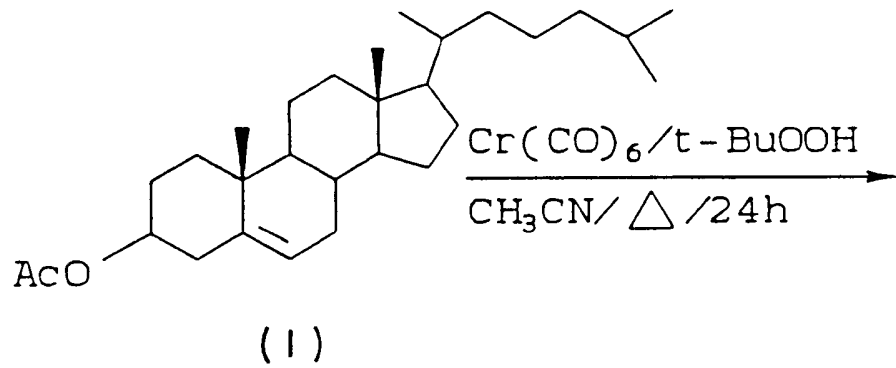
3311/94

3412

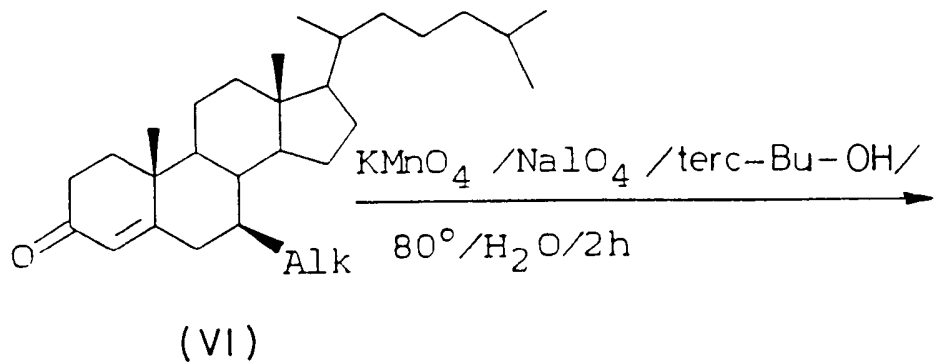
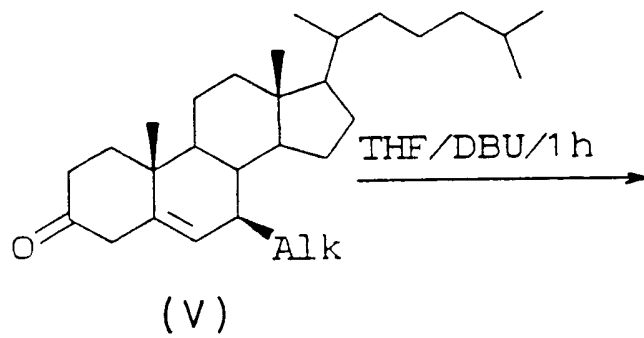
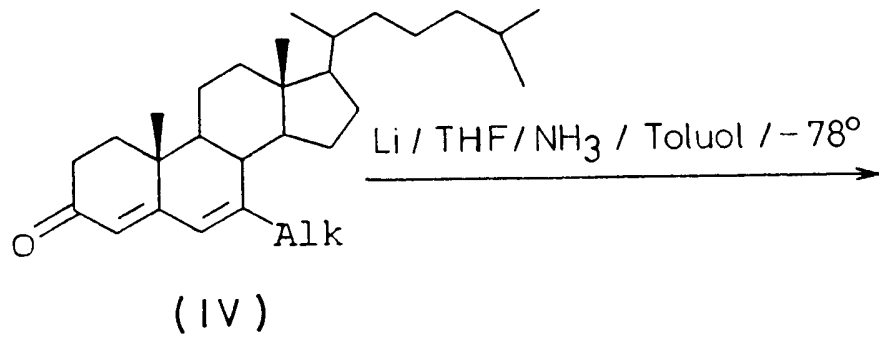
FÖZTÉKÉNYI  
FELDANI



**1. reakcióvázlat**

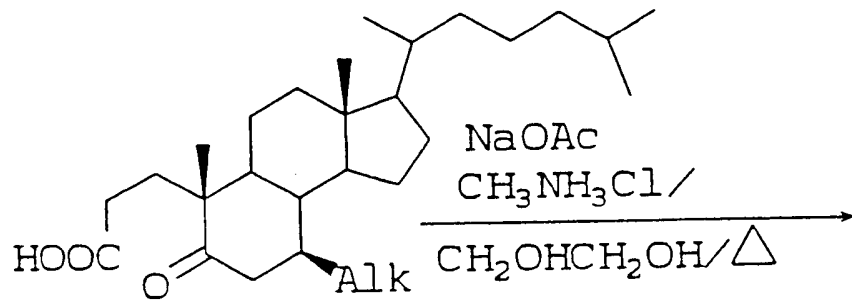


1. reakcióvázlat folytatása

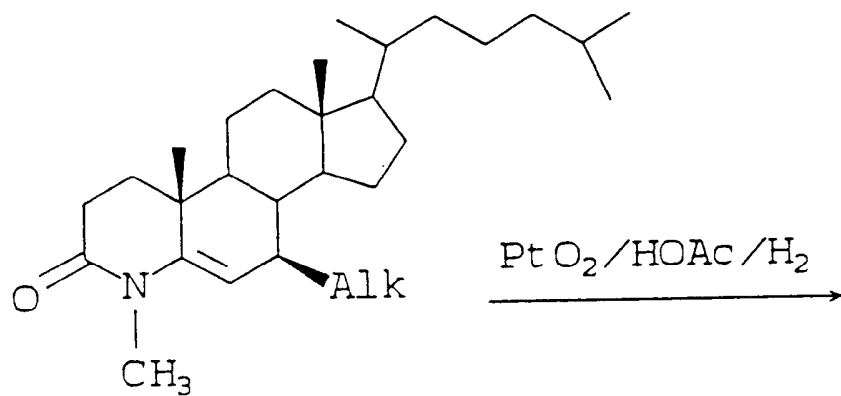


FÖZZÉTÁR  
 FELDAR

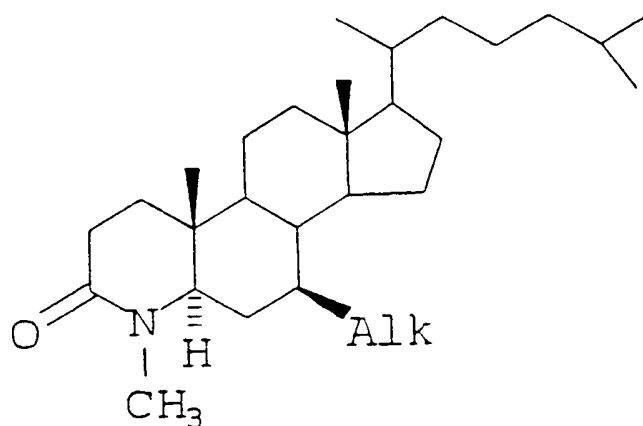
1. reakcióvázlat folytatása



(VII)



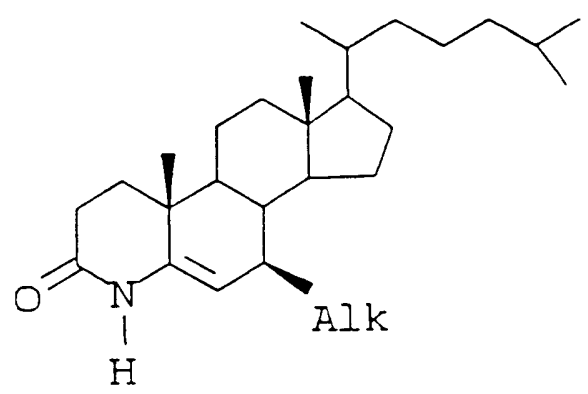
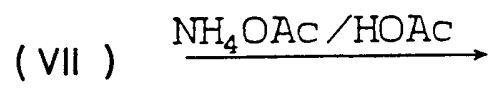
(VIII)



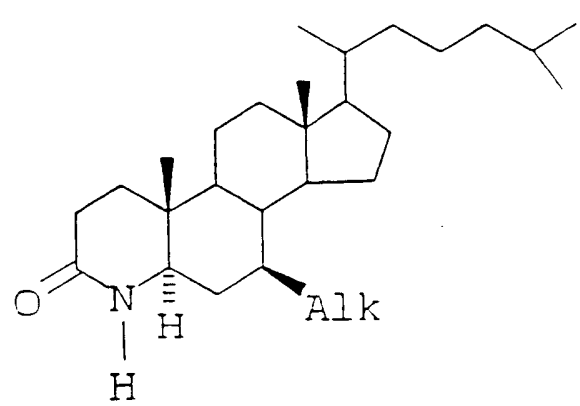
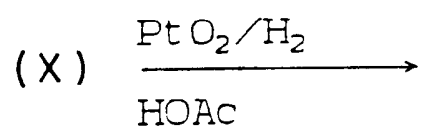
(IX)

YÖZMÉNY  
FELVÉTEL

### 1. reakcióvázlat folytatása



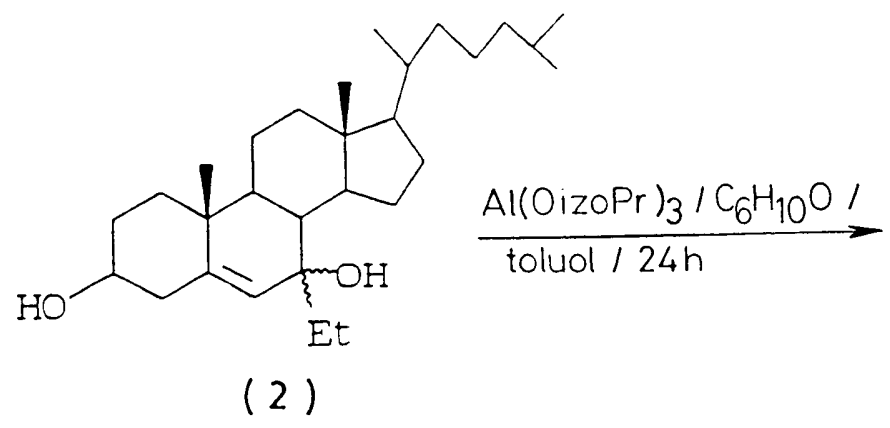
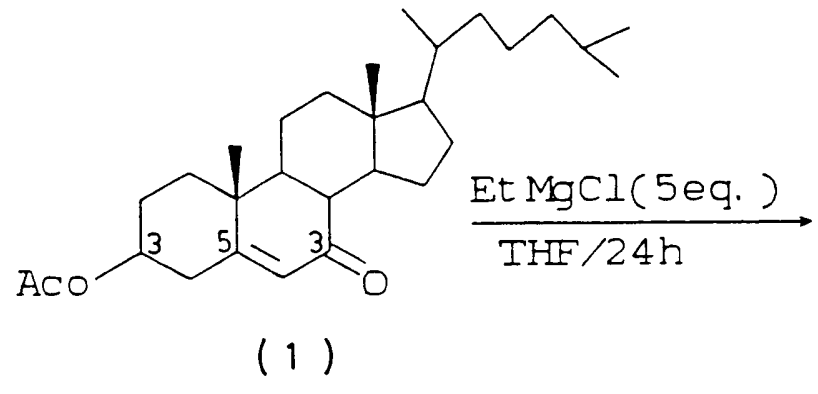
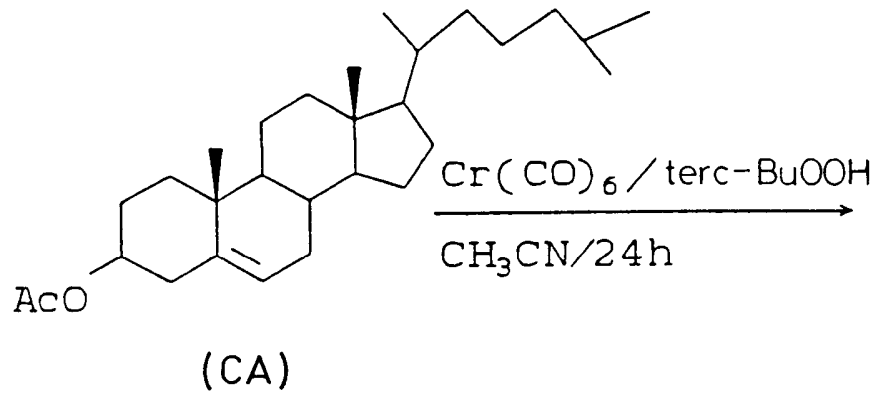
(X)



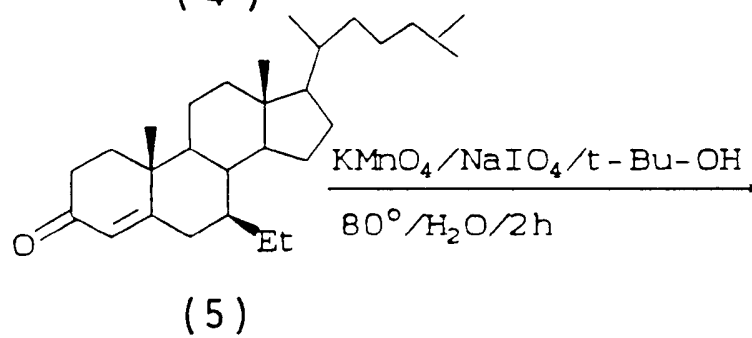
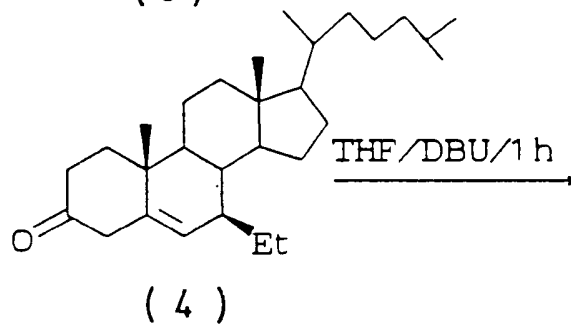
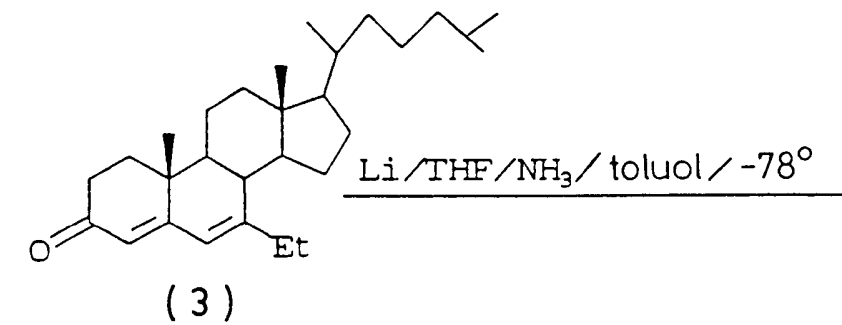
(XI)

FÖZPÓRTELMI  
FELDARAB

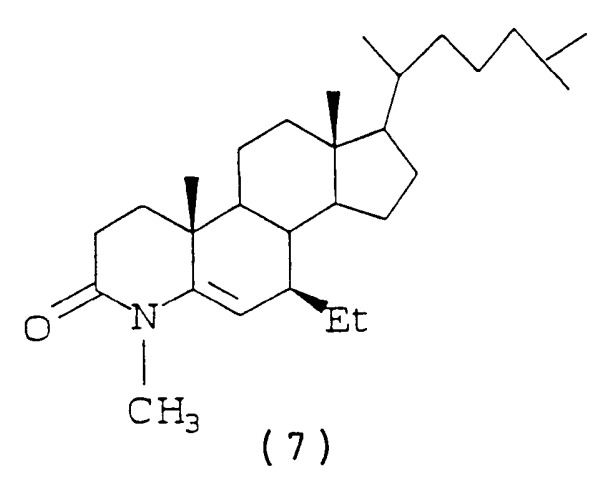
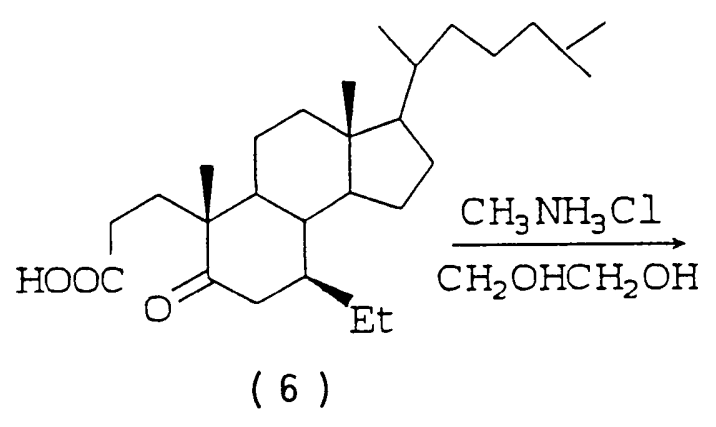
A) reakcióvázlat



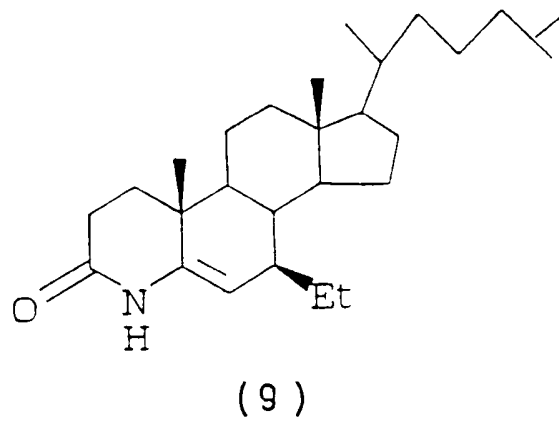
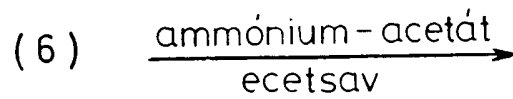
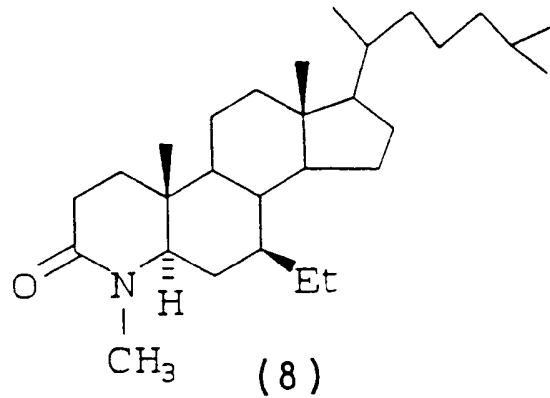
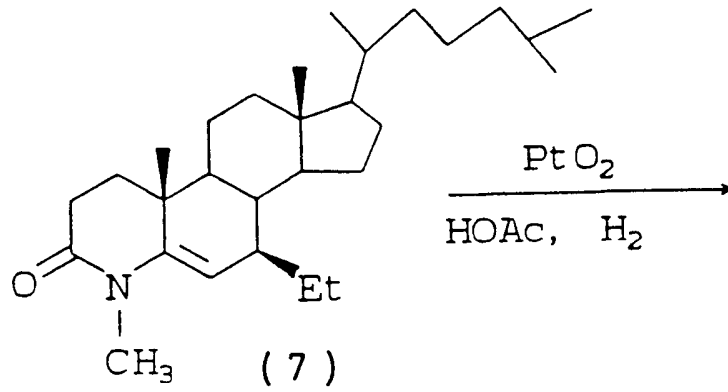
A) reakcióvázlat folytatása



A) reakcióvázlat folytatása

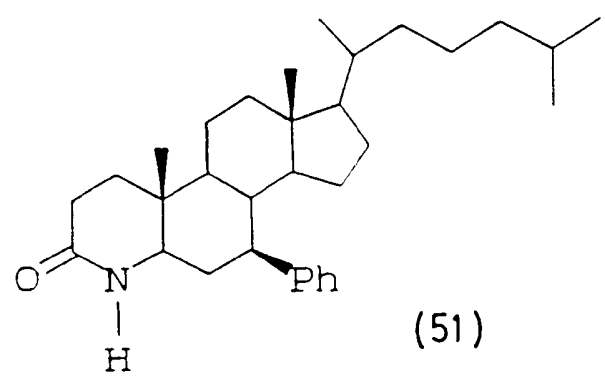
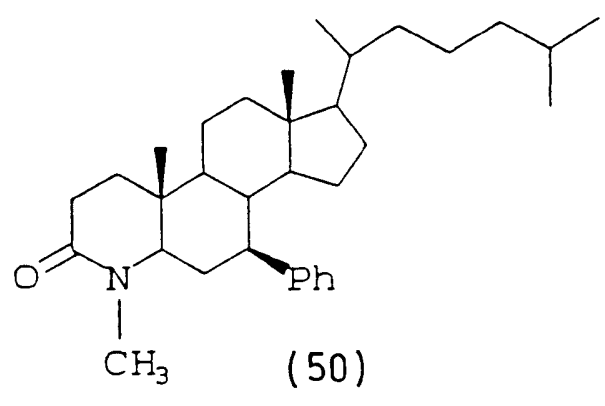
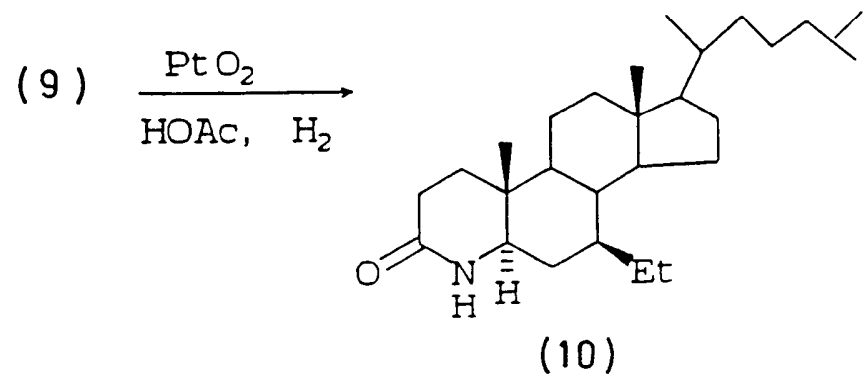


B) reakcióvázlat



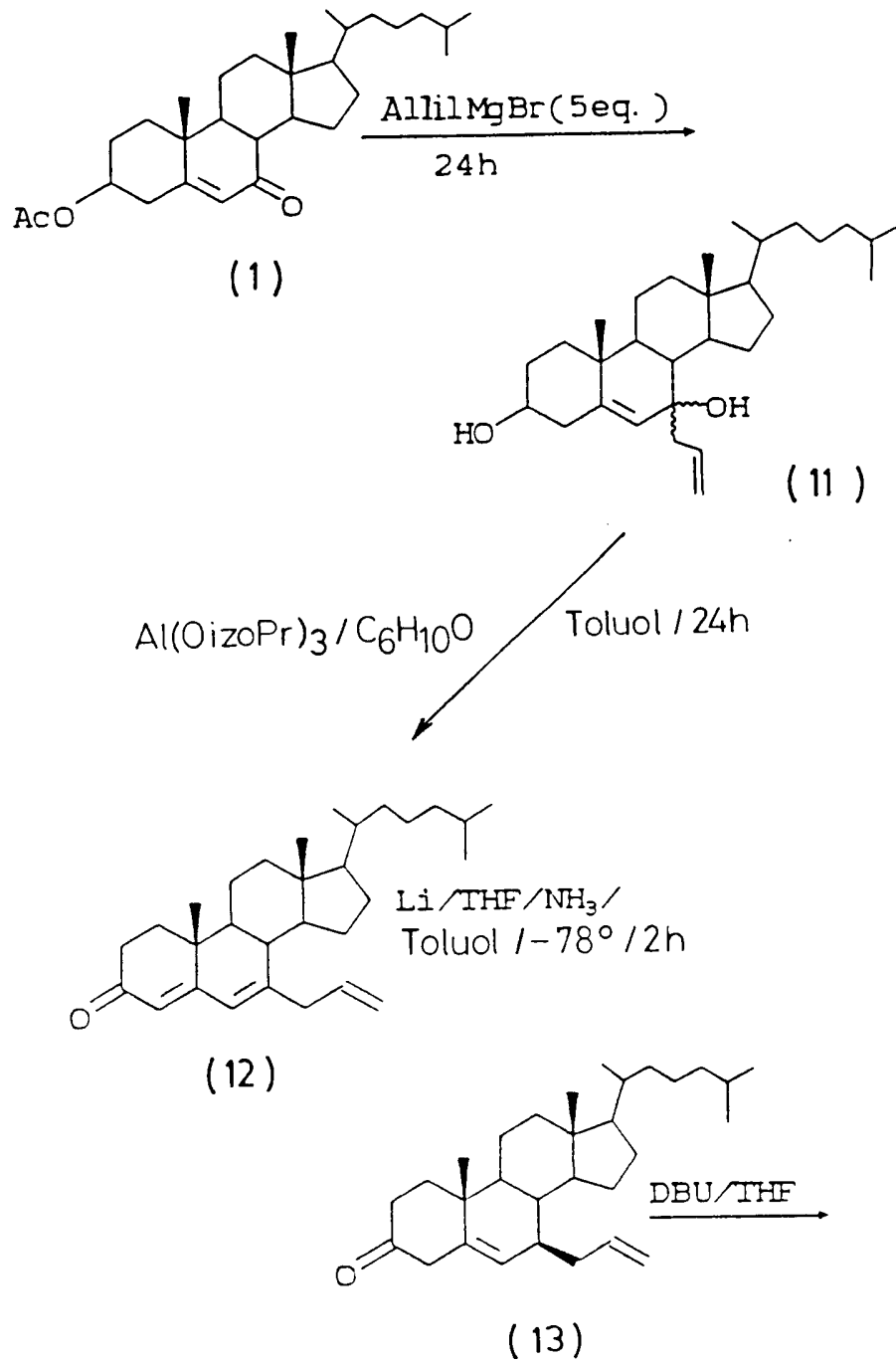
**FŐZETÉRTÉK I  
FELDANI**

**B) reakcióvázlat folytatása**



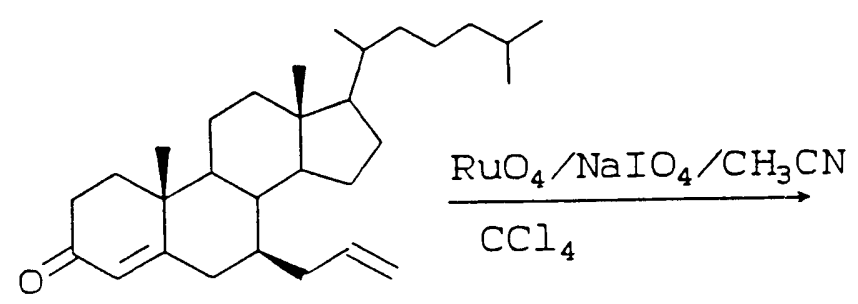
**FÖZZETÉSI FELADAT**

**C) reakcióvázlat**

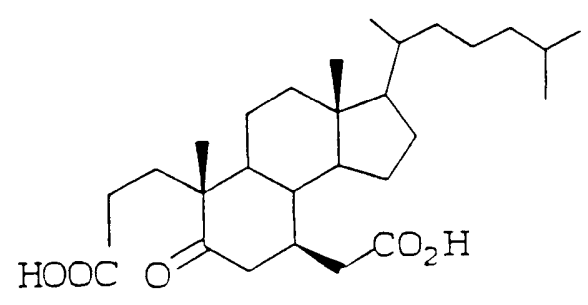


**FÖZTÉRTÉSI  
FELDARAB**

**C) reakcióvázlat folytatása**

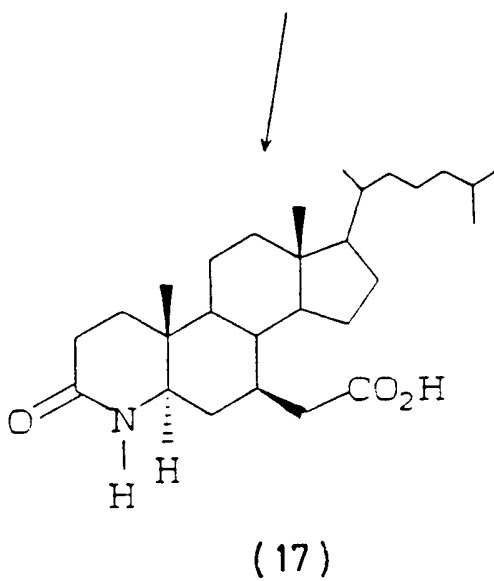
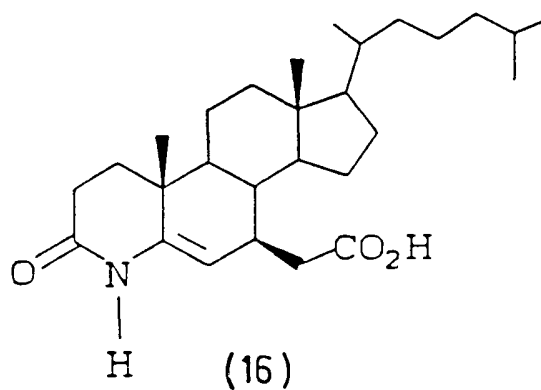
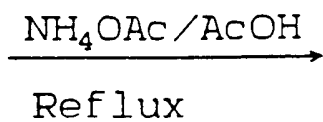


(14)

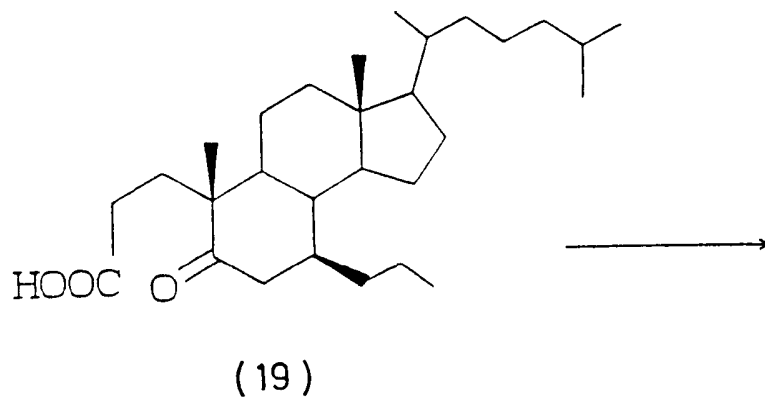
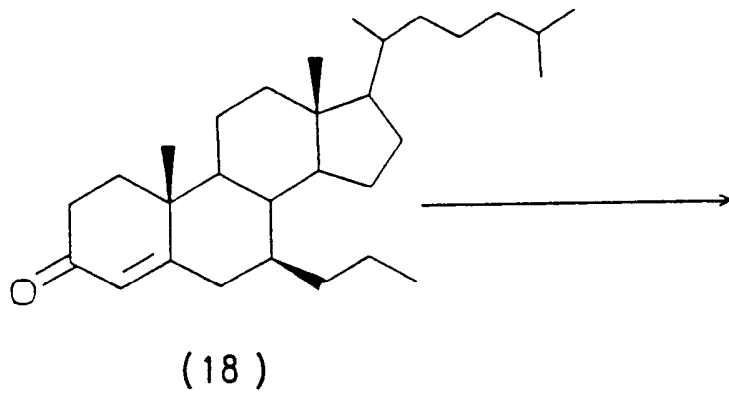
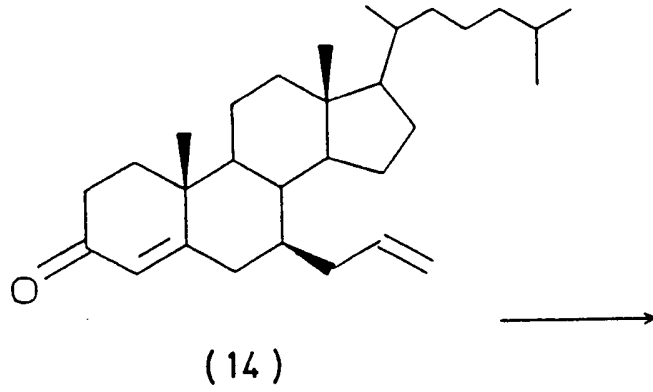


(15)

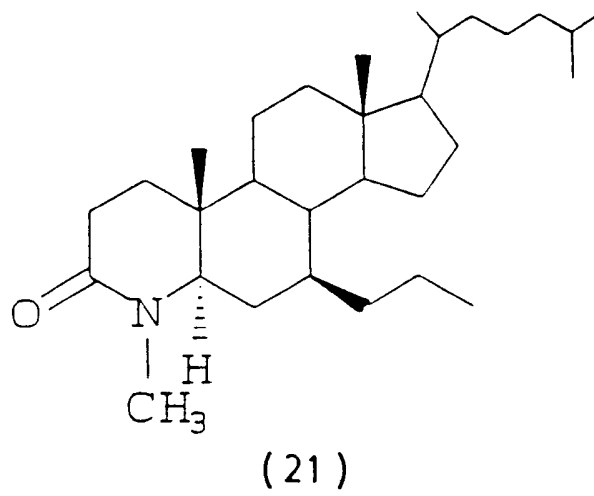
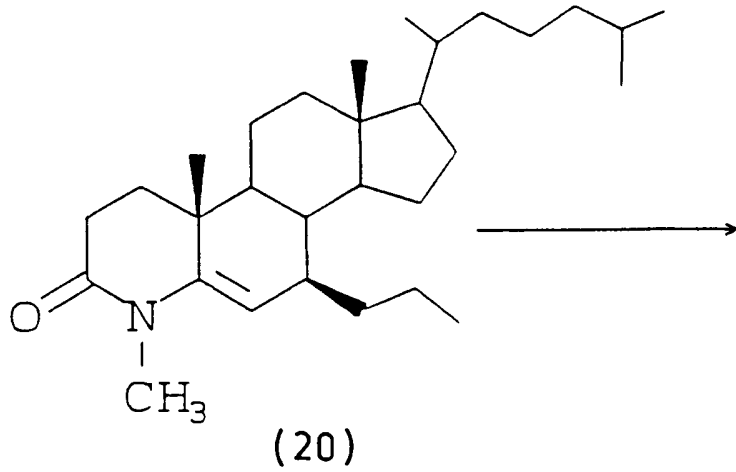
C) reakcióvázlat folytatása



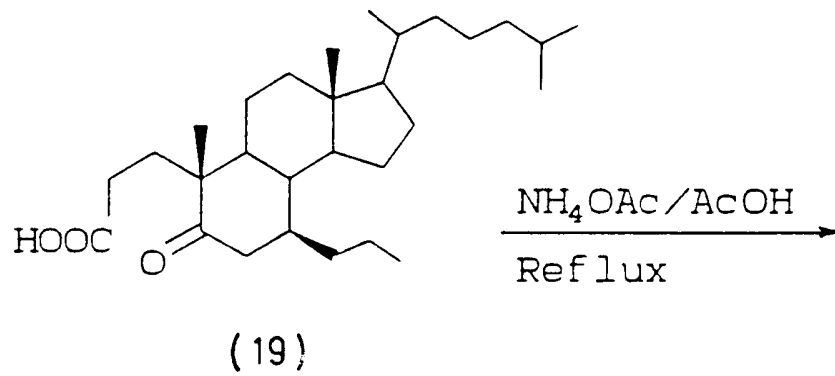
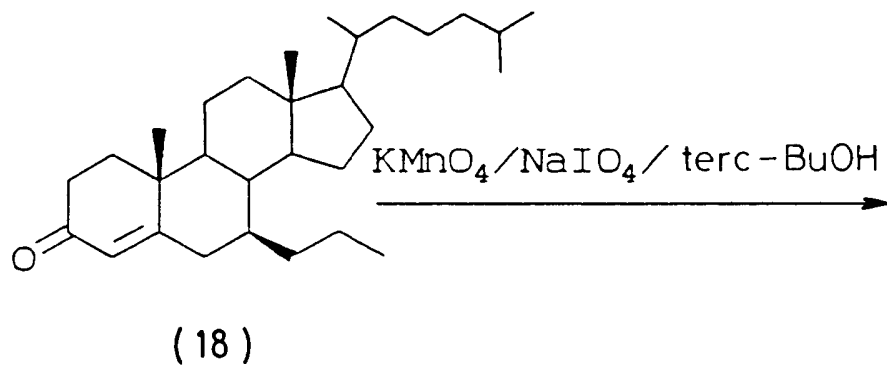
## D) reakcióvázlat



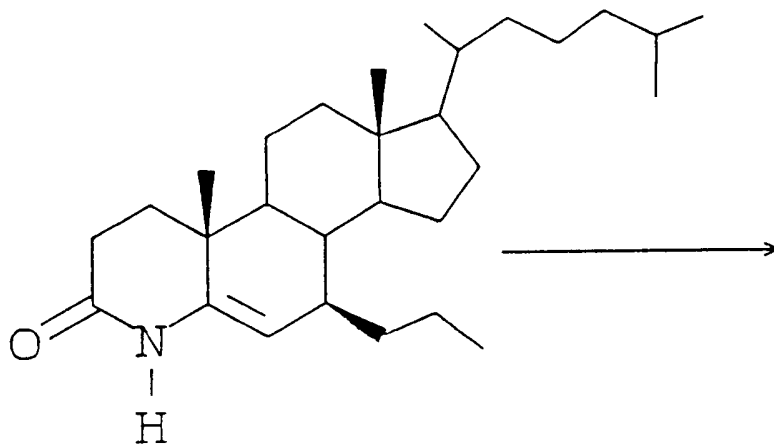
D) reakcióvázlat folytatása



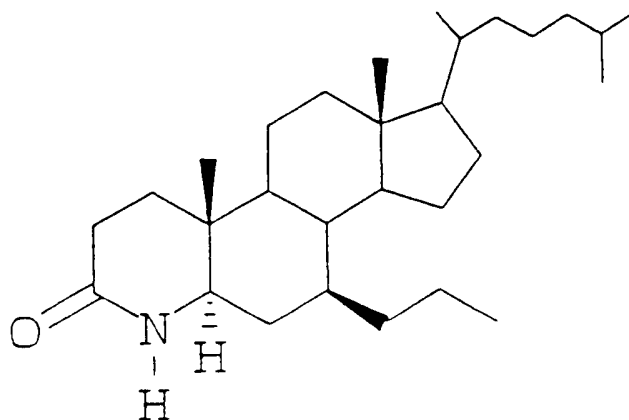
E) reakcióvázlat



E) reakcióvázlat folytatása

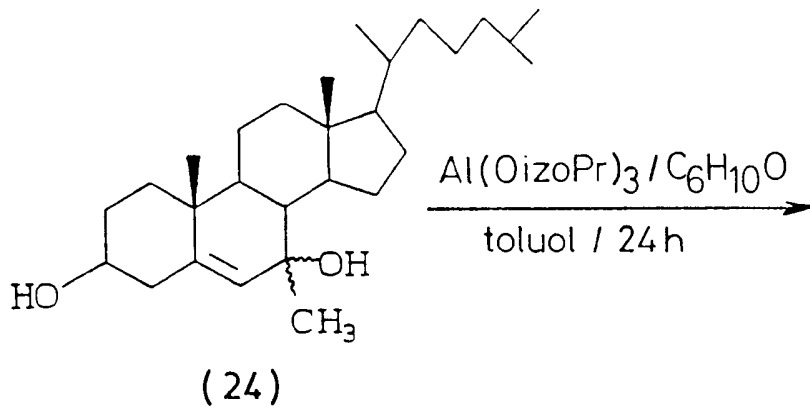
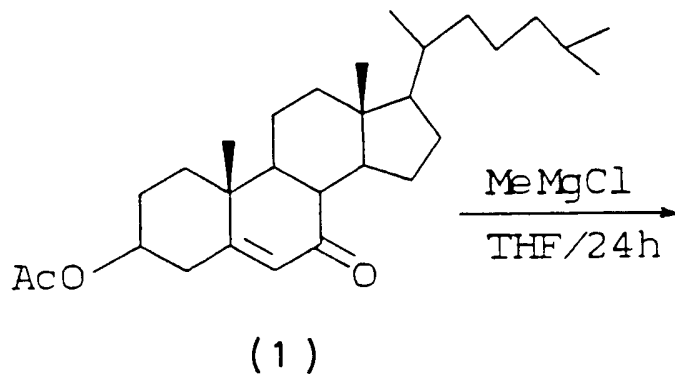
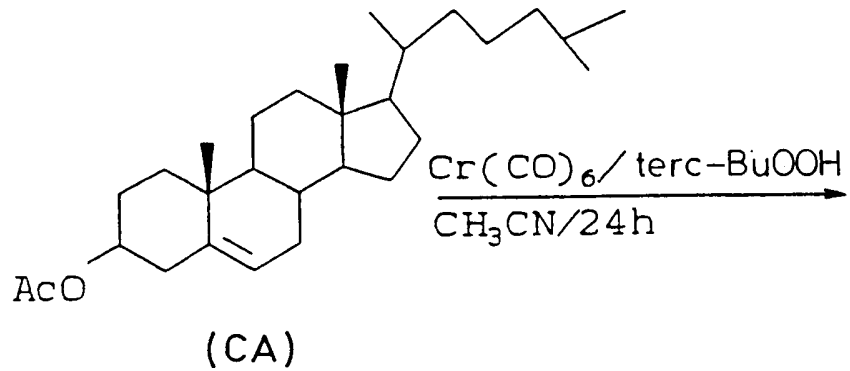


(22)

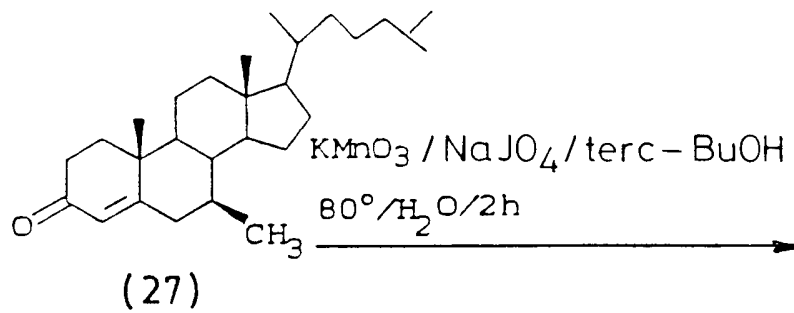
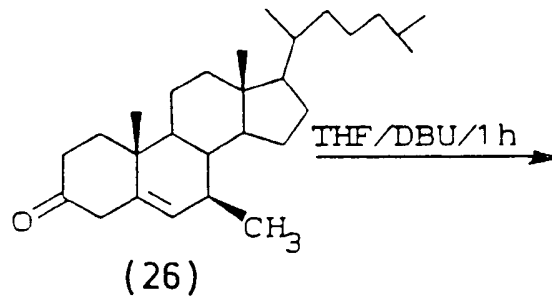
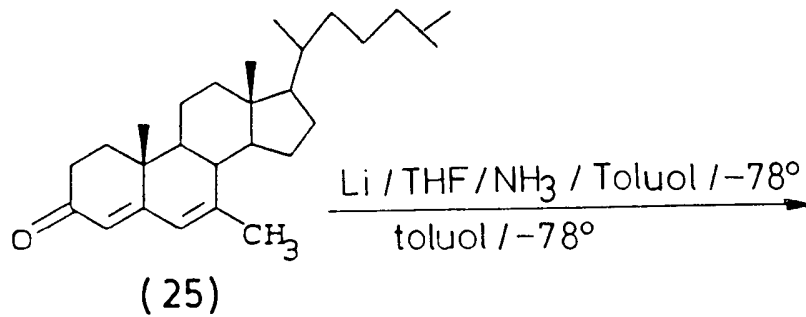


(23)

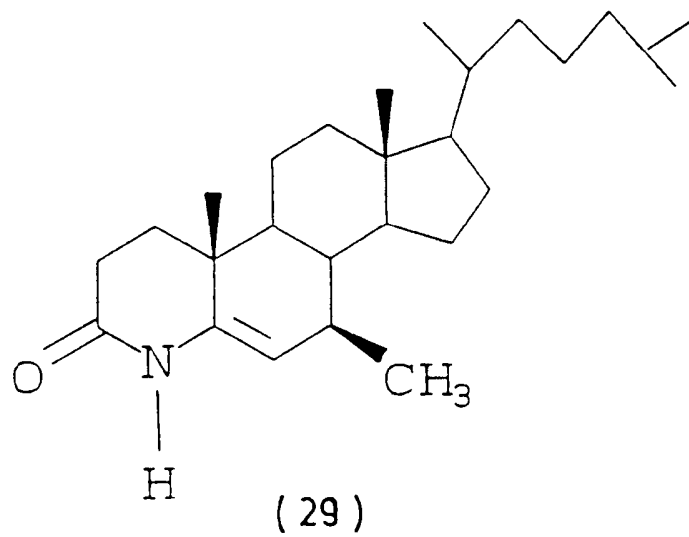
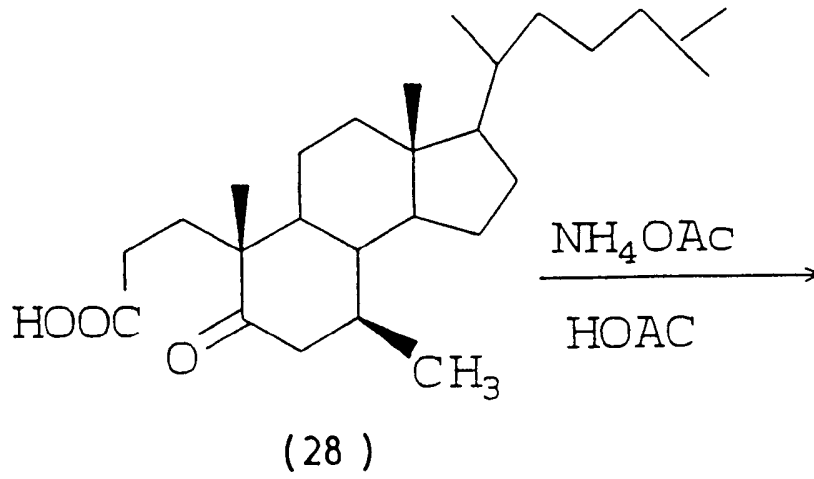
F) reakcióvázlat



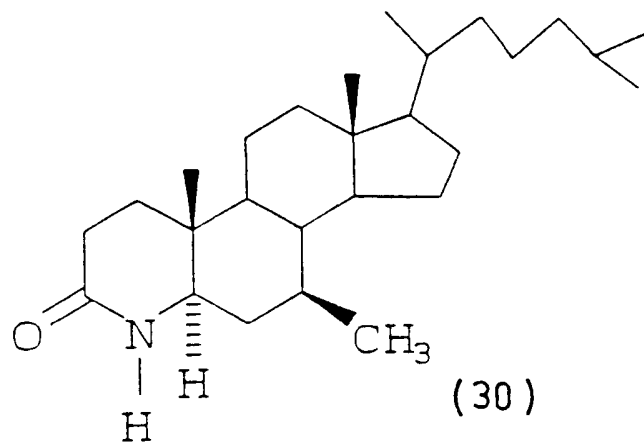
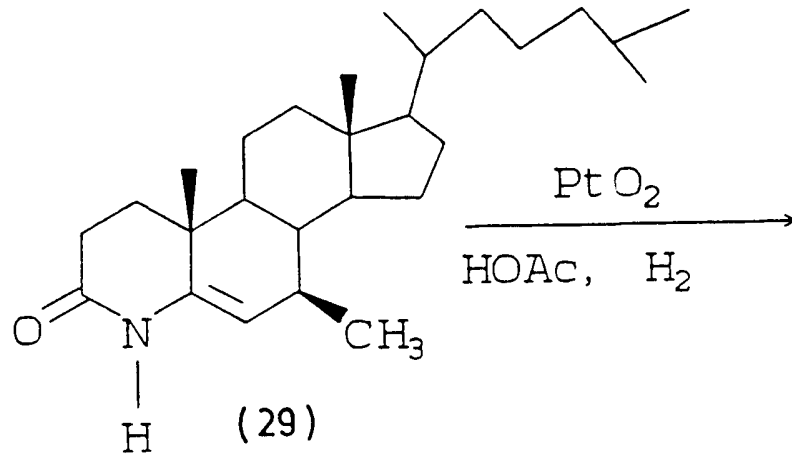
F) reakcióvázlat folytatása



F) reakcióvázlat folytatása

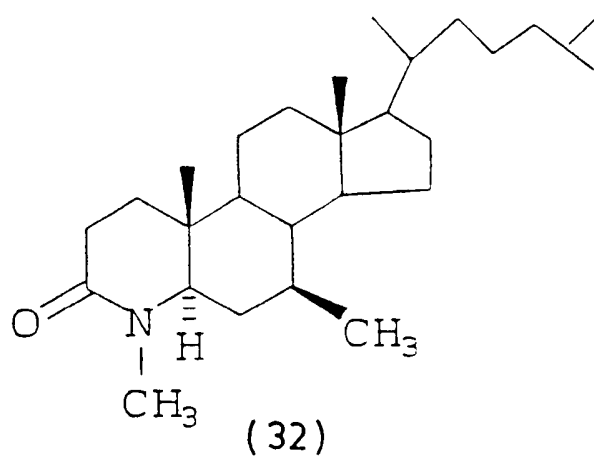
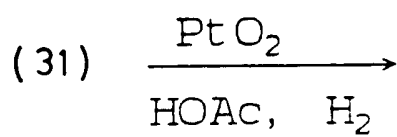
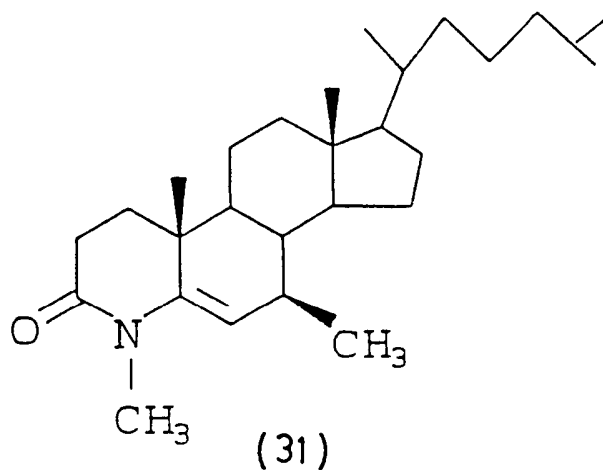


G) reakcióvázlat

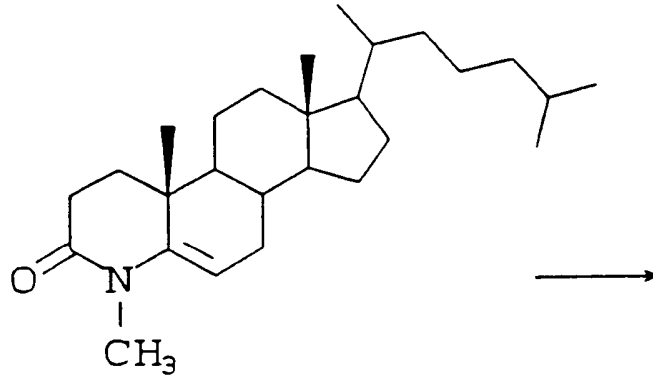


YÖZMÉNYI  
FELJAV

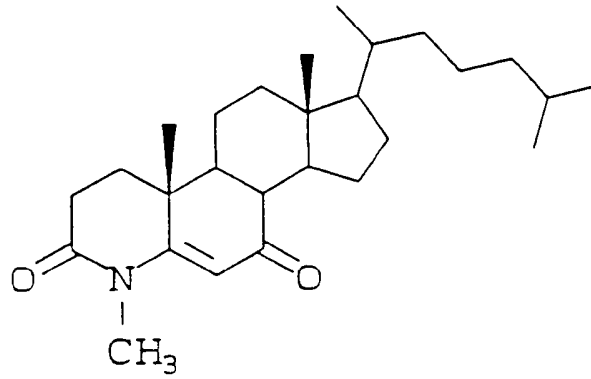
G) reakcióvázlat folytatása



H) reakcióvázlat

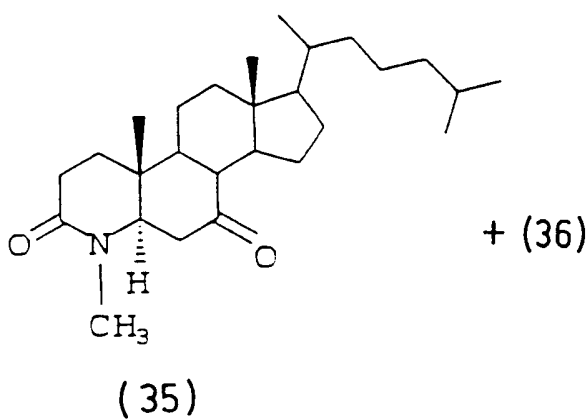
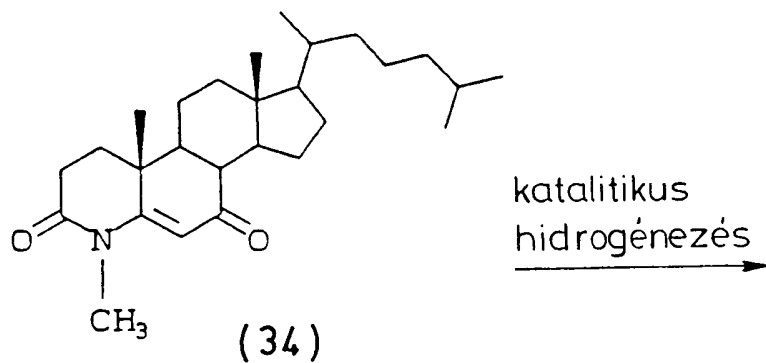


(33)

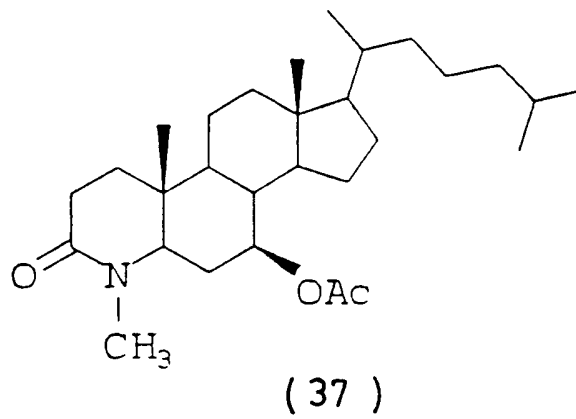
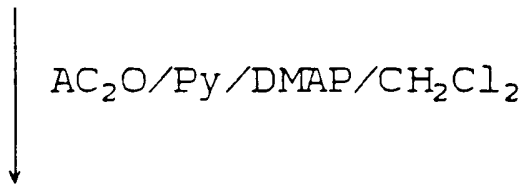
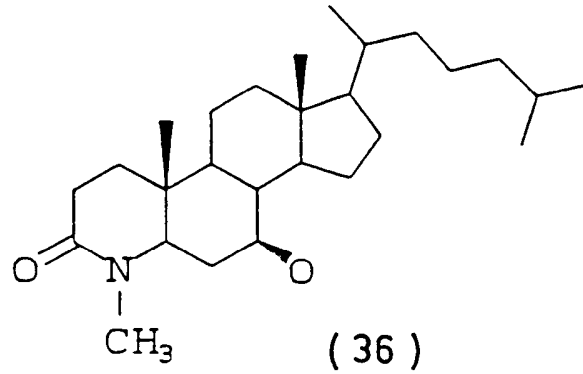


(34)

H) reakcióvázlat folytatása



I) reakcióvázlat



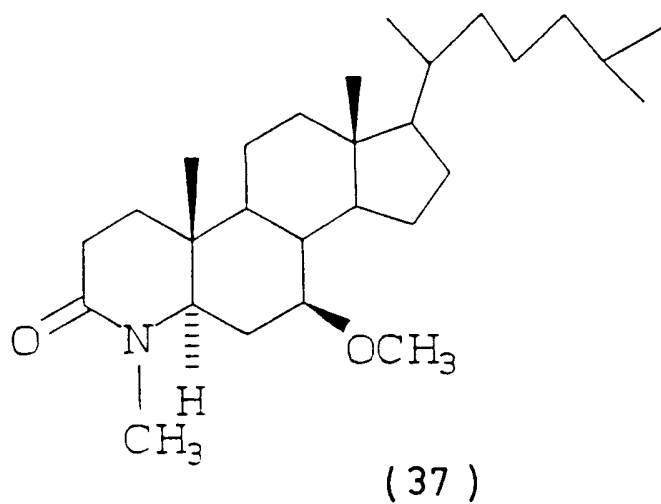
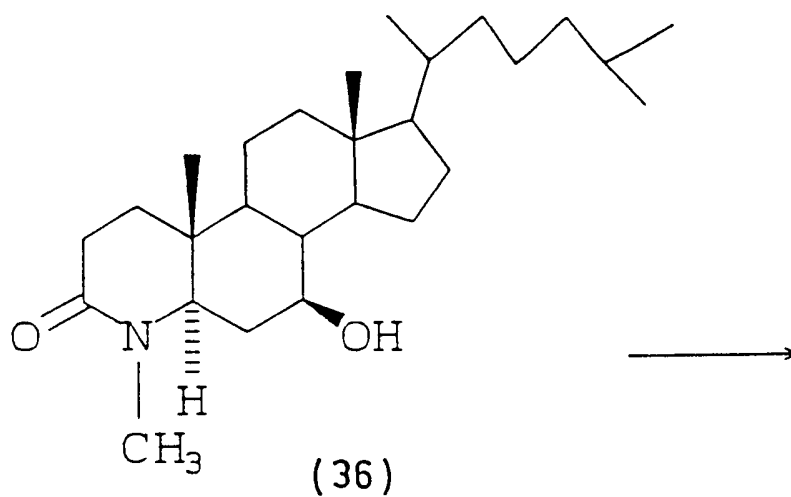
24473

3311/94

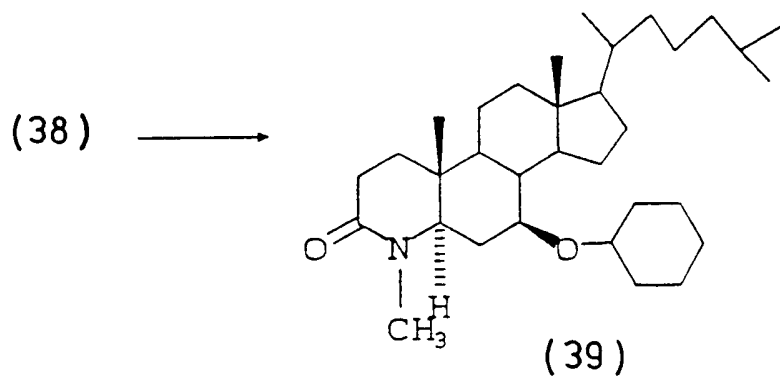
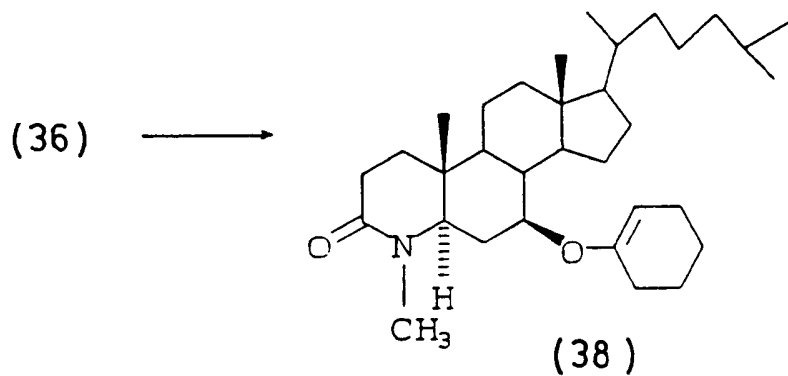
34/27

J) reakcióvázlat

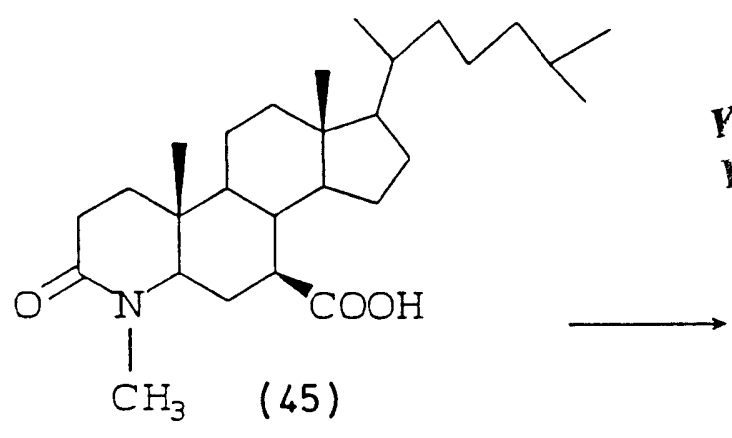
YÖZMÉNYI  
FELDARAB



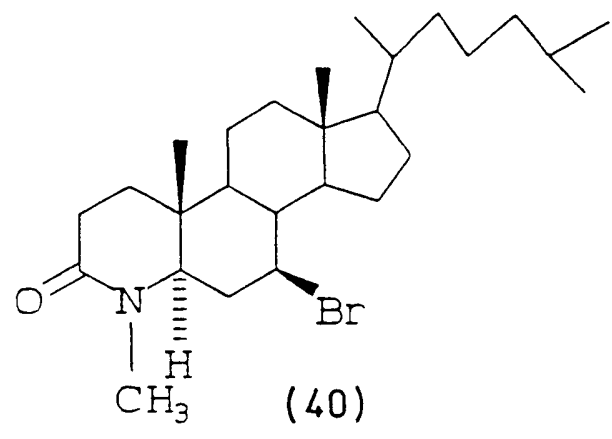
J) reakcióvázlat folytatása



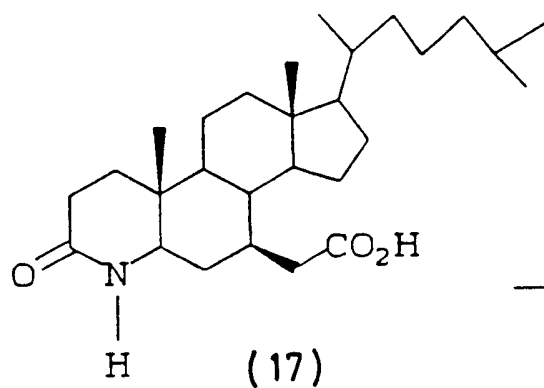
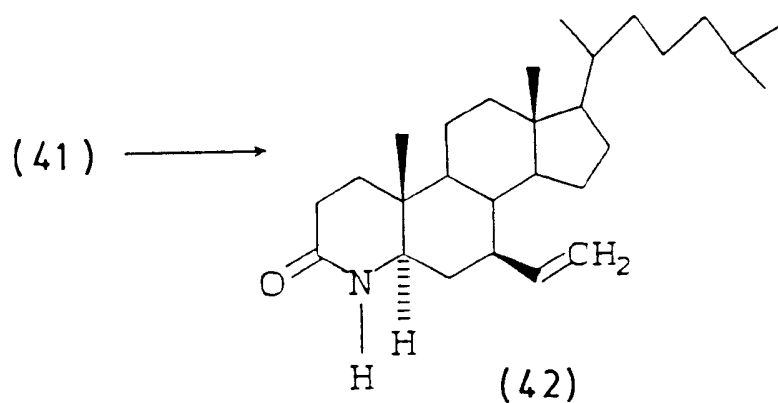
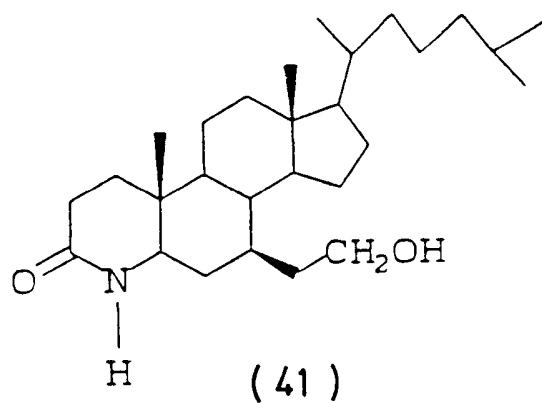
K) reakcióvázlat



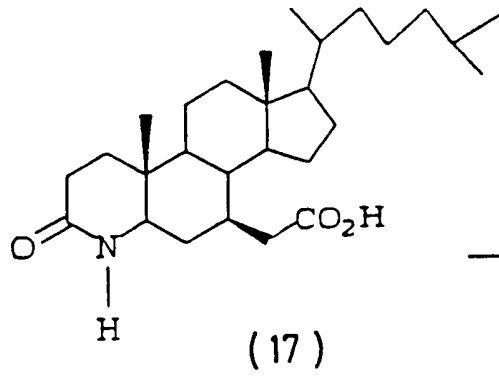
FÖZZÉTÉTEL  
 FELDARAB



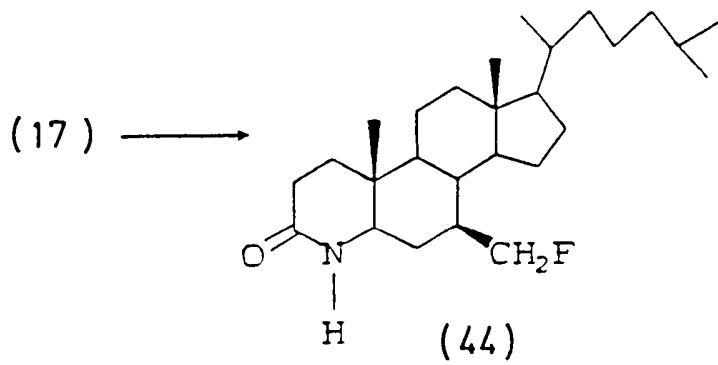
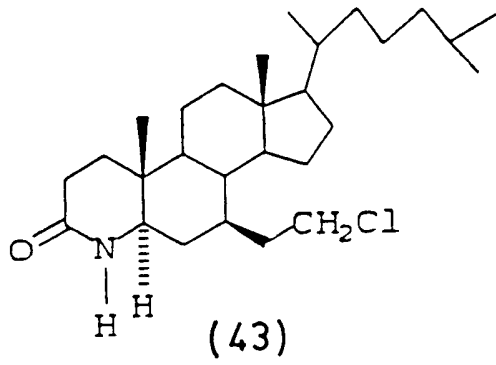
## K) reakcióvázlat folytatása

YÖZMÉNY  
FELDOLGÁSA

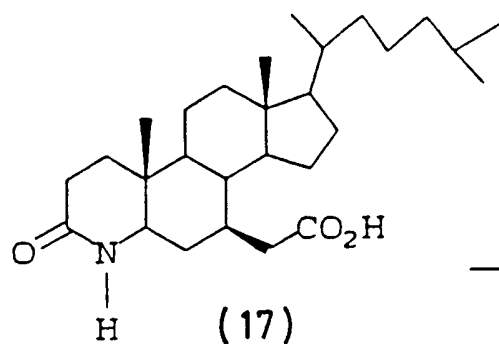
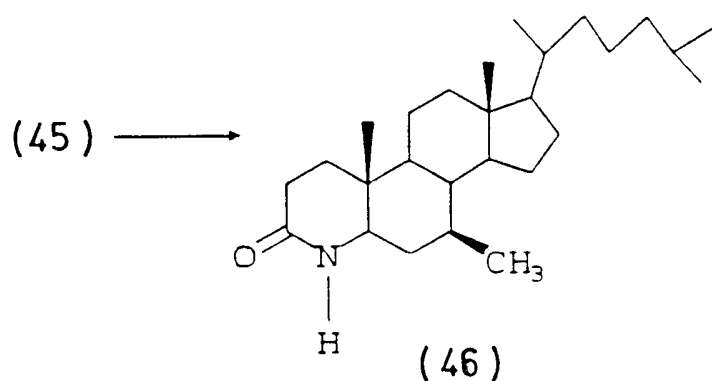
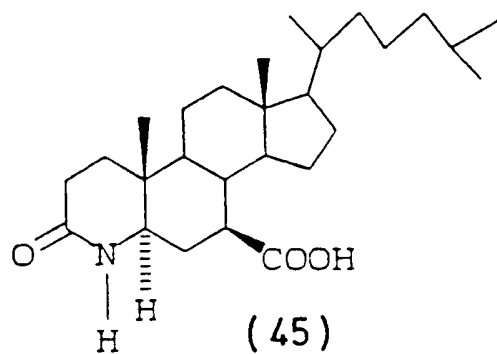
L) reakcióvázlat



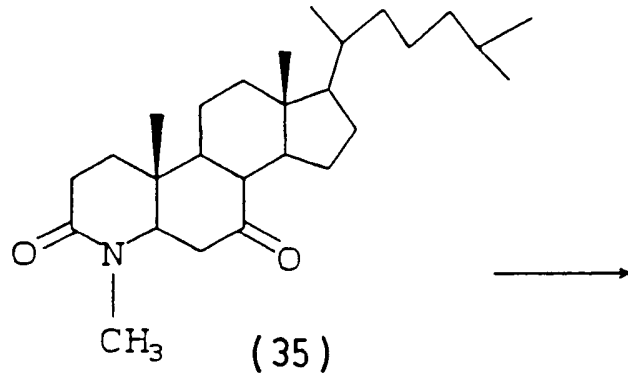
Yöztörvényi  
Felbontás



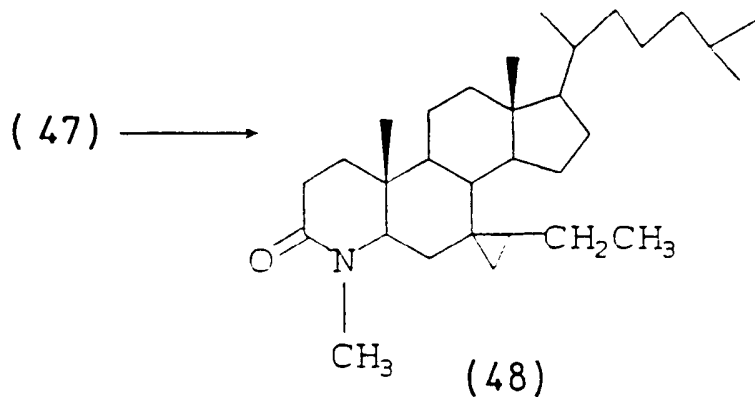
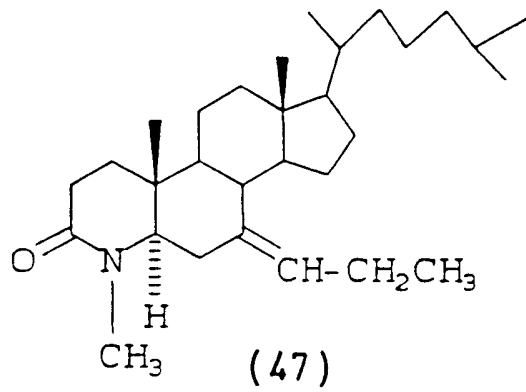
## M) reakcióvázlat

YÖZMÉNY  
FELVÉTEL

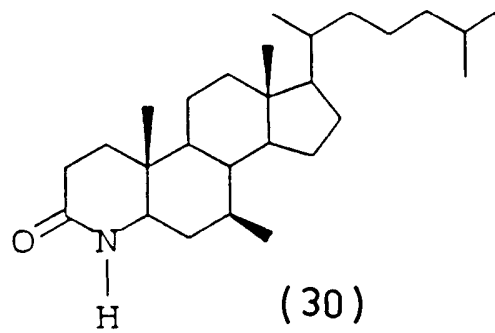
N) reakcióvázlat



Összetétel  
Felhasználás



## O) reakcióvázlat

FÖZŐTÉNYI  
FELVÉTEL

- 1) DDQ/BSTFA/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H  
Toluol/23°/2h
- 2) Metil-acetoacetát  
23°/1h, Reflux/24h

