



FELDMAN

72442

K I V O N A T

Új szteroidok

RHONE-POULENC RORER LIMITED, EASTBOURNE, East Sussex, GB

A bejelentés napja: 1993.12.24.

Elsőbbségei: 1992.12.24. (9226917.4) GB

1993.02.17. (9303121.9) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/02659

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/14834

A találmány tárgyát az (I) általános képletű szteroidok —

ahol

---- 1,2-, 4,5- és/vagy 6,7-helyzetű egyes vagy kettős kötés;

R₁ alkil- vagy alkenil-csoport;

R₂ hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₃ alkil-, adott esetben szubsztituált fenil- vagy hetero-
aril-csoport vagy -CH₂R általános képletű csoport; amely-
ben

R halogénatom, hidroxí-, alkoxi- vagy alkanoil-oxi-
-csoport;

R₄ hidrogénatom, halogénatom, hidroxí-, oxo-, alkoxi-csoport;

R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₆ hidrogénatom vagy klóratom; és

n 0-2 —

és racém keverékeik és diasztereoisomereik és előállításuk képezik.



Az (I) általános képletű vegyületeket (II) általános képletű vegyületek — ahol $n = 0$ — (VI) általános képletű vegyületek — ahol R_g hidrogénatom vagy alkilcsoport; és $m = 0$ vagy 2 — jelenlétében inert atmoszférában végzett besugárzással kiváltott gyökös fragmentálódási reakciójával és kívánt esetben ezt követő egyéb átalakításával állítják elő.

Ru

P

3. 2. 1. 8. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845.

Új szteroidok

Feltalálók:

KARLSSON Sven Jan-Anders, DAGENHAM, Essex, GB

VACHER Bernard Yvon Jack, DAGENHAM, Essex, GB

WITHNALL Michael Thomas, DAGENHAM, Essex, GB

A bejelentés napja: 1993. 12. 24.

Elsőbbségei: 1992. 12. 24. (9226917.4) GB

1993. 02. 17. (9303121.9) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/02659

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/14834



A találmány tárgyát új gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív és allergia-ellenes vegyületek és azok előállítására szolgáló eljárások képezik. Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a vegyületek farmakológiai célú felhasználása.

Részletesebben meghatározva, a találmány tárgyát képezik az új, terápiásan hasznos szteroidok, az azok előállítására szolgáló eljárások, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és ez utóbiák alkalmazására, elsősorban gyulladáscsökkentőként történő felhasználására irányuló módszerek.

A találmány célja egy olyan erős gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív és allergia-ellenes aktivitású szteroid, vagy egy ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény létrehozása, amely nagy hatékonyságot mutat az alkalmazás helyén, például a légzőrendszerben a bőrön, az ízületekben, a bélrendszerben vagy a szemben, ugyanakkor szisztémás glükokortikoid potenciája alacsony.

Jelentős számú természetes és szintetikus szteroid ismert, és közülük sokat használnak emberek és állatok gyógykezelésére. Ismeretesek olyan szteroidok, amelyek gyulladáscsökkentő hatásúak, ezeknek azonban hátrányos tulajdonságuk, hogy a kezelni kívánt szervben vagy szöveten kívül az alkalmazást követően nemkívánt mellékhatásokat okoznak. Jól ismert tény a gyógyszerek és különösen a szteroidok területén, hogy a kémiai szerkezetben fellépő kis különbségek is teljesen eltérő farmakológiai aktivitású vegyületeket eredményezhetnek. A találmány célja olyan, eddig még le nem írt vegyületek létrehozása, amelyekben az igen jelentős gyulladáscsökkentő



hatékonyság a nemkívánatos mellékhatások igen alacsony szintjével kombinálódik.

A találmányban alkalmazott nomenklatúrát az (A) képlet mutatja be. Eszerint az A-gyűrű 1,2-es és 4,5-ös, valamint a B-gyűrű 6,7-es pozíciójában a gyűrű telített vagy telítetlen (kettőskötést tartalmazó) lehet.

A találmány szerinti vegyületeket, azok racém keverékeit és diasztereoizomerjeit az (I) általános képlet írja le, amely képletben

- azt jelenti, hogy az 1,2-, a 4,5- és a 6,7-pozíciókban egymástól függetlenül egyes vagy kettős kötés lehet;
- R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₃ jelentése 1-7 szénatomos alkil-, fenil-, szubsztituált fenil-, heteroaril-, szubsztituált heteroaril- vagy -CH₂R általános képletű csoport, ahol
- R jelentése halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxil- vagy 1-10 szénatomos alkanoil-oxi-csoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, oxo- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, ha a ---- a 6,7-es pozícióban egyes kötést jelent, és hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport, ha ---- a 6,7-es pozícióban köttős kötést jelent;
- R₅ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;
- R₆ jelentése hidrogénatom, ha ---- az 1,2-es pozícióban egyes kötést, és hidrogénatom vagy klóratom, ha ----



az 1,2-es pozícióban kettős kötést jelent; és
n értéke 0-2.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek
közül előnyösek azok, amelyekben

---- az 1,2- és a 4,5-pozícióban egyes kötést, a 6,7-po-
zícióban kettős kötést, vagy a 4,5-pozícióban kettős kö-
tést, és az 1,2- illetve a 6,7-pozícióban egyes kötést
jelent;

R₁ jelentése alkilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₃ jelentése alkil-, halogénezett alkil- vagy heteroaril-
-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy oxocsoport;

R₅ halogénatom;

R₆ hidrogénatom; és

n értéke 0-2.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek
közül azok a legelőnyösebbek, amelyekben

---- a 4,5-pozícióban kettős kötést, az 1,2- és a 6,7-
-pozícióban pedig egyes kötést jelent;

R₁ metil-, propil- vagy transz-1-propenil-csoport;

R₂ hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₃ metil- fluor-metil- vagy piridilcsoport;

R₄ hidrogénatom, fluoratom vagy oxocsoport;

R₅ fluoratom;

R₆ hidrogénatom; és

n értéke 0-2.



A találmány egy megvalósulása az az eset, amikor az 1,2-, 4,5- és 6,7-pozíciókban egyaránt egyes kötés található.

Az (I) általános képletű vegyületek két diasztereomer formában fordulhatnak elő, mivel a 20-as helyzetű szénatomon két különböző konfiguráció lehetséges. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek (20R)- és (20S)-diasztereoizomerjei és azok keverékei, ha R_1 és R_2 különbözőek.

Előnyösek a (20R)-konfigurációjú diasztereomer komponensek.

Részletesebben meghatározva az alábbi vegyületek tartoznak a találmány oltalmi körébe:

9 α -fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -
-(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidrox-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidrox-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidrox-
-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

9 α -fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -
-(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -
-hidrox-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidrox-
-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-



-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - [(E) - (2-butenilidén-dioxi)] -9 α -fluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R) -16 α ,17 α - [(E) - (2-butenilidén-dioxi)] -6 α ,9 α -fluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β - (izopropil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (fluor-metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hid-
roxi-17 β -metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (izopropilidén-dioxi) -17 β -
- (2-piridil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on hidrát,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
hidroxi-17 β - (metil-szulfinil) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
hidroxi-17 β - (metil-szulfinil) -androszta-1,4-én-3-on,
6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (izopropilidén-dioxi) -
17 β - (fluor-metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,
(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
hidroxi-17 β - (fluor-metil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on,



(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-dion,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta 1,4-dién-3-on,

(20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hid-
roxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on,

(20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hid-
roxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3,6-dion,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszta,1,4-dién-3,6-dion,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -



-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androsztán-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androsztán-3-on,

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-dion,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-dion.

A találmány szerinti vegyületek rendkívül értékesek a gyulladásos, allergiás és immunológiai megbetegedések helyi kezelése szempontjából. Ezek a kezelések vonatkoznak azokra a megbetegedésekre is, amelyeket jelenleg ismert szteroidokkal kezelnek; ilyenek például a légzőrendszer betegségei, mint például az asztma és a nátha, vagy a bőr megbetegedései, például az ekcéma, továbbá a gyomor-bélrendszer betegségei, például a gyulladással járó bélbetegségek. Ugyanakkor a találmány szerinti vegyületeknek előnyös tulajdonsága, hogy mellékhatásokat alig vagy egyáltalán nem mutatnak, ezért alkalmazásuk a korábban ismert vegyületekénél kívánatosabb.

Az (I) általános képletű vegyületek és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények felhasználása az ilyen megbetegedések kezelésére szintén a találmány tárgyát képezi.

Ezeket a felhasználásokat olyan farmakológiai vizsgálatokkal szemléltetjük, melyek összhangban vannak az emberekben és más emlősökben mutatott aktivitásukkal.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával lehet előállítani, ideértve az eddig használatos vagy az irodalomban leírt módszereket.



A találmány szerinti vegyületeket például a következő reakciókkal lehet előállítani.:

A találmány szerint az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke zéró, és R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése azonos a fentebb megadottakkal, a (II) általános képletű vegyületek gyökös fragmentációs reakciójával lehet előállítani, amely képletben R_1, R_2, R_4, R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, és R_7 egy megfelelő csoportot jelent, például ilyen 2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il-oxi-karbonil-csoport, oly módon, hogy ezeket a vegyületeket egy (VI) általános képletű vegyület jelenlétében, amely képletben R_3 jelentése azonos a korábban megadottakkal, R_8 jelentése hidrogénatom vagy egy, legfeljebb hét szénatomos alkilcsoport, és m értéke 0 vagy 2, inert atmoszférában besugározzuk.

A találmány egy további megvalósítása szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_3 jelentése piridilcsoport, n értéke zéró, és R_1, R_2, R_4, R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, hasonlóan gyökös fragmentációs reakcióval lehet előállítani a (II) általános képletű vegyületekből, amely képletben R_1, R_2, R_4, R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, és R_7 jelentése 2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il-oxi-karbonil-csoport, oly módon, hogy ezeket a (VI) általános képletű vegyületek távollétében sugározzuk be.

A találmány egy további megvalósítása szerint az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók más, ugyancsak (I) általános képletű vegyületek kölcsönös átalakulásával.



Példaként említve, az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben ---- , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal és n értéke 1 vagy 2, előállíthatók az olyan (I) általános képletű vegyületek oxidációjával, amely vegyületek képletében ---- , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal és n értéke kisebb, mint a kívánt vegyület képletében.

Az oxidációt a szokásos oxidálószerekkel, mint például dikálium-[penta-oxo-szulfát]-tal lehet végrehajtani abban az esetben, ha a várt termékben az n értéke 1, vagy persavakkal kell oxidálni, ha a kívánt vegyületben az n értéke 2.

Egy másik példa a fentebb mondott esetre: ha olyan (I) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben ---- , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, n értéke zéró és R_3 jelentése halogén-metil-csoport, halogénezhetünk olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében ---- , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, n értéke zéró és R_3 jelentése metilcsoport. Például, ha R_3 jelentése fluor-metil-csoport, a reakciót végrehajthatjuk xenon-dufluoriddal előnyösen aktivált molekulaszita és nem-nukleofil bázis jelenlétében.

Egy másik példa: olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke ---- , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal és R_4 jelentése alkoxi-csoport, előállíthatunk olyan (I) általános képletű vegyületek alkilezésével, amelyekben az n értéke, ---- , R_1 , R_2 , R_3 , R_5



és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal és R_4 jelentése hidroxicsoport; az alkilezés ismert módszerekkel végezhető el, például bázissal, majd azt követően alkil-halogeniddel történő reakcióval, például metil-jodiddal, ha R_4 jelentése metoxicsoport.

Egy másik példa: azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben a ---- szimbólum egy vagy több kötést jelent, és a többi szimbólum jelentése azonos a korábban megadottakkal, olyan (I) általános képletű vegyületek hidrogénezésével állíthatjuk elő (katalizátor jelenlétében), amelyekben a szóbanforgó ---- szimbólumok kettős kötést jelentenek. Például azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben a ---- szimbólum az 1,2-pozícióban egyes kötést jelent, és a többi szimbólum jelentése azonos a korábban megadottakkal, előállíthatjuk olyan (I) általános képletű vegyületekből ródium vegyületek, például ródium-bisz[trifenil-foszfin]klorid jelenlétében végzett hidrogénezéssel.

Az (I) általános képletű diasztereoizomereket keverékeikből ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával lehet elkülöníteni, például kromatográfiás vagy átkristályosítási technikákkal, vagy tisztán előállíthatók a megfelelő közbelső termék-izomerekből, például az itt leírt módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával.

A kiindulási anyagokat és a közbelső termékeket ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával lehet előállítani, például a referencia példákban leírt módszerekkel, vagy azok nyilvánvaló kémiai megfelelőikkel.



Például a (II) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyületekből, amely képletben ----; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, állíthatjuk elő oly módon, hogy a karboxicsoporthoz a szóbanforgó R_7 csoporttá alakítjuk át ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával.

A (III) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, amely képletben ----, R_4 , R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, ha azokat a (VII) vagy (VIII) általános képletű vegyületekkel, amely képletekben R_1 és R_2 jelentése azonos a korábban megadottakkal, és R_9 jelentése metil- vagy etilcsoport, reagáltatjuk protikus sav, például perklórsav jelenlétében.

A (IV) általános képletű vegyületeket, amely képletben R_4 jelentése hidroxicsoporthoz, ----, R_5 és R_6 jelentése pedig azonos a korábban megadottakkal, az (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, amely képletben ----; R_5 és R_6 jelentése azonos a korábban megadottakkal, ha azokat kálium (I) peroxiddal reagáltatjuk olyan reagens, mint az 1,4,7,10,13,16-hexaoxa-ciklooktadekán jelenlétében oldószerben, előnyösen N,N-dimetil-formamidban.

Alternatív módon a (III) általános képletű vegyületeket az [A] reakcióvázlat szerint is előállíthatjuk.

Előállítási módszerek

A következő példák bemutatják a találmány szerinti vegyületek előállítását. Valamennyi ^1H -NMR spektrumot 400 MHz-en vettük fel. A kémiai eltolódásokat tetrametil-szilánhoz vi-



szonyítva ppm-ben adjuk meg. A szövegben alkalmazott rövidítések jelentése a következő: s = szingulett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, dd = dublettek dublettje, dt = triplettek dublettje, m = multiplett, c = fel nem oldott komplex csúcs, b = széles jel. Az optikai forgatóképességet AA-10 típusú polariméterrel határoztuk meg.

1. példa

1.1 9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

2,1 g 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il-oxi-karbonil)-androszta-1,4-dién-3-ont feloldunk 80 ml dimetil-diszulfidban, és az oldatot 300 W teljesítményű volfram lámpával besugározzuk -8 °C-on nitrogén atmoszférában, amíg a reakció teljessé válik (1-3 óra). A dimetil-diszulfidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, kloroform eluenssel. Az oldószer lepárlása után kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, ekkor 0,5 g (1,2 mmól) mennyiségű 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta — 1,4-dién-3-ont kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspontja: 256 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆) ppm: 1,13 (s,3H), 1,27-1,39 (m,1H), 1,33 (s,3H), 1,44 (dd,1H), 1,50 (s,3H), 1,54 (s,3H), 1,59 (dt,1H), 1,68 (d,1H), 1,81 (c,1H), 1,93-2,03 (m,2H), 2,11 (s,3H), 2,35 (dt,1H), 2,4 (m,1H), 2,63 (dt,1H), 4,13 (c,1H), 4,39



(d,1H), 5,34 (c,1H), 6,01 (s,1H), 6,23 (dd,1H), 7,28 (d,1H).

1.2 (20R)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

(20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

2 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S)-3-oxo-6 α ,9 α -
-difluor-11 β -hidroxi-6 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-
-dién-17 β -karboxilát 5 ml N,N-dimetil-formamid és 75 ml dime-
til-diszulfid elegyével készült oldatát az 1. példában leírtak
szerint kezelünk. Feldolgozás után a kapott port etil-
acetátból átkristályosítva 0,63 g (1,44 mmól) (20R)-16 α ,17 α -
-(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-
-androszta-1,4-dién-3-on-t kapunk fehér, szilárd anyag formá-
jában, amelynek sztereoizomer tisztasága nagyobb, mint 98 %,
olvadáspontja: 187 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,87 (t,3H), 1,18 (s,3H), 1,23-
1,161 (m,7H), 1,50 (s,3H), 1,61 (d,1H), 1,80 (m,1H), 1,93-2,05
(m,2H), 2,09 (s,3H), 2,33 (dd,1H), 2,4 (m,1H), 2,64 (dt,1H),
4,12 (c,1H), 4,14 (d,1H), 5,13 (t,1H), 5,35 (c,1H), 6,02
(s,1H), 6,23 (dd,1H), 7,28 (d,1H);

és keletkezik még 0,6 g (20S)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
-(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on is
fehér, szilárd anyagként, olvadáspontja: 198-199 °C;

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,87 (t,3H), 1,08 (s,3H), 1,3-1,4
(m,3H), 1,49 (s,3H), 1,5-1,65 (m,3H), 1,59 (d,1H), 1,75-1,9
(m,2H), 1,95 (dt,1H), 2,05 (s,3H), 2,25 (c,1H), 2,4-2,51
(m,1H), 4,1-4,2 (c,1H), 4,78 (d,1H), 5,11 (t,1H), 5,44 (c,1H),



5,63 (m,1H), 6,1 (s,1H), 6,28 (dd,1H), 7,25 (dd,1H).

1.3 (20R)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -

-hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

19,5 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il-)(20R,S)-3-oxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot feloldunk 40 ml metilén-diklorid és 430 ml dimetil-diszulfid elegyében, és a korábban ismertetett módon besugározzuk az oldatot. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot felvesszük 400 ml etil-acetátban, és egymást követően mossuk az oldatot 1 M sósavoldattal (kétszer 200 ml-rel), vízzel (200 ml-rel) és telített nátrium-klorid-oldattal (kétszer 200 ml-rel). Az etil-acetátos fázist megszárítjuk nátrium-szulfáton, leszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Ekkor 13,1 g halványsárga habot kapunk, amely a (20R,S)-epimerek keveréke 80% : 20% arányban, melyet preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiával rezolválunk Dynamax RP-18 oszlopon, mobil fázisként metanol-víz elegyet használva. A (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on fehér, szilárd anyag, olvadáspontja: 204-206 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26} = +108^\circ$ (c= 0,067, acetonitril).

Kitermelés: 6,55 g (14,4 mmól).

^1H -NMR spektrum (DMSO, d₆): 0,87 (t,3H), 1,16 (s,3H), 1,33-1,43 (m,3H), 1,43-1,54 (m,1H), 1,50 (s,3H), 1,54-1,63 (m,3H), 1,73 (d,1H), 1,97-2,08 (m,2H), 2,10 (s,3H), 2,26 (c,1H), 2,48-2,63 (m,1H), 4,14 (c,1H), 4,16 (d,1H), 5,12 (t,1H), 5,43 (c,1H),



5,63 (m,1H), 6,11 (s,1H), 6,30 (dd,1H), 7,26 (dd,1H).

1.4 (20R)-16 α ,17 α -[(E)-2-(Butenilidén-dioxi)]-9 α -fluor-
-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

A fentiekkel analóg módon eljárva, kiindulási anyagként (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S)-3-oxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(E)-(2-butenilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát-ot (1,85 g) alkalmazva, dietil-éterből történt átkristályosítás után 0,25 g (0,57 mmol) (20R)-16 α ,17 α -[(E)-(2-butenilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-t kapunk 96 %-nál nagyobb sztereoizomer tisztaságban. Olvadáspontja: 204-206 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 1,17 (s,3H), 1,33 (m,1H), 1,44 (dd,1H), 1,50 (dt,1H), 1,69 (dd,3H), 1,71 (d,1H), 1,80 (m,1H), 1,92-2,04 (m,2H), 2,10 (s,3H), 2,33 (dd,1H), 2,30-2,50 (m,1H), 2,63 (dt,1H), 4,11 (c,1H), 4,18 (d,1H), 5,35 (c,1H), 5,37-5,45 (m,2H), 5,96 (m,1H), 6,02 (s,1H), 6,24 (dd,1H), 7,28 (d,1H).

1.5 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-
-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

A fentiekhez hasonló módon eljárva (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-3-oxo-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát-ból (2,5 g) alacsony nyomású folyadékkromatográfiával szilikagélen, metilén-diklorid/metanol 95:5 arányú elegyével végzett elúcióval történt tisztítás, majd ezt követően acetonitrilből történt átkristályosítás után, fehér, szilárd anyagként 0,46 g (1,0 mmol) 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-t nyerünk. Olvadás-



pontja: 255-6 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 1,13 (s,3H), 1,33 (s,3H), 1,45 (m,2H), 1,50 (s,3H), 1,55 (s,3H), 1,64 (dd,1H), 1,70 (d,1H), 1,95-2,09 (m,2H), 2,12 (s,3H), 2,26 (m,1H), 2,45-2,62 (m,1H), 4,13 (c,1H), 4,42 (d,1H), 5,41 (c,1H), 5,63 (m,1H), 6,10 (s,1H), 6,29 (dd,1H), 7,25 (dd,1H).

2. példa

2.1 (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-17 β -(etil-tio)-9 α - -fluor-11 β -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on

1 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)(20R,S)-3-oxo-9 α -
-fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-
-dién-17 β -karboxilát 5 ml N,N-dimetil-formamid és 35 ml di-
etil-diszulfid elegyével készített oldatát besugározzuk -40
°C-on, nitrogén atmoszférában 3 órán keresztül. Az oldószert
csökkentett nyomáson eltávolítjuk (70 °C, 53 Pa=0,4 Hgmm), és
a maradékot alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztít-
juk, szilikagélen, eluensként kloroformot használva. Az oldó-
szer lepárlása után kapott szilárd anyagot etil-acetát és
hexán elegyből átkristályosítva (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(etil-tio)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-androszta-1,4-di-
én-3-on-t kapunk fehér, szilárd anyagként, amelyben az epime-
rek aránya 85:15, olvadáspontja: 228-9 °C.

Kitermelés: 0,3 g (0,66 mmól).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,87 (t,2,55H), 0,89 (t,0,45H),
1,07 (s, 0,45H), 1,17 (m,5,55H), 1,27-1,46 (m,4H), 1,49
(s,0,45H), 1,50 (s,2,55H), 1,50-1,60 (m,3H), 1,73 (d,1H), 1,80



(m,1H), 1,95 (dt,1H), 2,02 (dt,1H), 2,33 (dd,1H), 2,33-2,47 (m,1H), 2,64 (dt,1H), 2,68 (q,2H), 4,11 (d,0,85H), 4,13 (c,1H), 4,75 (d,0,15H), 5,07 (t,0,15H), 5,16 (t,0,85H), 5,33 (c,0,85H), 5,38 (c,0,15H), 6,0 (s,1H), 6,22 (dd,1H), 7,28 (d,1H).

2.2 (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -

-hidroxi-17 β -(izopropil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

2,40 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S)-3-oxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot feloldunk 10 ml N,N-dimetil-formamid és 40 ml diizopropil-diszulfid elegyében, és az oldatot a korábban leírtak szerint kezeljük. A nyerste-terméket etil-acetát és petroléter elegyből átkristályosítva fehér, szilárd anyag formájában kapjuk a (20R,S)-9 α ,-fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(izopropil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-t, melyben az epimerek aránya 85:15, olvadáspontja: 235 °C.

Kitermelés: 0,60 g (1,29 mmól).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d6): 0,88 (t,2,55H), 0,92 (t,0,45H), 1,05 (s,0,45H), 1,17 (s,2,55H), 1,23 (d,3H), 1,28 (d,3H), 1,30-1,45 (m,4H), 1,49 (s,0,45H), 1,50 (s,2,55H), 1,50-1,63 (m,3H), 1,67-1,84 (m,2H), 1,95 (dt,1H), 2,07 (dt,1H), 2,32 (dd,1H), 2,35-2,50 (m,1H), 2,63 (dt,1H), 3,42 (m,1H), 4,08 (d,0,85H), 4,15 (c,1H), 4,73 (d,0,15H), 5,08 (t,0,15H), 5,16 (t,0,85H), 5,37 (c,1H), 6,02 (s,1H), 6,23 (dd,1H), 7,28 (d,1H).



3. példa

3.1 $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén- -dioxi)- 17β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

5,06 g (11,5 mmol) $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)- 17β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on, 5,19 g (23,3 mmol) 2,6-di-(terc-butyl)-4-metil-piridin, 7,5 g aktivált, 4A típusú molekulaszita és 250 ml vízmentes metilén-diklorid elegyét 1,5 órán keresztül keverjük argon atmoszférában, 20 °C-on. Ezután 2,15 g (12,7 mmol) xenon-difluoridot adunk be egyszerre, és az elegyet további 3 órán keresztül keverjük 20 °C-on. A molekulaszita kiszűrése után a homogén oldatot 500 ml jéghideg vízhez öntjük, dekantáljuk, és a vizes fázist 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot felvesszük 500 ml etil-acetátban, az oldatot 3 x 250 ml 1M sósavoldattal, 250 ml vízzel, 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószer kiszűrése után a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott fehér, szilárd anyagot (3,6 g) preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk Dynamax RP-18 oszlopot és eluensként metanol-víz elegyet alkalmazva. A várt $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)- 17β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on fehér, szilárd anyag, amelyet acetonitrilből átkristályosítva tisztítunk. Olvadáspontja: 268-9 °C. Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26} = 162^\circ$ (c = 0,057 acetonitril).



^1H -NMR-spektrum (DMSO, d_6): 1,06 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,69 (dt, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,82 (dt, 1H), 2,05 (dt, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,47-2,63 (m, 1H), 4,15 (c, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,52 (c, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,65 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H).

3.2 (20)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-(fluor-metil-tio)-androszta,1,4-dién-3-on

1,7 g (3,5 mmol) (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-t reagáltatunk 100 ml metilén-dikloridban 1,57 g (7,66 mmol) 2,6-di(terc-butil)-4-metil-piridinnel és 0,65 g (3,8 mmol) xenon-difluoriddal a fentebb leírtak szerint. A reakcióelegy feldolgozása után 1,3 g fehér port kapunk, amelyet alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztítunk szilikagélen, eluensként kloroformot alkalmazva. A várt termék, a (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on fehér, szilárd anyag, olvadáspontja: 145-6 °C.

Kitermelés: 0,32 g, (0,68 mmol).

^1H -NMR spektrum (DMSO, d_6): 0,88 (t, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,31-1,50 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,89 (dt, 1H), 2,03 (dt, 1H), 2,27 (c, 1H), 2,50-2,66 (m, 1H), 4,17 (c, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 5,53-5,10 (m, 1,5H), 5,58 (dd, 1H), 5,65-5,74 (m, 0,5H), 5,73 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H).



4. példa

4.1 (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

(2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S)-3-oxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát 0,60 g-nyi mennyiségét feloldjuk 50 ml metilén-dikloridban, és az oldatot besugározzuk nitrogén atmoszférában a korábban leírtak szerint. A hőmérsékletet eközben külső hűtéssel 20 °C-on tartjuk, és a besugárzást addig folytatjuk, amíg a reakcióelegy elszíntelenedik (45 perc). A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a terméket alacsony nyomású folyadékkromatográfiával izoláljuk szilikagélen kloroformmal végzett elúcióval. A terméket átkristályosítjuk etil-acetát és petroléter elegyéből, ekkor fehér, szilárd anyagként nyerjük a (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-t, amelyben az epimerek aránya 85:15, olvadáspontja: 215°C. Kitermelés: 0,15 g (0,30 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,75 (t,0,45H), 0,88 (t,2,55H), 1,17 (m,1H), 1,20 (s,3H), 1,22-1,45 (m,3H), 1,46 (s,3H), 1,45-1,55 (m,2H), 1,56-1,69 (m,2H), 1,82 (m,2H), 1,94 (dt,1H), 2,33 (dd,1H), 2,40 (m,1H), 2,62 (dt,1H), 3,98 (c,1H), 4,45 (d,0,85H), 5,03 (d,0,15H), 5,10 (t,0,15H), 5,22 (t,0,85H), 5,31 (c,0,85H), 5,38 (c,0,15H), 6,0 (s,1H), 6,19 (dd,0,85H), 6,21 (dd,0,15H), 7,20 (d,0,85H), 7,25 (d,0,15H), 7,29 (dt,1H), 7,66 (dd,1H), 8,21 (dt,1H), 8,48 (ddd,1H).



4.2 9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)- -17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on

Az előbbiek szerint elreagáltatott 9 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátból a reakcióelegy feldolgozása után 2,9 g fehér, szilárd anyagot kaptunk. Dietil-éterből átkristályosítva kaptuk a tiszta 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-hidrátot sárga, szilárd anyagként. Olvadáspontja: 183-6 °C.

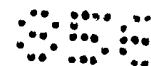
Kitermelés: 0,63 g.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 1,14-1,22 (m, 4H), 1,25-1,42 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,47-1,55 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,29-2,48 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 1H), 3,98 (c, 1H), 4,69 (d, 1H), 5,29 (c, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,19 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,45 (m, 1H).

5. példa

5.1 (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3,6-dion

1,83 g (3,28 mmol) (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R,S)-3,6-dioxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot a fentebb ismertetett módon, dimetil-diszulfid jelenlétében besugározva 1,36 g halvány krémszínű, szilárd anyagot kapunk, amelyből dietil-éterrel történt átkristályosítás után 1,1 g piszkosfe-



hér, szilárd termék keletkezik. Ezt acetonitrilből ismételtén átkristályosítva nyerjük a (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3,6-diont fehér, szilárd anyagként, amelynek sztereoizomer-tisztasága 95 %-nál nagyobb. Olvadáspontja: 241-243 °C.

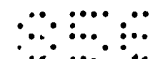
Kitermelés: 0,33 g (0,73 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d6): 0,88 (t,3H), 1,19 (s,3H), 1,33-1,47 (m,3H), 1,49 (s,3H), 1,55-1,64 (m,3H), 1,82 (d,1H), 2,07 (m,2H), 2,10 (s,3H), 2,29 (dd,1H), 2,73 (dd,1H), 2,73-2,95 (m,1H), 4,17 (d,1H), 4,23 (c,1H), 5,13 (t,1H), 5,61 (c,1H), 6,29 (d,1H), 6,40 (dd,1H), 7,43 (d,1H).

6. példa

6.1 (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav

250 ml metanol és 15 ml víz elegyét nitrogéngázzal levegőmentesítjük, és 5,52 g (138 mmol) szemcsés nátrium-hidroxidot adunk hozzá. Amint az elegy homogén lesz, hozzáadunk 12,48 g (27,6 mmol) (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat egyszerre, és a szuszpenziót addig keverjük, amíg sárga oldat keletkezik. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten, cseppenként hozzáadunk 36,1 ml (276 mmol) pentakarbonil-vasat, és az elegyet 20 órán keresztül 50 °C-on hevítjük nitrogéngáz atmoszférában. A lehűlt reakcióelegyet 1000 ml jéghideg vizes 2M kénsavoldathoz öntjük, hozzáadunk 750 ml metilén-dikloridot, a szerves fázist elválasztjuk, és a tiszta, vizes fázist el-



dobjuk. A szerves fázist 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, megszárítjuk nátrium-szulfáton, leszűrjük, és eredeti térfogatának felére bepároljuk csökkentett nyomáson. A visszamaradt oldatot szilikagél rétegen átszűrjük, majd először metilén-dikloriddal, ezt követően etil-acetáttal, végül etil-acetát/metanol 1:1 arányú elegyével eluáljuk. Csökkentett nyomáson végzett bepárlás után fehér habot kapunk, amelyet diizopropil-éterrel triturálunk, ekkor a várt (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavat nyerjük piszkosfehér, szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja: 210 °C (bomlás közben).

Kitermelés: 12,7 g (27,7 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 1,87 (t,3H), 0,93 (s,2,7H), 0,96 (s,0,3H), 1,25-1,60 (m,6H), 1,49 (s,3H), 1,75 (d,2H), 1,91-2,0 (m,2H), 2,0-2,1 (m,1H), 2,16 (c,1H), 2,22-2,37 (m,2H), 2,37-2,55 (m,2H), 4,15 (c,1H), 4,68 (t,0,9H), 4,89 (c,0,9H), 5,10 (d,0,1H), 5,15 (c,1H), 5,21 (t,0,1H), 5,50 (c,1H), 5,70 (s,0,1H), 5,81 (s,0,9H).

6.2 [(20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav]anhidrid

A (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α -9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavból 12,6 g-ot (27,7 mmol) reagáltatunk a referencia példákban leírtak szerint, ekkor 17,2 g nyerste termék formájában kapjuk meg a [(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α -9 α -difluor-11 β -hidroxi-



-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav] anhidridet, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

6.3 (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α -
- (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

A referencia példákban leírtak szerint előállított 17,2 g [(20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav] anhidridet reagáltatva, majd a reakcióelegyet feldolgozva 16,6 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot kapunk, amelyet minden további nélkül felhasználunk a következő lépésben.

6.4 (20R,S) -6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -17 β - (metil-tio) -androszt-4-én-3-on

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, kiindulási anyagként 16,6 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) (20R,S) -3-oxo-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -androszt-4-én-17 β -karboxilátot alkalmazva a reakcióelegy feldolgozása után 12 g piszkosfehér port kapunk, amelyet alacsony nyomású folyadékkromatográfiával, szilikagélen tisztítva, eluensként dietil-éter és petroléter 75:25 arányú elegyét használva 6 g fehér, szilárd terméket kapunk, amelyet acetonitrilből átkristályosítva 4 g (20R,S) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -17 β - (metil-tio) -androszt-4-én-3-on-t nyerünk, amely az epimerek 90:10 arányú keveréke. Ezt preparatív nagy-



nyomású folyadékkromatográfiával, Dynamax oszlopot és mozgó fázisként metanol/víz elegyet alkalmazva rezolválunk. A (20R) epimert fehér, szilárd anyagként kapjuk meg.

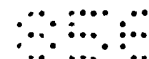
Kitermelés: 3,4 g (7,45 mmol), olvadáspontja: 180 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 1,90 (t, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,36-1,54 (m, 7H), 1,49 (s, 3H), 1,72 (d, 1H), 1,93-2,10 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,16 (c, 1H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,28-2,54 (m, 2H), 4,13 (c, 1H), 4,17 (d, 1H), 5,12 (c, 1H), 5,15 (t, 1H), 5,50 (c, 1H), 5,81 (s, 1H).

6.5 (20R,S)-9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on

A fentiekkel analóg módon eljárva a (2-tioxo-1,2-dihidropirid-1-il)-(20R,S)-3-oxo-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-androszt-4-én-17 β -karboxilát 2,41 g-jából alacsony nyomású folyadékkromatográfiával, szilikagélen, dietil-éter/petroléter (9:1) eleggyel végzett tisztítás, majd ciklohexánból történt átkristályosítás után 0,58 g (1,32 mmol) (20R,S)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on-t kapunk fehér, szilárd anyagként, amelyben a sztereoizomerek aránya 90:10, olvadáspontja: 161-163 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 0,89 (t, 3H), 1,05 (s, 0,3H), 1,14 (s, 0,27H), 1,25-1,75 (m, 9H), 1,48 (s, 0,3H), 1,49 (s, 0,27H), 1,92-2,10 (m, 3H), 2,03 (s, 0,3H), 2,09 (s, 0,27H), 2,18-2,60 (m, 6H), 4,10 (c, 1H), 4,13 (d, 0,9H), 4,75 (d, 0,1H), 5,03 (c, 0,9H), 5,06 (c, 0,1H), 5,10 (t, 0,1H), 5,14 (t, 1H), 5,68 (s, 1H).



6.6 (20R)-6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszt-4-én-3-on

1,04 g (2,28 mmol) (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on-t
a korábban ismertetett módon reagáltatva, és a reakcióelegyet
feldolgozva 1,05 g fehér habot kapunk, amelyet alacsony nyo-
mású folyadékkromatográfiával tisztítunk szilikagélen, eluens-
ként metilén-diklorid/metanol 99:1 arányú elegyét alkalmazva,
ekkor 0,11 g (0,23 mmol) (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszt-4-
-én-3-on-t kapunk, amelynek olvadáspontja: 185-188 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 1,89 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,33-1,66
(m, 7H), 1,49 (s, 3H), 1,73 (d, 1H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,08
(dt, 1H), 2,19 (c, 1H), 2,03-2,36 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 4,15
(c, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,50 (c, 1H),
5,60 (dd, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,81 (s, 1H).

7. példa

7.1 (20R)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-
-3-on

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hid-
roxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on-ból 3 g-ot (6,6
mmol) 90 ml acetonban feloldunk, és az oldathoz cseppenként
2,1 g (3,36 mmol) dikálium-[pentaoxo-szulfát] 18 ml vízzel ké-
szített oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 40 percen keresz-
tül keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomá-



son bepárolva halványsárga gumyszerű anyagot kapunk. Ezt feloldjuk 200 ml kloroformban, az oldatot 2x200 ml vízzel mossuk, ezt követően pedig 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal. A szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk, ekkor halványsárga hab keletkezik. Ezt a habot alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, és a kívánt (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-on-t fehér szilárd anyagként kapjuk meg.

Kitermelés: 0,65 g (1,4 mmol), olvadáspontja: 179-180 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 0,87 (t, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,49-1,82 (m, 5H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,29 (c, 1H), 2,54-2,70 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 4,15 (c, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,41 (c, 1H), 5,47 (c, 1H), 5,65 (c, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H).

7.2 (20R)-9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-on

1 g (2,3 mmol) (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-ont kiindulási anyagként kezelve a fentebb leírt módon reagáltatunk, és a kívánt (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-ont fehér, szilárd anyagként izoláljuk. Kitermelés: 0,25 g (0,55 mmol). Olvadáspontja: 175 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 0,87 (t, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,28-1,43 (m, 3H), 1,43-1,99 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 2,35 (dd, 1H), 2,35-2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 4,15 (c, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,32 (c, 1H),



5,48 (t,1H), 6,03 (s,1H), 6,23 (dd,1H), 7,27 (d,1H).

8. példa

8.1 (20R)-6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén- -dioxi)-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on

0,3 g (0,64 mmol) (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-
-1,4-dién-3-on-t 20 ml kloroformmal készített oldatban,
25 °C-on 0,24 g (1,4 mmol) 3-klór-perbenzoesavval egyesítünk,
és az elegyet 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezt
követően nátrium-szulfid vizes oldatával kezeljük, és egymást
követően 2 x 25 ml vízzel, 2 x 25 ml 2M-os nátrium-karbonát-
-oldattal, 25 ml vízzel és 25 ml telített nátrium-klorid-
-oldattal mossuk, megszárítjuk magnézium-szulfát felett,
csökkentett nyomáson bepároljuk, és a kapott színtelen habot
forró diizopropil-éterrel trituráljuk. A (20R)-6 α ,9 α -difluor-
-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-szulfonil)-
-androszta-1,4-dién-3-on fehér, szilárd anyag.

Olvadáspontja: 149-150 °C. Kitermelés: 0,2 g (0,41 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 0,87 (t,3H), 1,29 (s,3H), 1,29-1,48
(m,3H), 1,50 (s,3H), 1,53-1,60 (m,2H), 1,66-1,77 (m,2H), 1,87
(d,1H), 1,90-2,05 (m,2H), 2,29 (c,1H), 2,60-2,76 (m,1H),
3,0 (s,3H), 4,20 (c,1H), 4,49 (d,1H), 5,46 (t,1H), 5,50 (c,1H),
5,65 (c,1H), 6,12 (s,1H), 6,30 (dd,1H), 7,27 (dd,1H).



9. példa

9.1 9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)- -17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on

9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on 1,4 g-ját (3,3 mmol) 150 ml kloroformban oldjuk, és hozzáadunk 2,2 g (6,8 mmol) 3-klór-perbenzoesavat 25 °C-on. Amint a reakció befejeződött (ellenőrzés vékonyréteg-kromatográfiával) a reakcióelegyet a fentebb leírtak szerint feldolgozzuk, és a maradékot alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, eluensként kloroform/metanol 95:5 térfogat arányú elegyet használva; a kapott anyagot aceton és hexán elegyből átkristályosítva a 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on-t fehér por formájában izoláljuk.

Kitermelés: 0,24 g (0,53 mmol). Olvadáspontja: 180 °C (bomlás közben).

¹H-NMR spektrum (DMSO, d₆): 1,29 (s, 3H), 1,29-1,42 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,59 (dd, 1H), 1,73-1,88 (m, 3H), 1,99 (dt, 1H), 2,10 (dt, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,49-2,70 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 4,18 (c, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,40 (c, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H).

10. példa

10.1 (20S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β - -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on

0,16 g (20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-



-11 β -hidroxí-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on 2 ml etanolal készült oldatát nitrogéngázzal átöblítjük, majd katalitikus mennyiségű ródium-bisz [trifenil-foszfin] kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet hidrogén-túlnyomás alatt keverjük, amíg az egy ekvivalens mennyiségű hidrogéngázt vesz fel.

Ezután a reakcióelegyet 50 ml vízzel mossuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot szilikagélen, etil-acetát/ciklohexán 1:1 arányú elegyével, alacsony nyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk. A (20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxí-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on fehér por. Kitermelés: 0,15 g.

Elemi analízis: C 63,3 %, H 7,6 % talált

C 63,1 %, H 7,51 % számított.

11. példa

11.1 (20R)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β - -hidoxi-17 β -(metil-tio)-androsztán-3-on

Az 1. példában ismertetett eljárás szerint, kiindulási anyagként (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxí-3-oxo-androsztán-17 β -karboxilátot alkalmazva, és a reakcióelegy feldolgozása után nyert terméket alacsony nyomású folyadékkromatográfiával, szilikagélen, etil-acetát/ciklohexán 1:1 arányú elegyével eluálva a várt (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxí-17 β -(metil-tio)-androsztán-3-ont piszkosfehér, szilárd anyag formájában kapjuk meg.

Elemi analízis: számított: C 62,9 %, H 7,9 %



talált: C 62,6 %, H 7,9 %.

12. példa

12.1 (20R)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β - -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-dion

0,15 g (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3,6-diont feloldunk 2 ml toluol és 2 ml etanol elegyében, az oldatot nitrogéngázzal alaposan átöblítjük, hozzáadunk 0,015 g ródiüm-bisz[trifenil-foszfin]-kloridot és 3×10^4 Pa (0,3 bar) nyomáson hidrogénezzük egy éjjelen át, majd 6 órán keresztül 50 °C-on tartjuk, végül szobahőmérsékleten áll 3 napig. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bekonzentráljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk etil-acetát/ciklohexán (1:2) eluenst használva. A (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-diont fehér por alakjában izoláljuk.

Kitermelés: 0,08 g.

Elemi analízis: számított: C 63,7 %, H 7,35 %

talált: C 64,0 %, H 7,5 %.

1. referencia példa

1.1. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β - -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

7,9 g (20 mmol) 9 α -fluor-11 α -,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav 65 ml tetrahidrofuránnal készített, jól kevert szuszpenziójához, 25 °C-on 9,2 ml (100



mmol) butiraldehidet és 0,2 g (1,97 mmol) perklórsavat adunk. Miután a reakcióelegy homogén lesz (1-5 óra), a perklórsavat 0,2 g (1,97 mmol) trietil-aminnal semlegesítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó szilárd anyagot feloldjuk 2M nátrium-hidroxid-oldatban, és a kapott vizes oldatot dietil-éterrel néhányszor mossuk. A vizes oldatot 10M sósavoldattal semlegesítjük, a fehér csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson, 80 °C-on szárítjuk éjjelen át. A várt (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav olvadáspontja 205 °C (bomlás közben).

Kitermelés: 8,5 g (18,3 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,85 (m,3H), 0,96 (s,3H), 1,22-1,46 (c,4H), 1,50 (s,3H), 1,49-1,61 (m,3H), 1,70-1,97 (m,4H), 2,33 (dd,,1H), 2,34-2,50 (m,1H), 2,62 (dt,1H), 4,15 (c,1H), 4,67 (t,0,9H), 4,85 (d,0,9H), 5,08 (d,0,1H), 5,16 (t,0,1H), 5,89 (m,1H), 6,01 (s,1H), 6,23 (dd,1H), 7,29 (d,1H).

A vegyületet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

2. referencia példa

2.1. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

50 g (126 mmol) 6 α ,9 α -difluor-11 α -,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav 2 l tetrahidrofuránnal készített, jól kevert szuszpenziójához, 25 °C-on, nitrogéngáz



atmoszférában hozzáadunk 59,2 g (820 mmol) butiraldehidet és 1,2 g (11,8 mmol) perklórsavat. A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük, majd 1,2 g (11,8 mmol) trietil-amint adunk hozzá cseppenként. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a visszamaradó sárga olajat megoszlatjuk 1 liter etil-acetát és 2M nátrium-karbonát-oldat között. A vizes fázist dekantáljuk, további 400 ml etil-acetáttal mossuk, 10M sósavoldattal pH 2-ig savanyítjuk, és 1 liter dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett megszárítjuk. A szárítószer kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk a visszamaradó fehér anyagot ciklohexánnal eldörzsöljük, és 80 °C-on szárítjuk csökkentett nyomáson éjjelen át. A várt (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α -9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav mennyisége 54,8 g (121 mmol).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,85 (m,3H), 0,96 (s,3H), 1,22-1,46 (c,4H), 1,50 (s,3H), 1,49-1,62 (m,3H), 1,79 (c,1H), 1,90-2,06 (m,3H), 2,26 (c,1H), 2,45-2,67 (m,1H), 4,17 (c,1H), 4,68 (t,0,8H), 4,88 (d,0,8H), 5,10 (d,0,2H), 5,19 (t,0,2H), 5,45 (d,1H), 5,63 (c,1H), 6,10 (s,1H), 6,29 (dd,1H), 7,35 (d,1H). Ezt a vegyületet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

2.2. (20R,S)-15 α ,17 α -[(E)-2-(Butenilidén-dioxi)]-9 α -
-fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
-karbonsav

Az előző példával analóg módon eljárva, kiindulási



anyagként 8,9 g (23,4 mmol) 9 α -fluor-11 α ,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat és 7,4 g (105,3 mmol) krotonaldehidet használva a reakcióelegy feldolgozása után 9,1 g (21 mmol) (20R,S)-16 α ,17 α -[(E)-(butenilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO, d_6): 0,96 (s, 3H), 1,30-1,43 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,64 (dd, 0,6H), 1,68 (dd, 2,4H), 1,68-2,0 (m, 5H), 2,34 (dd, 1H), 2,35-2,52 (m, 1H), 2,64 (dt, 1H), 4,15 (c, 1H), 4,85 (d, 0,8H), 4,97 (d, 0,8H), 5,07 (d, 0,2H), 5,28 (ddd, 0,2H), 5,33-5,40 (m, 1,8H), 5,46 (d, 0,2H), 5,92 (m, 0,8H), 6,03 (s, 1H), 6,23 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H).

Ezt a vegyületet így használtuk fel a következő lépésben.

2.3. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

A fentiekkel analóg módon eljárva, de kiindulási anyagként 2,1 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat használva a reakcióelegy feldolgozása után 1,6 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO, d_6): 0,8-0,9 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,2-1,45 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,48-1,65 (m, 3H), 1,8-1,9 (m, 1H), 2-2,2 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,6-2,95 (m, 2H), 4,2-4,3 (c, 1H), 4,68 (t, 0,8H), 4,88 (d, 0,8H), 5,1 (d, 0,2H), 5,23 (t, 0,2H), 5,52 (c, 0,2H), 5,62 (c, 0,8H), 6,29 (d, 1H), 6,4 (dd, 1H), 7,41 (2d, 1H).



2.4. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav

2,4 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavból a fentiekkel analóg módon eljárva 2,15 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavat kapunk.

3. referencia példa

3.1. 9 α -Fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

7,9 g (20 mmol) 9 α -fluor-11 α ,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat elszuszpendálunk 100 ml acetonban, majd 0,2 g (1,97 mmol) perklórsavat adunk hozzá 25 °C-on. A fentebb leírtakkal analóg módon eljárva a reakcióelegy feldolgozása után 7 g (16,7 mmol) 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat kapunk. Olvadáspontja: 316 °C (bomlás közben).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,94 (s,3H), 1,15 (s,3H), 1,20 (s,3H), 1,26-1,40 (m,1H), 1,49 (s,3H), 1,47-1,51 (m,1H), 1,53-1,62 (dt,1H), 1,68 (d,1H), 1,69-1,95 (m,3H), 2,33 (dd,1H), 2,35-2,52 (m,1H), 2,64 (dt,1H), 4,15 (c,1H), 4,95 (d,1H), 6,34 (m,1H), 6,02 (s,1H), 6,21 (dd,1H), 7,27 (d,1H).

A vegyületet változatlan formában használtuk fel a következő lépésben.

3.2. 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

A fentiekkel analóg módon eljárva, kiindulási anyagként



45 g (112,9 mmol) 6 α ,9 α -difluor-11 α ,16 α ,17 α -trihidrox-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat alkalmazva a reakcióelegy feldolgozása után 40,9 g (93,3 mmol) 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat kapunk, amely 285-7 °C-on olvad (bomlás közben).

¹H-NMR spektrum (DMSO,d₆): 0,93 (s,3H), 1,15 (s,3H), 1,31 (s,3H), 1,40-1,67 (m,4H), 1,50 (s,3H), 1,69 (d,1H), 1,80-2,02 (m,2H), 2,26 (c,1H), 2,48-2,65 (m,1H), 4,17 (c,1H), 4,97 (d,1H), 5,43 (c,1H), 5,64 (m,1H), 6,10 (s,1H), 6,28 (dd,1H), 7,27 (dd,1H).

A vegyületet változatlan formában használtuk fel a következő lépésben.

4. referencia példa

4.1. 9 α -Fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav--dietil-foszforsav-anhidrid

1,05 g (2,5 mmol) 9 α -fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav 35 ml tetrahidrofuránnal készített kevert szuszpenziójához, amely 1 g 4A típusú aktivált molekulaszitát is tartalmaz, 25 °C-on, nitrogéngáz atmoszférában 0,7 ml (5 mmol) trietil-amint adunk. Fél óráig tartó keverés után a reakcióelegyhez 0,54 ml (3,75 mmol) dietil-klór-foszfátot adagolunk 45 perc alatt, majd a keverést még további 90 percen át folytatjuk. A reakcióelegyet celite rétegen átszűrjük, a tetrahidrofuránt csökkentett nyo-



máson lepároljuk, és a kapott nyers olajat felvesszük 50 ml etil-acetátban. Az etil-acetátos oldatot mossuk 25 ml 1M sósavoldattal, kétszer 25 ml vízzel és kétszer 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett megszárítjuk, a szárítószeret kiszűrjük, és a szűrletet betöményítjük csökkentett nyomáson, ekkor nyers, sárga olaj formájában 1,5 g 9α -fluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsav-di-etil-foszforsav-anhidridet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

4.2. $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsav-di-etil-foszforsav-anhidrid

7,04 g (16 mmol) $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsavból a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 9,8 g $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsav-di-etil-foszforsavanhidridet nyerünk, melyet változatlan formában viszünk be a következő reakciólépésbe.

4.3. (20R,S)- $16\alpha,17\alpha$ -(Butilidén-dioxi)- $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsav-di-etil-foszforsav-anhidrid

14,5 g (32 mmol) (20R,S)- $16\alpha,17\alpha$ -(butilidén-dioxi)- $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11α -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbonsavból kiindulva és a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 19,5 g (nyers) (20R,S)- $16\alpha,17\alpha$ -(butilidén-dioxi)- $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -



-hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-fosz-
forsav-anhidridet kapunk, amelyet változatlan formában viszünk
be a következő reakciólépésbe.

4.4. (20R,S)-16 α ,17 α -[(E)-(2-Butenilidén-dioxi)]-9 α -fluor-
-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-
-dietil-foszforsav-anhidrid

10,0 g (23,1 mmol) (20R,S)-16 α ,17 α -[(E)-(2-butenilidén-
dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -kar-
bonsavból a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 13 g
(nyers) (20R,S)-16 α ,17 α -[(E)-(2-butenilidén-dioxi)-9 α -fluor-
11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-fosz-
forsav-anhidridet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül
használunk fel a következő lépésben.

4.5. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -
-hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-
-dietil-foszforsav-anhidrid

6,4 g (15,2 mmol) (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-
-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav
mint kiindulási anyag a fentiekkel analóg módon végzett reak-
ció után 7,5 g nyers, sárga olajat eredményez, amely
(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidrid,
melyet változatlan formában használunk fel a következő lépés-
ben.

4.6. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -
-hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-
-dietil-foszforsav-anhidrid



1,46 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavból kiindulva és a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 2,06 g (nyers) (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridet kapunk.

4.7. (20R)-6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidrid

2 g (20R)-16 α ,17 α -(2-butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsavból a fenteben leírtakkal analóg módon eljárva (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridet kapunk.

4.8. (20R,S)-16 α ,17 α -(Butilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidrid

2,1 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavból kiindulva, és a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 2,8 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridet kapunk.

5. referencia példa

5.1. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pírid-1-il)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát



3,4 g 9 α -fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidrid 30 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldata és 5 g aktivált 4A típusú molekulaszita keverékét fénytől védve keverjük egy reakcióedényben 20 °C-on, nitrogéngáz atmoszférában, majd hozzáadunk 1,13 g (7,6 mmol) nátrium-(N-oxo-piridin-2)-tiolátot. A reakció lezajlása után (ellenőrzés vékonyréteg-kromatográfiával) a reakcióelegyet leszűrjük, és a szűrletet 150 ml jéghideg vízre öntjük. A képződő sárga csapadékot leszűrjük, hideg vízzel mossuk, majd feloldjuk metiléndikloridban. A kapott oldatot hideg vízzel, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfáton megszáritjuk. A szárítószer kiszűrése után a tiszta, sárga oldatot 20 °C-on és csökkentett nyomáson (13 Hgmm = 1733 Pa) bepároljuk, ekkor csillogó, sárgaszínű anyagként nyerjük a (2-tioxi-1,2-dihidropirid-1-il)-9 α -fluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot 2,5 g-nyi mennyiségben. Ezt változatlan formában használjuk fel a következő lépésben. A fenti eljárás minden lépését a fény kizárása mellett végezzük, amennyire ez lehetséges.

5.2. (2-Tioxi-1,2-dihidro-pirid-1-il)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

9,7 g 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidrox-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridből a fentebb leírtakkal analóg módon eljárva 8,41 g (2-tioxi-1,2-dihidro-pirid-1-il)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hid-



roxi-16 α ,17 α - (izopropilidén-dioxi) -3-oxo-androszta-1,4-dién-
-17 β -karboxilátot kapunk, melyet változtatás nélkül használunk
fel a következő reakciólépésben.

5.3. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α -
- (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

19,5 g (20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-
-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-
-foszforsav-anhidridből a reakcióelegy feldolgozása után
19,5 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α - (bu-
tilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-
-dién-17 β -karboxilátot kapunk, melyet további tisztítás nélkül
használunk fel a következő reakcióban.

5.4. (2-Toxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α -
- [(E) - (2-butenilidén-dioxi)] -9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-
-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

2 g (20R,S) -16 α ,17 α - [(E) - (2-butenilidén-dioxi)] -9 α -fluor-
-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-
-foszforsav-anhidridből a reakcióelegy feldolgozása után
1,90 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α - [(E) -
- (2-butenilidén-dioxi)] -9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-
-1,4-dién-17 β -karboxilátot kapunk, melyet változatlan formában
használunk fel a következő reakcióban.

5.5. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il) - (20R,S) -16 α ,17 α -
- (butilidén-dioxi) -9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-and-
-roszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

Kiindulási anyagként 4,2 g (20R,S) -16 α ,17 α - (butilidén-di-



oxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridet használva analóg eljárás szerint 3 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot kapunk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

5.6. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R,S)-16 α ,17 α -
-(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-
-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilát

A fentiekkel analóg eljárás szerint 2,0 g (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridből a reakcióelegy feldolgozása után 1,83 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3,6-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karboxilátot nyerünk.

5.7. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R)-16 α ,17 α -
-(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androsztán-17 β -karboxilát

A fentebb leírtakkal analóg módon eljárva a (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidridből (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androsztán-17 β -karboxilátot kapunk.

5.8. (2-Tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-(20R,S)-16 α ,17 α -
-(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androszt-4-dién-17 β -karboxilát

A fentebb leírtakkal analóg eljárás szerint a (20R,S)-



-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-
-4-én-17 β -karbonsav-dietil-foszforsav-anhidrid 2,8 g-nyi
mennyiségéből kapunk 2,4 g (2-tioxo-1,2-dihidro-pirid-1-il)-
-(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-)9 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-
-androszt-4-én-17 β -karboxilátot.

6. referencia példa

6.1. 9 α -Fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-3,6-dioxo-and- roszta-1,4-dién-17 β -karbonsav

2,4 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-
-dién-3,6,20-trion vízmentes N,N-dimetilformamiddal készített
oldatához 1,68 g dikálium-peroxidot és 1,56 g 18-koronaéter-6-
ot adunk. A reakcióelegy felmelegszi 48 °C-ra, ezért vissza-
hűtjük 40 °C-ra. A reakcióelegyhez ezután 300 ml vizet adunk,
a pH-t savval 9-re beállítjuk, etil-acetáttal mossuk, majd
tömény sósavval pH 2-ig savanyítjuk, és háromszor extraháljuk
etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktot telített ná-
trium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszá-
rítjuk. A szárítószer kiszűrése után a szűrletet csökkentett nyo-
máson bepárolva, és a keletkezett narancssárga port etil-ace-
táttal triturálva 0,7 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-3,6-
-dioxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbonsavat kapunk, amelyet
változatlan formában használunk fel a következő lépésben.

7. referencia példa

7.1. 9 α -Fluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-pregna- -1,4-dién-3,6,20-trion



4,32 g 21-(acetil-oxi)-9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxipregna-1,4-dién-3,6,20-trion 200 ml inert gázzal átöblített metanol és 50 ml tetrahidrofurán kevert szuszpenziójához inert atmoszférában 0,62 g kálium-karbonát 10 ml vízzel készült oldatát adagoljuk egy óra alatt. Ezután a reakcióelegyet hígított sósavoldattal pH 6-ig savanyítjuk, lehűtjük 0 °C-ra, a kiváló csapadékot kiszűrjük és hideg metanollal mossuk. Kapunk 2,78 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dién-3,6,20-triont barnássárga por formájában, amelynek olvadáspontja 255-6 °C.

8. referencia példa

8.1. 21-(Acetil-oxi)-9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -

-trihidroxipregna-1,4-dién-3,6,20-trion

6,7 g 21-(acetil-oxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxipregna-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-pregna-1,4-dién-3,6,20-trion 200 ml hangyasavval készült kevert oldatát inert atmoszférában hevítjük 70-75 °C-on 6 órán keresztül, majd éjjelen át állni hagyjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot felvesszük toluolban és csökkentett nyomáson ismét bepároljuk. A maradékot 40 ml metanolban elszuszpendáljuk és lassan tömény ammónium-hidroxid-oldatot adagolunk hozzá, amíg a reakcióelegy pH értéke 9-10 lesz. Ezután az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, a csapadékot kiszűrjük, hideg metanollal mossuk és levegő átszívással szárítjuk. Halvány sárga por alakjában 4,32 g 21-(acetil-oxi)-9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxipregna-1,4-dién-3,6,20-triont kapunk.



9. referencia példa

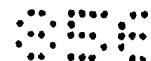
9.1. (20R)-6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsav

5 g (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav 100 ml etanollal készített, kevert oldatához 5 g 5 %-os csontszenes palládium katalizátort adunk, és néhány órán át 3×10^4 Pa (0,3 bar) nyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegyet celite-en átszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, ekkor 4,7 g (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-3-oxo-androsztán-17 β -karbonsavat kapunk fehér hab formájában.

10. referencia példa

10.1. 9 α -Fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsav

2 g 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-pregn-4-én-3,20-dion 30 ml N,N-dimetil-formamiddal képezett elegyéhez keverés közben hozzáadunk 1,4 g dikálium-peroxidot, majd ezt követően 1,3 g 18-koronaéter-6-ot, és az elegy hőmérsékletét hűtéssel 25-38 °C között tartjuk. A reakcióelegyhez fél óra keverés után 300 ml vizet adunk, a pH-t 9-re beállítjuk, az oldatot etil-acetáttal mossuk kétszer, az oldatot tömény sósavoldattal pH 2-ig megsavanyítjuk, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószer kiszűrése után a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, ekkor fehér, szilárd anyagként 0,9 g 9 α -fluor-



-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-3-oxo-androszt-4-én-17 β -karbonsavat kapunk.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyászati készítmények is, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható vivő- vagy bevonóanyag mellett legalább egy (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét tartalmazzák.

Farmakológiai felhasználás

A találmány tárgyát képezi egy helyi gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív és allergia ellenes hatású szteroid vagy annak egy gyógyászati készítménye az alábbiak szerint:

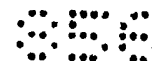
- az olyan bőrmegbetegedések, mint a bőrgyulladás, pszoriázis, nap okozta leégés, ekcéma, neurodermatitisz és végbéltáji viszketés helyi kezelése;

- az olyan légúti megbetegedések, mint az allergia, asztma és nátha, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, tüdőszöveti megbetegedések és fibrózisok inhalációs kezelése;

- gyulladásos bélbetegségek, mint a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-féle betegség helyi kezelése; és

- a szem kötőhártyájának és a kötőhártyagyulladásnak a helyi kezelése.

A felsorolt megbetegedések találmány szerinti szteroidokkal történő helyi kezelése során a tipikus szisztémás szteroid hatások mellett alig vagy egyáltalán nem lépnek fel olyan mellékhatások, mint például a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese funkciók gátlása, a glükóz-tartalék mobilizációja, kollagén rendellenességek, a só-víz háztartás befolyásolása, a mellékvese sorvadása, csontritkulás és a csontnövekedés



gátlása, valamint a csecsemőmirigy szövetének sorvadása.

A fenti célt az alábbiak kombinálásával érhetjük el: a szteroid közvetlen bejuttatása az alkalmazás helyére, csökkentett szisztémás aktivitás, amelyet gátolt lassított felszívódás vagy a szteroid gyors in vivo metabolizmusa segíthet elő. Így a szteroid inaktiválódása történhet a célszervben végbemenő metabolizmus, vagy felszívódás után az általános keringésben végbemenő metabolizmus, illetve kiválasztódás útján. Az ilyen vegyületeket gyakran nevezik "lágy" ("soft") szteroidoknak is.

Farmakológiai vizsgálórendszerek

A találmány szerinti vegyületek biológiai vizsgálati eredményeit az alábbiakban mutatjuk be:

Glükokortikoid agonista hatékonyság

A szteroidok kötődése a patkány csecsemőmirigyből izolált glükokortikoid receptorhoz:

Mellékveséjétől megfosztott hím patkányok csecsemőmirigyét eltávolítjuk és homogenizáljuk azokat 3-(4-morfolino)-propán-szulfonsav és ditiotreit pufferben, majd 100 000 g-nél centrifugáljuk. A felülúszó citoszolt használjuk fel receptor forrásként. A vizsgálandó szteroidot (1-16 nM koncentrációban és megkétszerezéses hígításban) és ^3H -dexametazont (4 nM) egyensúlyba hozunk a receptorral 4 °C-on 24 órán keresztül. A kötött ^3H -dexametazont a szabad dexametazontól a dextránnal bevont aktívszén technikával választjuk el, és folyadékszintillációs módszerrel kvantifikáljuk. Az IC_{50} értéket (azt a koncentrációt, amely a ^3H -dexametazon kötődését 50 %-kal



csökkenti) abból a görbéből állapítjuk meg, amely az egyes frakciókban kötött és a hozzáadott szteroidkoncentrációk arányát tünteti fel.

Az itt következő eredmények mutatják be a találmány szerinti vegyületnek a glükokortikoid receptorkötési tesztben mutatott hatékonyságát:

| | |
|---|--------|
| 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi) -
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 1,6 nM |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi) -
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 1,7 nM |
|---|--------|

| | |
|---|---------|
| (20R,S)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 11,3 nM |
|---|---------|

| | |
|---|--------|
| 9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi) -
-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on | 3,8 nM |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi) -
-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-on | 6,6 nM |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-
dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 3,2 nM |
|---|--------|

| | |
|--|--------|
| (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -[(E)-(butilidén-
-dioxi)]-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 2,6 nM |
|--|--------|



| | |
|--|-------------------------|
| (20R,S)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-
-17 β -(izopropil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 5,5 nM |
| (20R,S)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-
-17 β -(etil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 4,1 nM |
| (20R)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-
-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 7,5 nM |
| (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 3,7 nM |
| 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-
-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 4,1 nM |
| (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-én-3-on | 0,3 nM |
| (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on | 2,7 nM |
| (20S)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-én-3-on | 2,5 nM |
| (20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-
-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on | 2,9 nM-tól
3,2 nM-ig |



(20R) -9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-
-dioxi) -17 β - (metil-tio) -androszta-1,4-dién-3,6-dion 2,4 nM

(20R,S) -9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -
-17 β - (metil-tio) -androszt-4-én-3-on (sztereoizomerek
aránya 90:10) 2,5 nM

9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (izopropilidén-dioxi) -
-17 β - (2-piridil-tio) -androszta-1,4-dién-3-on 27 nM

(20S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androszt-4-én-3-on 2,9 nM

(20S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -6 α ,9 α -difluor-11 β -
-hidroxi-17 β - (metil-tio) -androsztán-3-on 2,6 nM

(20S) -16 α ,17 α - (butilidén-dioxi) -9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β - (metil-tio) -androsz-4-én-3,6-dion 3,4 nM

A további vizsgálatok, melyek a találmány szerinti vegyületek hatékonyságát bizonyítják, a következők. A következő reprezentatív vegyület illusztrálja a találmány szerinti vegyületekben megnyilvánuló farmakológiai hatékonyságot. A vegyület neve:

(20R) -6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α - (butilidén-
-dioxi) -17 β - (metil-tio) -androszta-4-én-3-on.



A humán perifériás vér monocitáiból kibocsátott tumor nekrózis faktor (TNF- α) gátlása

A monocitákat normál humán donorok vérmintáiból állítottuk elő. A leukocita frakciót nem-folyamatos metrizamid-grádiemssel mostuk, és centrifugálással frakcionáltuk. A monocitákban dús réteget leszívattuk, a sejteket mostuk, majd teljes, illetve differenciáló számolással meghatároztuk a monociták számát. A sejteket 96 titrálóhelyes lemezen engedjük megtapadni 1-2 órán keresztül (titrálóhelyenként 8×10^5 monocitát véve), ezt követően a szteroiddal 18 órán keresztül inkubáltuk (37 °C-on 5 % széndioxidot tartalmazó légtérben). Ezután a sejteket 10 ng/ml koncentrációjú lipopoliszahariddal aktiváltuk 4 órán keresztül, és a TNF- α mennyiségét enzimhez kötött immunoszorbens módszerrel (ELISA) meghatároztuk. A TNF- α mennyiségi meghatározása során fedő antitestként kecske anti-humán TNF- α -t, másodlagos antitestként nyúl anti-humán TNF- α -t, míg kimutatási antitestként kecske anti-nyúl IgG torma peroxidázt alkalmaztunk. Az IC_{50} érték azt a szteroid koncentrációt jelenti, amely a TNF- α felszabadulását 50 %-kal csökkenti. Ezen vegyület esetében az IC_{50} értéke = 0,25 nM.

Tirozin aminoszferáz aktivitás indukálása:

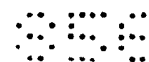
Patkánymájából származó H4IIE sejteket tenyésztettünk 4 napon keresztül, amíg a sejtek összefüggő réteget képeztek. Ezután a tápoldatot frissre cseréltük, amely friss tápoldat 0-100 nmól mennyiségű vizsgálandó szteroidot tartalmazott, és amelyet a megháromszorozott titrálóhelyekhez adtunk. Éjjelen át végzett inkubálás után a tápoldatot eltávolítottuk, a sej-



teket feloldottuk, és a kivonatot 1 ml végső térfogatban, pH 7,3-as foszfát pufferben egyensúlyba hoztuk α -ketoglutaráttal és piridoxál-foszfáttal 37 °C-on. A tirozin aminotranszferáz aktivitást tirozin hozzáadással és 10 percig 37 °C-on végzett inkubálással indítottuk be. A reakciót 10M vizes nátrium-hidroxid-oldattal állítottuk le. A 4-hidroxi-benzaldehid abszorbanciáját lemezleolvasóval határoztuk meg 340 nm-en. Referenciának a sztenderd vegyület (dexametazon) által okozott maximális abszorbancia változást tekintettük. Az egyes vizsgált szteroid koncentrációk okozta abszorbancia változás és a maximálisan elérhető abszorbancia hányadosát ábráztuk a szteroidkoncentráció függvényében. Az ED_{50} értéknek azt a koncentrációt tekintettük, amely a maximálisan elérhető tirozin aminotranszferáz aktivitás 50 %-ának megfelelő nagyságú aktivitásnövekedést eredményez. A szóbanforgó vegyület IC_{50} értéke = 0,3 nM.

Patkány tüdőödéma gátlása in vivo:

A vizsgálandó vegyületeket 1 % karboximetil-cellulóz/0,2% Tween 80 elegyében szuszpendáltuk a kívánt koncentráció kétszeresében, és ultrahang segítségével szuszpenziót képeztünk. Ezt a szuszpenziót intratracheálisan adagoltuk hím patkányoknak (Sprague-Dawley törzs, csoportonként 6 állat, testtömegük egyenként körülbelül 350 g) 0. órakor és a 24. órakor. Az első adagolásnál a hatóanyag-szuszpenziót fiziológiás nátrium-klorid-oldattal, a második adagolásnál pedig Sephadex G200-zal (kereszt-kötéses dextrán) együtt adagoltuk, ez utóbbit 10 mg/ml koncentrációban olymódon, hogy a végső Sephadex koncentráció



5 mg/ml legyen. Az intratracheális adagolást halotán narkózisban végeztük (a halotán koncentrációja 4 % volt oxigéngázban, mennyisége 4 liter/perc, 3 percig). 48 óra elteltével az állatokat leöltük, a végső testtömeget meghatároztuk, a tüdőket és a csecsemőmirigyet eltávolítottuk és lemértük. Kiszámítottuk azokat a dózisokat, amelyek a tüdőödémát és a csecsemőmirigy tömegét 30 %-kal csökkentették (ED_{30}). A légúti szelektivitást a csecsemőmirigy tömegcsökkenését eredményező ED_{30} érték és a tüdőödéma gátló ED_{30} érték hányadosával jellemeztük. A szóbanforgó vegyületre vonatkozóan:

a tüdőödéma $ED_{30} = 0,003$ mg/kg testtömeg,

a csecsemőmirigy tömegcsökkenés $EFD_{30} = 2,2$ mg/kg testtömeg,

a légúti szelektivitás: 733.

Egér fül-ödéma gátlása in vivo:

(i) A szteroidokat acetonban oldottuk, és epikután vittük fel nőstény egerek (CD1 törzs, csoportonként 5 állat, átlagos testtömegük 20 g) jobboldali fülkagylójának elülső és hátsó felszínére. 18 órával később forbol-mirisztát-acetát (PMA, fülenként $1,25 \mu\text{g}$) acetonnal készült oldatát vittük fel a jobboldali fülkagyló felületére. 4 órával később az egeret leöltük, mindegyik fülkagylóból kivágtunk egy-egy 5 mm átmérőjű korongot és meghatároztuk azok tömegét. A dózist, amely a PMA-okozta ödémát 50 %-kal csökkenti, lineáris regresszióval határoztuk meg.

A szóbanforgó vegyület esetében a PMA-okozta egér fül-ödéma gátlása: $ED_{50} = 0,0082 \mu\text{g/fül}$.

(ii) Ovalbuminnal szenzibilizált egerek jobb fülébe an-



tigént injektáltunk intradermálisan halotán narkózisban (a halotán koncentrációja 4 % volt oxigéngázban, mennyisége 4 liter/perc 2 percen keresztül) 18 órával a szteroiddal történt kezelés után [amint azt a (i) pontban már ismertettük]. Egy órával később az egereket leöltük, mindegyik fülkagylóból kivágtunk egy-egy 5 mm átmérőjű korongot és meghatároztuk azok tömegét. Az ödémát 50 %-ka csökkentő dózist (ED_{50}) a fentebb leírtak szerint határoztuk meg. A szóbanforgó vegyületre az antigén által indukált egér fül-ödéma gátlása: $ED_{50} = 0,026 \mu\text{g/fül}$.

Tekintettel azon eredményekre melyeket akkor kapunk, ha a találmány szerinti vegyületeket a fenti módszerekkel megvizsgáljuk, bizonyíthatjuk, hogy azok a gyulladások mérséklése tekintetében értékes tulajdonságokkal bírnak.

A klinikai gyakorlatban a vegyületeket a kezelni kívánt testrésznek megfelelő formában lehet alkalmazni. Például ha a légzőrendszer megbetegedésének kezelése a cél, ezeket rendszerint aeroszolok, vagy előnyösen száraz por formájában alkalmazzuk, míg a bőr megbetegedései esetében rendszerint a kenőcs, a krém vagy a lemosószer a legmegfelelőbb alkalmazási forma. Ezeket a gyógyszerformákat ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő, például a következők szerint.

Gyógyászati készítmények:

A bőrbetegségek helyi kezelésére a szteroidokat a szokásos gyógyszerészeti készítményekként, mint például a krémek, kenőcsök, lemosószer, emulziók, oldatok, habok vagy más



hasonlók formájában alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti szteroid vegyületeket a bőrelváltozások helyi kezelésére a vivőanyagra számítva mintegy 0,0001 és 5%, előnyösen 0,01 és 2% közötti mennyiségben használhatjuk fel.

Allergiák és asztma helyi kezelésére ezeket a szteroidokat száraz por formájában, például egy dózisú vagy több dózisú inhalátorban, vagy szuszpenzióként, vagy oldatként pontosan adagolt dózisú aeroszolos egységben, vagy megfelelő vivőanyaggal együtt egy ködképző porlasztóban vagy hasonlóknak alkalmazhatjuk. Ezek az eszközök a szakmában jól ismertek, és a készítmények előállítását sztenderd módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával történhet.

A belégzés céljára szolgáló készítmények jellemzően 10 és 4.000, előnyösen 100 és 1.600 μg mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak dózisonként.

Ezenkívül a találmány szerinti szteroidokat alkalmazhatjuk a végbél illetve a végbéli tájék kezelésére alkalmas készítmények, például habok, oldatok vagy szuszpenziók és kúpok formájában. Ezek a formulázási technikák a szakmában jól ismertek.

A fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére alkalmas lehet például a beöntés, megfelelő készítmény, így az oldat esetében szóba jöhet a folyamatos csepegés is; ilyen megoldást ismertet a 4,710,495 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

Liposzómás készítmény alkalmazását a WO 92/13873 számú



nemzetközi közzétételi irat ismerteti.

Ugyancsak alkalmazhatók késleltetett hatóanyag leadású orális készítmények is, például késleltetett hatóanyag leadású tabletták, amelyek a vékony- vagy a vastagbélben, illetve mindkettőben adják le a hatóanyagot.

Az orális és végbél, illetve végbéltájék kezelésére alkalmas készítmények jellemzően 0,1 és 100, előnyösen 5 és 50 mg mennyiségű hatóanyagot visznek be naponta.

A következő készítmény példa bemutatja a találmány szerinti gyógyászati készítményeket.

1. készítmény példa

1,0 g (20R)-6 α -9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-17 β -(metil-tio)-androszta-4-én-3-on-t (átlagos részecskeméret 3,5 mikrométer) és 99 g laktózt (átlagos részecskeméret 72 mikrométer) 30 percig keverünk egy mechanikus rázó-keverőben. A kapott keveréket 25 mg-os töltőtömeggel 3-as méretű kemény zselatin kapszulába töltjük; ez a termék alkalmas például a száraz poros inhalátorban történő felhasználásra.



S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Egy (I) általános képletű vegyület
amely képletben

---- az 1,2-, a 4,5- és a 6,7-pozíciókban egymástól
függetlenül egyes vagy kettőskötés;

R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos al-
kil vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₃ jelentése 1-7 szénatomos alkil-, fenil-, helyettesített
fenil-, heteroaril-, helyettesített heteroaril- vagy
-CH₂R általános képletű csoport, amelyben

R jelentése halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos al-
koxil- vagy 1-10 szénatomos alkanoil-oxil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, oxo- vagy
1-3 szénatomos alkoxilcsoport, ha ---- a 6,7-es pozí-
cióban kettős kötést jelent;

R₅ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R₆ jelentése hidrogénatom, ha ---- az 1,2-pozícióban
egyes kötést jelent, vagy hidrogén- vagy klóratom, ha
---- az 1,2-es pozícióban kettős kötést jelent; és

n értéke 0-2 —

és racém keverékei és diasztereoizomerjei.

2. Egy az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek
képletében

---- az 1,2- és a 4,5-pozícióban kettős kötést, a 6,7-po-
zícióban egyes kötést jelent;



- R_1 jelentése alkil- vagy alkenilcsoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R_3 jelentése alkil-, halogénezett alkil- vagy heteroaril-
-csoport;
 R_4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy oxocsoport;
 R_5 jelentése halogénatom;
 R_6 jelentése hidrogénatom; és
 n értéke 0-2.

3. Egy a 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében

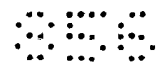
---- az 1,2- és a 4,5-pozícióban kettős kötést, a 6,7-pozícióban egyes kötést jelent;

- R_1 jelentése metil-, propil- vagy transz-1-propenil-csoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R_3 jelentése metil-, izopropil-, fluor-metil- vagy piridil-csoport;
 R_4 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy oxocsoport;
 R_5 jelentése fluoratom;
 R_6 jelentése hidrogénatom; és
 n értéke 0-2.

4. Egy az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében

---- a 4,5-pozícióban kettős-, az 1,2- és a 6,7- pozíciókban egyes kötést jelent;

- R_1 jelentése alkil- vagy alkenilcsoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R_3 jelentése alkil-, halogénezett alkil- vagy heteroarilcso-



port;

R₄ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy oxocsoport;

R₅ jelentése halogénatom;

R₆ jelentése hidrogénatom; és

n értéke 0-2.

5. Egy a 4. igénypont szerinti vegyület, amelynek kép-
letében

---- a 4,5-pozícióban kettős-, az 1,2- és a 6,7-pozíciókban
egyes kötést jelent;

R₁ jelentése metil-, propil- vagy transz-1-propenil-csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₃ jelentése metil-, fluor-metil- vagy piridilcsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy oxocsoport;

R₅ jelentése fluoratom;

R₆ jelentése hidrogénatom; és

n értéke 0-2.

6. Egy a 3. igénypont szerinti vegyület, amely

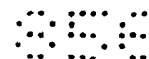
9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -
-(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -
-(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,

9 α -fluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-17 β -
-(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,

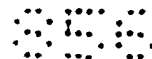
6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(izopropilidén-dioxi)-
-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on.



7. Egy a 3. igénypont szerinti vegyület az alábbiak közül:

- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(2-piridil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(izopropil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-szulfinil)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(fluor-metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-szulfonil)-androszta-1,4-dién-3-on,
- (20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3,6-dion.

8. Egy a 3. igénypont szerinti vegyület, amely a (20R)-



-16 α ,17 α -[(E)-(2-butenilidén-dioxi)]-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(metil-tio)-androszta-1,4-dién-3-on.

9. Egy az 5. igénypont szerinti vegyület az alábbiak
közül:

(20R,S)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(fluor-metil-tio)-androszt-4-én-3-on,

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-
-17 β -(metil-tio)-androszt-4-én-3-on, és

(20R)-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17 β -
-(metil-tio)-androszt-4-én-3,6-dion.

10. Egy az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben az
1,2-, 4,5- és 6,7-pozíciókban egyaránt egyes kötés van.

11. Egy a 10. igénypont szerinti vegyület, amely a (20R)-
-16 α ,17 α -(butilidén-dioxi)-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 β -(me-
til-tio)-androsztán-3-on.

12. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. igénypont szerinti
szteroidot tartalmaz gyógyszerészeti vivő- vagy bevonóanyagok-
kal együtt.

13. Gyógyszerkészítmény gyulladásal összefüggő rendel-
lenességek kezelésére és/vagy megelőzésére, amely egy az 1.
igénypont szerinti vegyület gyulladáscsökkentés szempontjából
hatékony mennyiségét tartalmazza.

14. Eljárás egy 1. igénypont szerinti vegyület előállítá-
sára, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű ve-
gyület —

amely képletben

==== R_1, R_2, R_4, R_5, R_6 jelentése az 1. igénypontban megadott;

n értéke 0; és

R_7 jelentése egy alkalmas csoport, például 2-tioxo-1,2-di-hidro-pirid-1-il-oxi-karbonil-csoport —

egy (VI) általános képletű vegyület —

amely képletben

R_3 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal;

R_8 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 7 szénatomos alkilcsoport; és

m értéke 0 vagy 2 —

jelenlétében inert atmoszférában végzett besugárzással gyökös fragmentálódási reakcióra késztetünk;

és ha n értéke 1 vagy 2, egy 1. igénypont szerinti vegyületet oxidálunk;

és kívánt esetben ha ---- jelentése egyes kötés, egy 1. igénypont szerinti vegyületet redukálunk;

és kívánt esetben ha R_3 jelentése halogén-metilcsoport, egy 1. igénypont szerinti vegyületet halogénezzünk;

és kívánt esetben, ha R_4 jelentése alkoxi-csoport, egy 1. igénypont szerinti vegyületet alkilezzünk.

15. Eljárás egy 1. igénypont szerinti vegyület előállítására lényegében a korábban leírtaknak megfelelően.

Li

Lv

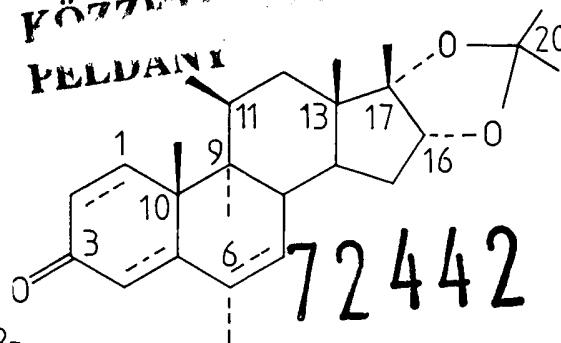
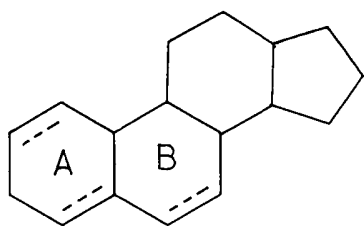
A meghatalmazott:

Beleczay László
osztályvezető
az 1983. évi 3. Nemzeti
Szabadalmi Törvény
11-1063. §-ának (1) bekezdésének 113.
Feltétel: 34-24-323

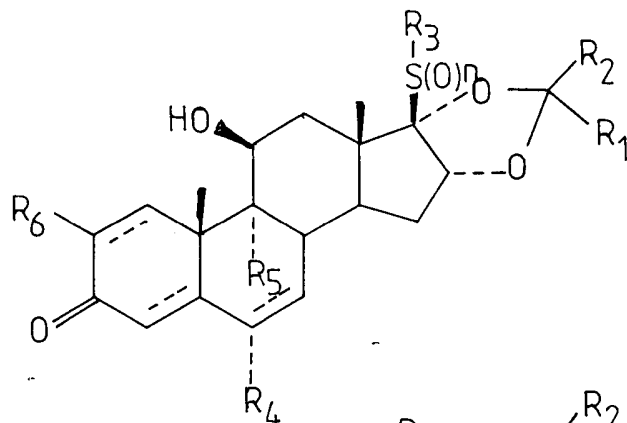
1876/195

60737/8E
2/1

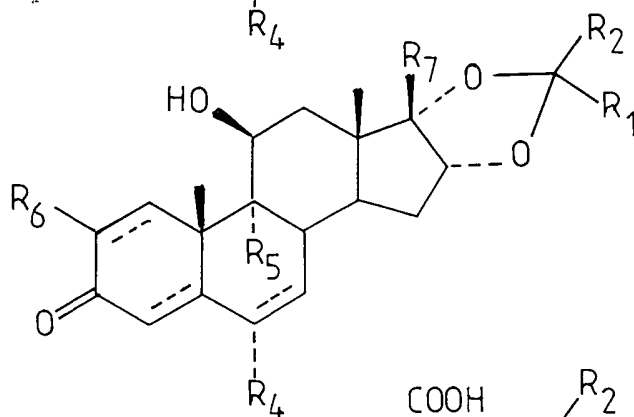
KÖZZÉTÉTEL
FELDANI



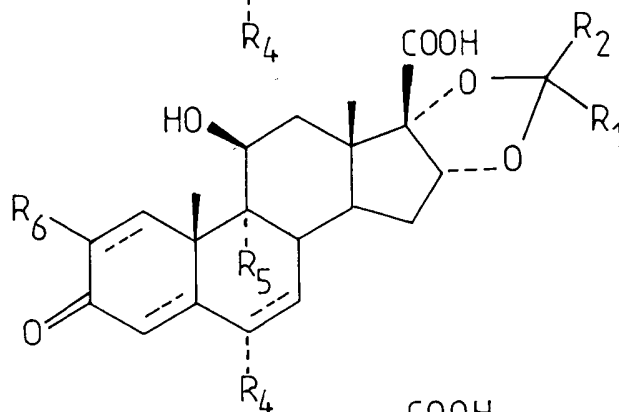
(A)



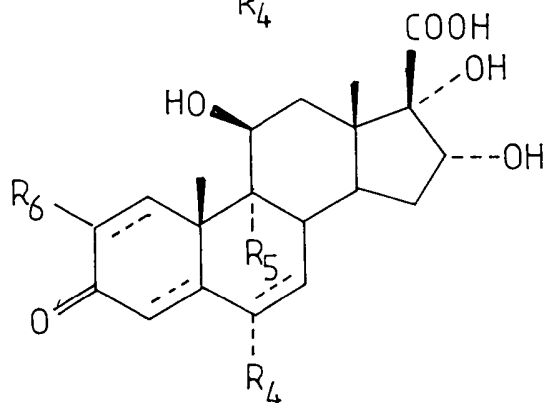
(I)



(II)



(III)



(IV)

