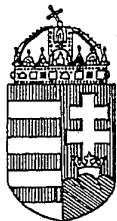


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**205 137 B**

(21) A bejelentés száma: 5286/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 10. 11.

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 J 3/00**  
A 61 K 31/56

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:  
Holt, Dennis Alan, Downington, Pennsylvania (US)  
Levy, Mark Alan, Wayne, Pennsylvania (US)  
Metcalf, Brian Walter, Radnor, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmaz:  
Smithkline Beckman Corp., Philadelphia,  
Pennsylvania (US)

### (54) Eljárás aromás szteroid 5-alfa-reduktáz inhibitorok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

A találmány tárgya eljárás szteroid szintetikus vegyületek szubsztituált akrilát analógjainak és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati elfogadható sói előállítására. Az (I) általános képletű vegyületek és sói gátolják a szteroid 5- $\alpha$ -reduktázt, továbbá csökkentik a prosztata méretét. Az új (I) általános képletű vegyületekben

X<sup>2</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport, vagy hidrogén-, vagy halogénatom,

X<sup>3</sup> hidrogénatom vagy ciano- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B gyűrűben lehet  $\Delta 6(7)$ , 8(9) vagy csak  $\Delta 6(7)$ ,

D gyűrűben lehet  $\Delta 16(17)$ ,

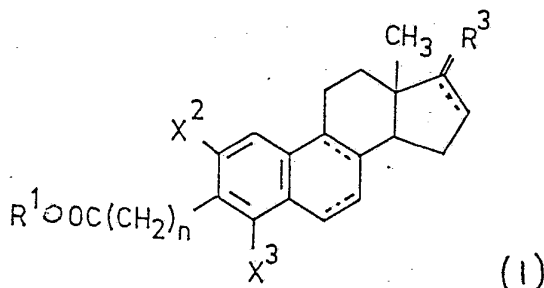
n értéke 0 vagy 1,

R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése -COR<sup>4</sup>, ahol

R<sup>4</sup>=NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, ahol

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.



A találmány tárgya eljárás új szteroid vegyületek szubsztituált aromás A gyűrű analógjainak és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A vegyületek gátolják az emlős szteroid 5- $\alpha$ -reduktázt.

Az androgénként ismert szteroid hormonok osztálya felelős azokért a fizikai jellemzőkért, amelyek a hímeket és a nőstényeket egymástól megkülönböztetik. Az androgéneket termelő több szerv közül a herék termelik ezeket a hormonokat a legnagyobb mennyiségben. Az agyközpont irányítja elsődlegesen az androgéntermelés szintjét. Számos fizikai jele van annak, és számos betegség jön létre, hogyha a nem elég hatékony androgéntermelő irányítás túlzott androgén hormon termelést eredményez. Így például összefüggésbe hozható a faggyúmirigy-gyulladás, a faggyútúlermelés, a női nagyfokú szőrösség és a rosszindulatú prosztatata megnagyobbodás a megemelkedett androgénszinttel. Ezenkívül a hímnemű kopaszságot is összefüggésbe hozták a magas androgénszinttel.

A tesztoszteron a here által kiválasztott fő androgén, és ez az elsődleges androgén szteroid a hímek plazmájában. Ismeretes, hogy az 5- $\alpha$ -redukált androgének bizonyos szövetekben, például a prosztatában és a faggyúmirigyben aktív hormonok. A cirkuláló tesztoszteron ily módon a dihidro-tesztoszteron (DHT) és az 5- $\alpha$ -redukált analógja prohormonjaként szolgál ezekben a szövetekben, nem szolgál azonban más szövetekben, például az izomban és a herében. A szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz az NADPH-függő enzim, amely a tesztoszteront DHT-vé alakítja. A hímek fejlődésében ennek az enzimnek a fontosságát drámaian aláhúzta a genetikai szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz hiány felfedezése a hím pszeudohermafroditákban. [Imperato-McGinley, J., és mtsai., (1979), *J. Steroid Biochem.* 11: 637-648].

Az a felismerés, hogy a megnövelt DHT-szintek fontosak sok betegségi állapot előidézésében, a kutatást ennek az enziminhibitorok szintetizálására irányították. Több ismert szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz inhibitorot írtak le. Az első inhibitor a 17- $\beta$ -karbonsav-szteroid leírása a következő irodalmi helyen található: Hsia and Voight in 1973. *J. Invest. Dermat.* 62: 224-227. Egy szekoszteroidot írtak le, és azt találták, hogy hasznos affinitás jelző az 5- $\alpha$ -reduktáz esetében [Robaire, B. és mtsai., (1977), *J. Steroid Biochem.* 8: 307-310.] Egy diazoketon szteroidról azt írták, hogy hatásos időfüggő szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz inhibitor. [Blohm, T. R. és mtsai. (1980), *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 95: 273-280; 4 317 817 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás]. Szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz 4-aza-szteroid inhibitorainak csoportját írták le a 4 377 584 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a Liang, T. és mtsai (1983), *J. Steroid Biochem.* 19, 385-390. irodalmi helyen. Egy 6-metilén-szteroidról is kimutatták, hogy szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz időfüggő inaktivátora [Petrow, V. és mtsai., (1981), *Steroids* 38: 121-140].

Más szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz inhibitorokról is írtak, így a 4 361 578 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban homoszteroid enzim inhibitorok egy cso-

portját ismertetik. A 4 191 759 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban pedig 17 $\beta$ -karboxi-4-androsztén-3-on amidokról írnak, melyek hatásos szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz inhibitorok. A J60146855 és J60116657 számú japán szabadalmi leírásokban különböző anilinszármazékokról írnak, melyek számos hatással rendelkeznek, beleértve az 5- $\alpha$ -reduktáz gátló hatást is. A J60142941 számú japán szabadalmi leírásban olyan fenilszubsztituált ketonokat írtak le, melyek 5- $\alpha$ -reduktáz gátló hatással rendelkeznek, és az EP 173516 számú európai szabadalmi leírás hasonló hatású, különféle fenilszubsztituált amidokat említ. A J59053417 számú japán szabadalmi bejelentésben terpénszármazékokról írnak, mint hatásos szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz inhibitorokról.

Leírták a szubsztituált androszténszármazékok palládium-katalizált karbonilezését. [Caachi, S. és mtsai., (1986) *Tet. Lett.* 27: 3931-3934, és Dolle, R. és mtsai., (1987) *J.C.S. Chem. Comm.* 904-905]. Ezen szintetizált vegyületeknek azonban biológiai hatását nem említették.

A jelen találmány szerint azt találtuk, hogy a szteroid-5- $\alpha$ -reduktázt bizonyos szteroidvegyületek szubsztituált aromás A gyűrű analógjai gátolják. A vegyületek hatásos enziminhibitorok. A találmány szerint előállított és gyógyászati készítményekben alkalmazott vegyületek közül előnyösek a következők:

- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N-butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N-butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-6,8-pentaén-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-metil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-metil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,
- 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ecetsav,
- 17 $\beta$ -(N-t-butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ecetsav.

A vegyületeket továbbá új intermediereken keresztül és új eljárásokkal állítjuk elő. A találmány szerint az 5- $\alpha$ -reduktáz gátlását úgy érjük el, hogyha embernek, illetve emlősöknek megfelelő mennyiségű új 5- $\alpha$ -reduktáz gátló vegyületet adagolunk.

A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is.

A találmány szerint (I) általános képletű 5- $\alpha$ -reduktáz gátló vegyületeket állítunk elő, ahol X<sup>2</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport, vagy hidrogén-, vagy halogénatom

X<sup>3</sup> hidrogénatom vagy ciano- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport

B gyűrűben lehet Δ6(7), 8(9) vagy csak Δ6(7)

D gyűrűben lehet Δ16(17)

n értéke 0 vagy 1

R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport

R<sup>3</sup> jelentése –COR<sup>4</sup>, ahol

R<sup>4</sup>=NR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, ahol

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

Előállíthatjuk továbbá a fenti vegyületek gyógyszerilag elfogadható sóit is.

Az 1-n alkil és az 1-n alk egyenes vagy elágazó láncú 1-n szénatomos szénhidrogénláncot jelöl, az Alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–12 szénatomos szénhidrogénlánc.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> hidrogénatomot jelent.

Előnyösek továbbá a (II) általános képletű vegyületek, ahol

X<sup>3</sup> hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

X<sup>6</sup> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>1</sup> egymástól független hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>13</sup> jelentése CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

vagy ezek gyógyszerilag elfogadható sói.

Különösen előnyös (II) általános képletű vegyületek azok, amelyek a 3-mas helyzetben karboxilcsoporttal vannak szubsztituálva.

Előnyösek továbbá (III) általános képletű vegyületek, ahol R<sup>1</sup>, R<sup>13</sup>, X<sup>3</sup> és X<sup>6</sup> ugyanaz, mint a (II) képletnél.

Ezenkívül előnyösek még azok a (IV) általános képletű vegyületek, ahol R<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>6</sup> és R<sup>13</sup> definíciója a (II) képletű vegyületnél adott.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituens a 3-helyzetben CH<sub>2</sub>COOH és X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> hidrogénatom és R<sup>3</sup> 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil) vagy 17β-(N-t-butil-amino-karbonil).

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszeriai készítmények hatóanyagaként használhatjuk.

Az 1. és 2. reakcióvázlat mutatja az olyan (I) képletű vegyületek előállítását, ahol R<sup>3</sup> R<sup>14</sup>-gyel van jelölve, amelynek jelentése azonos R<sup>3</sup>-mal, vagy olyan csoportok, amelyeket R<sup>3</sup>-má alakíthatunk ismert kémiai reakciókkal: J. Fried and J. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Pub: Van Nostrand Reinhold Company (1972). A következő példákban is kimutatjuk, hogy az R<sup>14</sup> átalakítását R<sup>3</sup>-má az 1. és 2. reakcióvázlat szintézisének termékein hajtjuk végre, vagy pedig szükség esetén a szintézis valamelyik intermediérjén.

Az 1. reakcióvázlat az olyan (I) képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol szaggatott vonalak adott esetben jelen levő kettős kötéseket jelölnek és X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> jelentése megfelel X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> jelentésének az (I) általános képletben, vagy olyan csoportokat jelölnek, melyeket X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> csoportokká alakíthatunk ismert módon: Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 2. kiadás (1983). Ezek példaszzerű ábrázolása a 10–11. példában található. Az (a') általános képletű kiindulási

anyagok ismertek vagy könnyen előállíthatók ismert prekursorokból ismert eljárások segítségével. Az 1. reakcióvázlat szerint egy (a') általános képletű vegyületet és 2,6-di(terc-butil)-4-metil-piridint megfelelő szerves oldószerben, előnyösen diklór-metánban lehűtünk -20→+20, előnyösen 0 °C-ra, és trihalogén-alkil-szulfonsavanhidriddel, előnyösen trifluor-metán-szulfonsavanhidriddel reagáltatva a (b') képletű vegyületeket kapjuk.

10 A (b') képletű vegyületeket ezután összekeverjük palládium(II)vegyülettel, például bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-acetáttal vagy előnyösen palládium(II)-acetáttal és egy foszfínnal, például bisz(difenil-foszfín)-propánnal, egy szerves bázissal, például trialkil-aminnal, előnyösen trietil-aminnal és egy 1–8 szénatomos alkanollal, például metanollal, megfelelő szerves oldószerben, például diklór-etánban és dimetil-szulfoxidban, és 30–100 °C-ra melegítjük, előnyösen 70 °C-ra, és így kapjuk a (c') képletű vegyületeket, melyek 20 olyan (I) képletű vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése 1–6 szénatomos alkil-, például metilcsoport. Ezután a (c') általános képletű vegyületeket megfelelő bázissal, például kálium-karbonáttal reagáltatjuk, majd megsavanyítva (d') képletű vegyületeket kapunk.

25 A 16–17 szénatom között telítetlen (I) általános képletű vegyületek előállítását az 1. reakcióvázlat szerint végezzük, a 3. példa analógiájára.

A 2. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, ahol X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> jelentése az 30 (I) általános képletű vegyületeknél megadott, és a 6–7 szénatomok közötti kötés telítetlen. A 2. reakcióvázlat kiindulási anyagai az 1. reakcióvázlatnál is használt (a') általános képletű vegyületek. Ezeket a vegyületeket megfelelő szerves oldószerben, például piridinben, 35 szénatomos alkil-anhidriddel kezeljük, például ecetsavanhidriddel, és így a (g') képletű vegyületeket kapjuk. A (g') vegyületeket ezután oxidálószerrel, például piridinium-klór-kromáttal, előnyösen króm-trioxiddal kezelve kapjuk a (h') képletű vegyületeket.

40 Az (i') képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (h') képletű vegyületeket redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel, diizobutil-alumínium-hidriddel, vagy előnyösen nátrium-bór-hidriddel kezeljük. A (j') képletű (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben a 6–7 szénatom közötti kötés telítetlen, ezután 45 az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Az n helyén 1 értékű (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (V) általános képletű trifluor-metilszulfonát intermediert tributil-vinil-sztannánnal reagáltatjuk palládium(II)-katalizátor jelenlétében, és a megfelelő 3-etenilszármazékot kapjuk. 9-bór-biciklo-nonánnal vagy hasonló szerrel kezelve, és utána hidrogén-peroxidos reakció után a 3-hidroxi-etil-származékot kapjuk, melyet tovább oxidálunk 3-ecetsavszármazékokká.

55 Egy bázisos csoportot tartalmazó vegyületek gyógyszerilag elfogadható savaddíciós sóit úgy képezzük, hogy erős vagy mérsékelt erős szerves vagy szervetlen savat alkalmazunk bázikus amin jelenlétében, és 60 ismert módon járunk el. Így például a bázist szervetlen

vagy szerves savval reagáltatjuk vízzel elegyedő oldószerben, például etanolban, és a sóit úgy izoláljuk, hogy az oldószert eltávolítjuk vagy vízzel nem elegyedő oldószerben végezzük a reakciót, ha abban a sav oldódik, például etil-éterben vagy kloroformban, és a kívánt sóit közvetlenül elválasztjuk, vagy az oldószert eltávolításával izoláljuk. Savaddíciós sóként említhetjük a maleátot, fumarátot, laktátot, oxalátot, metánszulfonátot, etánszulfonátot, benzolszulfonátot, tartarátot, citrátot, hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, foszfátot és nitrátsókat.

A savas csoportot tartalmazó vegyületek gyógyászatiilag elfogadható bázisadíciós sóit ismert módon állíthatjuk elő szerves vagy szervetlen bázisokból, például nem toxikus alkálifém- és alkáliföldfém bázisokból, például kalcium-, nátrium- és kálium-hidroxidból, ammónium-hidroxidból, nem toxikus szerves bázisokból, például trietil-aminból, butil-aminból, piperazinból és (trihidroxi-metil)-metil-aminból.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál az új (V) általános képletű intermediereket is előállíthatunk, ahol a B és D gyűrűk kettős kötést tartalmaznak, X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> jelentése a fenti, R<sup>3</sup> jelentése a fenti.

Mivel az (I) általános képletű vegyületek gátolják a szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz hatást, ezért olyan betegségek és állapotok kezelésére alkalmasak, melyek során a DHT hatás csökkentése eléri a kívánt gyógyhatást. Ilyen betegségek és állapotok a faggyúmirigy-gyulladás, a faggyútúlermelés, a nagyfokú női szőrösség, a prosztata betegségek, például a rosszindulatú prosztata nagyobbodás, és a férfi kopaszság.

A vegyületek humán szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz gátló hatását túlfejlődött humán prosztata szövetén vizsgáltuk. A humán enzim gátló hatás meghatározásához az alábbi módszert alkalmaztuk: fagyasztott humán prosztatakat megolvastottunk, és 5 mm<sup>3</sup>-nyi kis darabokra aprítottuk. A szövetet 3–5 térfogat pH 6,5 értékű 20 mM kálium-foszfát-pufferben homogenizáltuk, amely tartalmazott 0,33 mól szacharózt, 1 mmól ditio-treit és 50  $\mu$ mól NADPH-t Brinkmann Polytronnal együtt (Sybron Corporation, Westbury, New York). Az oldatot 3–5 percig ultrahangos kezelésnek vetettük alá (Branson SonicPower Co.), majd kézi homogenizálás következett üvegeüveg Dounce homogenizálóban (Kontes Glass Company, Vineland, New Jersey).

Differenciál centrifugálással prosztata részeket kapunk (600 vagy 1000 x g 20 percig, és 140 000 x g 60 percig, 4 °C hőmérsékleten). A 140 000 x g centrifugálásból kapott pelletet 5–10-szeres térfogatú fent leírt pufferrel mostuk és 140 000 x g-nél ismét centrifugáltunk. A kapott pelletet szuszpendáltuk 20 mmól kálium-foszfát-pufferben, melynek PH-értéke 6,5, és amely tartalmazott 20 g glicerin, 1 mmól ditio-treit és 50  $\mu$ mól NADPH-t. A szuszpendált részecskéket tartalmazó oldatot -80 °C hőmérsékleten tároltuk.

Kémcsövekbe helyeztünk egy állandó mennyiségű (52–55 mCi/mmól New England Nuclear, Eoston, MA) etanolos [<sup>14</sup>C]-tesztoszteront, és különböző mennyiségű potenciális etanolos inhibitor, majd szárazra pároltuk Savant Speed Vac készülékben. Mind-

egyik kémcsőhöz puffert 20  $\mu$ l 10 mmólos NADPH-t és egy rész prosztata oldatot adagoltunk. A végső térfogat 0,5 ml 50 mmólos nátrium-citrátos oldat lett, melynek pH-értéke 5,0. 37 °C hőmérsékleten 20–30 percig inkubáltuk az oldatot, majd a reakciót befagyasztottuk. 4 ml etil-acetát és 0,25  $\mu$ mól tesztoszteron, dihidrotesztoszteron, androsztán-diol és androsztán-dion hordozók hozzáadásával. A szerves fázist egy másik kémcsőbe helyeztük át és szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 20–30  $\mu$ l kloroformban, és egy 20•20 cm-es előre bevágott szilikagél vékonyréteg-kromatográfiás (Si 250 F-PA, Baker Chemical) lemez sávján foltot képeztünk, és kétszer előhívtuk acetone és kloroform 1:9 arányú elegyével. A szubsztrát és a termékek sávjainak radiokémiailag tartalmát BIOSCAN Imaging Scannerrel határoztuk meg (Bioscan, Inc., Washington, D. C.). A visszanyert, rádiójelzett anyag termékké alakulás százalékát kiszámítottuk, és ebből meghatároztuk az enzimhatást. Valamennyi inkubálást úgy végeztük, hogy 12%-nál több tesztoszteron ne fogyjon.

A kísérletileg kapott adatokat számítógépre vittük lineáris függvényre oly módon, hogy az enzimhatás reciprok-értékét (1/sebesség) a változó inhibitor koncentráció függvényében fejeztük ki [Dixon, M. (1953), Biochem. J. 55, 170]. Feltételezve, hogy a szteroid inhibitor a tesztoszteronnal szemben kompetitív inhibitor, a gátlási állandó értékét (K<sub>i</sub>) az 1. egyenletről lehet kiszámítani:

$$K_i = (B/A) / (S/K_m + 1) \quad \text{1. egyenlet}$$

ahol B az 1/sebesség tengely metszéspontja, A a vonal meredeksége, S a tesztoszteron koncentrációja, amelyet a kísérletben alkalmaztunk, és K<sub>m</sub> a tesztoszteron Michaelis-Menton-féle állandója, melyet egy külön kísérletben meghatározva 4,5  $\mu$ mól-nak találtunk.

Az (I) táblázat a fenti vizsgálati eredményeket mutatja, és látható belőle, hogy a tesztelt vegyületek a humán szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz hatásos inhibitorai.

I. táblázat

Humán prosztata szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz gátlási állandói

Vegyület	K <sub>i</sub> (nM)
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	19
17 $\beta$ -(N-terc-butil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	43
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10),6,8-pentaén-3-karbonsav	40
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10),6-tetraén-3-karbonsav	30
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav	70
17 $\beta$ -(N-terc-butil-amino-karbonil)- -1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav	60
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2- -metil-öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	57
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4- -metil-öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	270
17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)- -öszt-1,3,5(10)-trién-3-ecetsav	20

A találmány szerint előállított egyik vegyületet, a 17 $\beta$ -(N-terc-butil-amino-karbonil)-öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsavat megvizsgáltuk in vivo is a szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz gátló hatásra. 48 napos, körülbelül 200 g-os hímnemű Charles Rivers CD patkányoknak propilén-glikolban oldott fenti vegyületet adagoltunk, melyet normális fiziológiai sóoldatban feloldottunk. Az adagolás után az állatokat leöltük, kivettük a hasi prosztatájukat és a következő módszerrel mértük meg a DHT-szintet.

Kimetszett, lemért és felaprított prosztataszövetet foszfátpufferrel mostunk. A szövetet ezután foszfátpufferben homogenizáltuk és etil-acetát hozzáadásával extraháltuk. 45 percig kevertük, majd a maradékot ismét feloldottuk etanolban és centrifugaszűrőnek vetettük alá 0,45  $\mu$ m-os szűrő segítségével. Ezután a komponenseket reverz fázisú HPLC-vel szétválasztottuk, és a DHT-frakciót összegyűjtöttük. A frakciót szárazra pároltuk, és standard DHT kísérleti pufferben ismét feloldottuk (Amersham). Ezután standard módszerrel, például radio immuno teszttel mértük a DHT-szinteket.

A vegyülettel kezelt patkányokban a prosztata DHT-szinteket az oldószerrel kezelt kontrollhoz képest (p 0,15) 45%-kal alacsonyabbnak találtuk 4 órával a 20 mg/kg dózis adagolása után.

Az (I) általános képletű vegyületeket dózis formában készítjük ki, például kapszula, tableta vagy injektálható készítmények formájában állítjuk elő. Szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozókat alkalmazunk. Szilárd hordozóként használhatunk keményítőt, laktózt, kalcium-sulfát-dihidrátot, terra alba-t, szacharózt, talkumot, zselatint, agart, pektint, gumiarábikumot, magnézium-sztearátot és sztearinsavat. Folyékony hordozóként megfelelők a szirup, mogyoróolaj, olívaolaj, fiziológiai sóoldat és víz. Hasonlóképpen a hordozók vagy hígítók tartalmazhatnak nyújtott hatású anyagot, például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot önmagában vagy vízzel együtt. A szilárd hordozó mennyisége változhat, előnyösen 25 mg–1 g-ig terjed dózisegységenként, ha folyékony hordozót használunk, akkor a készítmény lehet szirup, elixír, emulzió, lágy zselatinkapszula, steril injektálható folyadék, például ampulla, vagy vizes vagy vízmentes folyékony szuszpenzió formájú. A gyógyszerkészítményeket előállíthatjuk ismert módszerekkel, például keveréssel, granulálással, sajtólással, szükség esetén tablettákká, vagy keveréssel, töltéssel és a komponensek feloldásával, és így kapjuk a kívánt orális vagy parenterális terméket.

Az (I) általános képletű vegyületek dózisa a gyógyászati dózisegység formájában hatásos nem toxikus mennyiség, amely lehet 0,1–1000 mg/kg hatóanyag, előnyösen 1–100 mg/kg. Egy humán páciensnek adagolt dózis, akinek az 5- $\alpha$ -reduktáz gátlásra szüksége van, lehet napi 1–6-szoros, és az adagolás történhet topikálisan, orálisan, rektálisan, injekció útján vagy infúzió útján folyamatosan. Az orális dózisegység humán adagolásra előnyösen 1–500 mg hatóanyagot tartalmaz, a parenterális adagolásnál előnyösebbek az alacsonyabb dózisek. Orális adagolásnál magasabb dózis is alkalmazható, ha ez a beteg számára biztonságos és kényelmes.

A találmány szerint a szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz gátló hatás elérésére hatásos mennyiségben kell adagolni a szteroid 5- $\alpha$ -reduktáz gátló anyagot. A módszerrel csökkenthető a prosztata mérete, oly módon, hogy csökkentjük a prosztata növekedésének sebességét, az (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségének adagolásával. Az (I) általános képletű vegyületekkel ekvivalens az olyan anyagok adagolása is, melyek (I) általános képletű vegyületté metabolizálódnak. Megfelelő sebességben és megfelelő mennyiségben ahhoz, hogy az (I) általános képletű vegyületek fiziológiai hatását elérjük.

A találmány további részleteit a következő példák illusztráljuk.

#### 1. példa

17 $\beta$ -(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-öszt-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

(i) 3,17-Di-(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraén előállítás

16,2 g (60 mmól) öszt-1,3,5(10),16-tetraén és 27 g (130 mmól) 2,6-di(terc-butil)-4-metil-piridint feloldunk 500 ml diklór-metánban és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Lassan az oldathoz adunk 45,3 g (160 mmól) trifluor-metánszulfonsavanhidridet. A kapott oldatot 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 25 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat tovább keverjük. Az oldatot ezután 10%-os vizes sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóoldattal mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 25,3 g (79%) 3,17-di(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraént kapunk.

(ii) 17-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraén előállítás

14 g (26 mmól) 3,17-di(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraén, 500 mg palládium(II)-acetát, 1,1 g trifenil-foszfin, 9 ml trietil-amin, 50 ml diizopropil-amin és 100 ml dimetil-formamid elegyét 60 °C hőmérsékleten melegítjük szén-monoxid-atmoszférában 5 óra hosszat. Az elegyet bepároljuk, vízzel hígítjuk és alaposan mossuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves extraktumokat ezután 10%-os vizes sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, szárítjuk, majd bepárolva sötét olajat kapunk. Az olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 15% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 8 g (59%) 17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraént kapunk fehér por formájában.

(iii) 3-Metoxi-karbonil-17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-öszt-1,3,5(10),16-tetraén előállítás

8,3 g (16 mmól) 17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-öszt-1,3,5(10),16-tetraén, 224 mg palládium(II)-acetát, 410 mg 1,3-bisz(difenil-foszfin)-propán, 4,5 ml trietil-amin, 32 ml metanol, 16 ml 1,2-diklór-etán és 50 ml dimetil-szulfoxid ele-

gyét 70 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat szén-monoxid-atmoszférában melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet ezután kloroformmal hígítjuk, vízzel, 10%-os vizes só-savval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóoldattal mossuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 20% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 5 g (73%) 3-metoxi-karbonil-17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraént kapunk.

(iv) 3-Metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién előállítás

7,4 g (17,5 mmól) 3-metoxi-karbonil-17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraént feloldunk 125 ml etil acetátban és 45 ml etanolban, és az elegyet 800 mg platina-oxid felett 1 atmoszféra nyomáson 3 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk és 6 g (81%) 3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-triént kapunk.

(v) 17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

93 mg (0,2 mmól) 3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién és 100 mg kálium-karbonát elegyét 3 ml 10:1 metanol-víz elegyben szuszpendálunk, és visszafolyatós hűtő alatt 18 óra hosszat melegítjük. Az elegyet ezután 10%-os sósavval meg-savanyítjuk, vízzel hígítjuk és alaposan extraháljuk kloroformmal. A kloroformos extraktumokat bepároljuk, majd acetontól átkristályosítjuk, így 81 mg (90%) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsavat kapunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: 233–234 °C.

2. példa

17β-(N-terc-Butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

Acetontól átkristályosítva 235–240 °C hőmérsékleten olvadó cím szerinti vegyületet kapunk az 1. példa szerint, oly módon, hogy tetrabutil-amint használunk diizopropil-amin helyett.

3. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav előállítás

Az 1. példa (v) pontja szerint 225–234 °C-on olvadó cím szerinti vegyületet állítunk elő úgy, hogy 3-karbo-metoxi-17-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraént használunk 3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett.

4. példa

17β-(N-terc-Butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav előállítás

Acetonitrilből kristályosítva 212–215 °C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk az 1. példa (v) pontja szerint, ha a 2. példa szerint előállított 3-metoxi-karbonil-17-(N-terc-butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)16-tetraént

használunk 3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,3(10)-trién helyett.

5. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6,8-pentén-3-karbonsav előállítás

Acetonitrilből átkristályosítva 257–260 °C-on olvadó cím szerinti vegyületet állítunk elő az 1. példa szerint, ha ösztron helyett ekvilént, azaz 1,3,5(10)6,8-ösztrapentaén-3-ol-17-ont használunk.

6. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-metil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

A cím szerinti vegyületet, amely 272–273 °C-on olvad, az 1. példa szerint állítjuk elő, ha ösztron helyett 2-metil-ösztront használunk. A 2-metil-ösztront a következő irodalmi helyen leírt módszer szerint állítjuk elő: Kaneko, Hashimoto, and Kobayashi, Chem. Pharm. Bull., 12, 196 (1964) és Patton, J. Org. Chem. 25, 2148 (1960).

7. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-4-metil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

(i) 4-Metil-4-ösztron-3,17-dion előállítás

12 g (43,8 mmól) 4-metil-4-ösztrén-3-on-17β-ol [4-metil-19-nor-tesztoszterin Atwater, J. Amer. Chem. Soc. 82, 2847 (1960) szerint állítjuk elő] 400 ml diklórmetánnal készített oldatát hozzáadjuk 14,2 g, 66 mmól piridinium-klór-kromát 400 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. 2 óra múlva az elegyet leszűrjük, a szűrletet szilikagéllal és csontszénnel kezeljük, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot hideg acetonnal eldörzsölve 6,5 g (54%) 4-metil-4-ösztrén-3,17-diont kapunk.

(ii) 4-Metil-ösztron előállítás

2 g (7 mmól) 4-metil-4-ösztrén-3,17-dion és 2 g 10%-os palládium csontszén-katalizátor 100 ml p-kü-ménnel készített elegyét visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 4 óra hosszat. A forró elegyet ezután leszűrjük, és a szűrletet bepárolva 900 mg nyers 4-metil-ösztront kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

(iii) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-metil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

A cím szerinti vegyületet, amely metanolos eldörzsölés után 271–273 °C-on olvad, az 1. példa szerint állítjuk elő oly módon, hogy ösztron helyett 4-metil-ösztront használunk.

8. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-karbonsav előállítás

(i) N,N-Diizopropil-3-metoxi-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-karboxamid előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa (i), (ii) és (iv) pontja szerint állítjuk elő, ha ösztron helyett 3-metil-ösztront használunk.

(ii) *N,N*-Diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid előállítás

4,8 g (12 mmól) *N,N*-diizopropil-3-metoxi-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-karboxamid 150 ml diklór-metánnal készített 0 °C-os oldatához 45 ml, moláris 45 mmól bórtribromid diklór-metános oldatát adjuk. A kapott oldatot 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat, majd 25 °C-on 30 percig keverjük. Visszahűtjük 0 °C-ra, majd óvatosan 50 ml metanol adunk hozzá, és az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot ismét feloldjuk diklór-metánban, vízzel mossuk, szárítjuk, szilikagéllal és csontszénnel kezeljük, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot acetonnal eldörzsölve 4,7 g (98%) *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamidot kapunk fehér szilárd anyag formájában.

(iii) *N,N*-Diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamid előállítás

4,7 g (12,3 mmól) *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid 100 ml piridinnel készített oldatát 70 ml ecetsavanhidriddel kezeljük 18 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot 10%-os vizes sósavval, vízzel, telített sóoldattal mossuk, majd bepárolva 5,2 g (100%) *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamidot kapunk.

(iv) *N,N*-Diizopropil-6-oxo-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamid előállítás

5 g (12 mmól) *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamid 17 ml jégcettel készített oldatát hozzáadjuk 3,5 g króm-trioxid 23 ml ecetsavban és 4 ml vízben készített oldatát. 18 óra hosszat keverjük, majd 20 ml etanol adunk hozzá, és a kapott elegyet etil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 25% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 400 mg (8%) *N,N*-diizopropil-6-oxo-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamidot kapunk, amely metanolból átkristályosítva 223–224 °C-on olvad.

(v) *N,N*-Diizopropil-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-ol-17β-karboxamid előállítás

400 mg (0,9 mmól) *N,N*-diizopropil-6-oxo-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-acetoxi-17β-karboxamid 40 ml metanolal készített szuszpenzióját 15 °C hőmérsékleten, 800 mg nátrium-bór-hidriddel kezeljük 1 óra hosszat. Hozzáadjuk 3,5 ml sósavat és 3,5 ml vizet, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 1 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel, telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és szilárd anyaggá pároljuk be. Szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk. 200 mg (58%) *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-ol-17β-karboxamidot kapunk. Op.: 276–279 °C.

(vi) 17β-(*N,N*-Diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa (i) pontja szerint kapjuk úgy, hogy ösztron helyett *N,N*-diizopropil-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-ol-17β-karboxamidot használunk.

(vii) 3-Metoxi-karbonil-17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén előállítás

Metanolos eldörzsölés után 183–185 °C hőmérsékleten olvadó cím szerinti vegyületet állítunk elő az 1. példa (iii) pontja szerint, hogyha 17β-(*N,N*-diizopropil-karboxamid)-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén helyett 17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraént használunk.

(viii) 17β-(*N,N*-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraén-3-karbonsav előállítás

A cím szerinti vegyületet etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva (op.: 209–210 °C) az 1. példa (v) pontja szerint állítjuk elő úgy, hogy 3-karboxmetoxi-17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),6-tetraént használunk 3-metoxi-karbonil-17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett.

9. példa

17β-(*N,N*-Diizopropil-amino-karbonil)-2-klor-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-4-klor-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

(i) 17β-(*N,N*-Diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-ösztr-1,3,5(10)-trién előállítás

2,07 g, 5,04 mmól 17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav, 0,73 ml (10 mmól) tionil-klorid és 104 ml diklór-metán-oldatot szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az oldatot ezután 50 °C hőmérsékleten rotációs bepárlón bepároljuk, és a kapott savkloridot 30 ml diklór-metánban feloldjuk. A savkloridos oldatot lassan 0 °C-on hozzáadjuk 0,897 g (10,1 mmól) 2-amino-2-metil-1-propánol 20 ml diklór-metánnal készített oldatához. Az elegyet szobahőmérsékleten több óra hosszat keverjük, majd kétszer mossuk vízzel, szárítjuk és bepároljuk. 2,26 g benzamidot kapunk. 5,0 ml (69 mmól) tionil-kloridot adunk lassan a benzamidhoz, és a kapott sárga oldatot ezután szobahőmérsékleten 10 percig keverjük, majd 100 ml petroléterrel hígítjuk. Az oldószert a gumyszerű csapadékról dekantáljuk, és a csapadékot további petroléterrel mossuk. A csapadékot vízben szuszpendáljuk és 10%-os nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. 1,85 g (79%) cserszínű hab formájában 17β-(*N,N*-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-ösztr-1,3,5(10)-triént kapunk.

(ii) 17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién előállítás

1,18 g (2,54 mmól) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-ösztr-1,3,5(10)-trién 59 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát jeges fürdőn argonatmoszférában lehűtjük, és egymás után 0,84 ml (5,6 mmól) N,N,N',N'-tetrametil-étlén-diaminnal és 2,23 ml (5,59 mmól) 2,5 mólos n-butil-lítium hexános oldatával kezeljük. A pirosasbarna oldatot hidegben 5 percig keverjük, majd gyorsan hozzáadunk 1,32 g (5,55 mmól) hexaklór-etánt 24 ml tetrahidrofuránban. 5 percig keverjük, majd gyorsan hozzáadunk 1,32 g (5,55 mmól) hexaklór-etánt 24 ml tetrahidrofuránban. 5 percig keverjük, a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és még 30 percig keverjük. Az elegyet ezután vízzel hígítjuk és kétszer extraháljuk etil-éterrel. Az egyesített éteres extraktumokat háromszor mossuk vízzel, szárítjuk, bepároljuk, és 1,9 mg nyersternéket kapunk. Szilikagélen kromatografálva 25%-os etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 1,16 g 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-ösztr-1,3,5(10)-triént (kb. 49%) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién (kb. 31%) és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién (kb. 15%) elegyét kapjuk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

(iii) 17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

0,58 g (kb. 49%) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién, 31% 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién és 15% 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién 227 ml tetrahidrofuránnal és 227 ml 10%-os sósavval készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 4 óra hosszat melegítjük, majd bepároljuk, és a tetrahidrofurán nagyrésztét eltávolítjuk. További 76 ml 10%-os sósavat adunk hozzá, és egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A kapott sötét elegyet lehűtjük és kétszer extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 1,03 g sötét gumyszerű olajat kapunk. Preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiával (szilikagél, 12,5% etil-acetát, 1,5% hangyasav hexánban) 60,6 mg 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsavat (op. bomlás közben 301–305 °C), és 29 mg 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-klór-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsavat (op.: 262–265 °C, bomlik) kapunk.

10. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítás

(i) N,N-Diizopropil-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid és N,N-diizopropil-4-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid előállítás

1,85 g (4,82 mmól) N,N-diizopropil-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamidot feloldunk 185 ml meleg ecetsavban és az oldatot 20 °C-ra hűtjük, majd lassan hozzáadunk 4,48 ml (4,82 mmól) 1,08 moláros brómoldatot ecetsavban, majd szobahőmérsékleten 5 percig keverjük és jeges vízbe öntjük, kétszer extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített diklór-metános extraktumokat kétszer mossuk vízzel, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk 2%, majd 5% étert tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk. 0,35 g N,N-diizopropil-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamidot és 0,75 g N,N-diizopropil-4-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamidot kapunk.

(ii) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién előállítás

0,393 g (0,850 mmól) N,N-diizopropil-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid 20 ml diklór-metánnal készített oldatát jeges fürdőn hűtjük, majd 0,149 ml (1,275 mmól) lutidinnel és 20,8 mg (0,17 mmól) 4-dimetil-amino-piridinnel, majd 0,214 ml (1,275 mmól) trifluor-metánszulfonsavanhidriddel kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat kezeljük, majd szobahőmérsékleten bepároljuk. A maradékot éterrel és 10%-os sósavval kezeljük, majd a szerves fázist vízzel, majd 5%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. 0,481 g (95%) 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-triént kapunk.

Ha N,N-diizopropil-4-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamidot használunk N,N-diizopropil-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-karboxamid helyett, akkor 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién keletkezik 99%-os termeléssel.

(iii) 2-Bróm-3-metoxi-karbonil-17β-[N,N-diizopropil-amino-karbonil]-ösztr-1,3,5(10)-trién és 4-bróm-3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién előállítás

Az 1. példa (iii) pontja szerint a cím szerinti vegyületet kapjuk, ha 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-triént és 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-bróm-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-triént használunk 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén helyett.

(iv) 17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-bróm-  
-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-(N,N-  
-diizopropil-amino-karbonil)-4-bróm-ösztr-  
-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítása

Ha 2-bróm-3-karbometoxi-17β-(N,N-diizopropil-  
amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-triént használunk 3-  
metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbo-  
nil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett, ahogy az 1. példa  
(v) pontjában tettük, akkor 17β-(N,N-diizopropil-  
amino-karbonil)-2-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-kar-  
bonsav keletkezik, amely 294–300 °C hőmérsékleten  
olvad.

Ha 4-bróm-3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-  
amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-triént használunk  
3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbo-  
nil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett, mint az 1. példa (v)  
pontjában, akkor 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbo-  
nil)-4-bróm-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav keletke-  
zik. Op.: 276–280 °C.

#### 11. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-ciano-  
-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-(N,N-  
-diizopropil-amino-karbonil)-4-ciano-ösztr-  
-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítása

(i) 3-Metoxi-karbonil-2-ciano-17β-(N,N-  
-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién  
előállítása

33,2 mg (0,0658 mmól) 2-bróm-3-metoxi-kar-  
bonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-  
1,3,5(10)-trién, 10,6 mg (0,118 mmól) réz(I)-cianid  
és 1,0 ml N-metil-pirrolidinon elegyét olajfürdőn  
180 °C hőmérsékleten argonatmoszférában 1 óra  
hosszat melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsék-  
letre hűtjük és vizes etilén-diamin-oldattal kezeljük,  
majd kétszer etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetá-  
tos extraktumokat 1•10%-os vizes nátrium-cianid-  
oldattal és kétszer vízzel mossuk. Bepárlás után  
25,7 mg (87%) 3-metoxi-karbonil-2-ciano-17β-(N,N-  
diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-triént ka-  
punk.

(ii) 3-Metoxi-karbonil-4-ciano-17β-(N,N-  
diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién  
előállítása

137 mg (0,272 mmól) 4-bróm-3-metoxi-karbonil-  
17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-  
trién és 43,8 mg (0,489 mmól) réz(I)-cianid és 1,5 ml  
N-metil-pirrolidinon elegyét olajfürdőn 180 °C hőmér-  
sékleten argonatmoszférában 1 óra hosszát melegítjük.  
A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vizes  
etilén-diamin-oldattal kezeljük, majd kétszer extrahál-  
juk etil-acetáttal. Az etil-acetátos extraktumokat egy-  
szer 10%-os vizes nátrium-cianid-oldattal és kétszer  
vízzel mossuk. Koncentráljuk, majd kromatografáljuk  
szilikagélén, és eluálószerként 10% étert tartalmazó  
diklór-metánt használunk. 85 mg (70%) 3-metoxi- kar-  
bonil-4-ciano-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-  
ösztr-1,3,5(10)-triént kapunk.

(iii) 17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-2-  
ciano-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav és 17β-  
-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-ciano-ösztr-  
-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav előállítása

5 3-metoxi-karbonil-2-ciano-17β-(N,N-diizopropil-  
amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-triént használunk 3-  
metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbo-  
nil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett, mint ahogy az 1. pél-  
da (v) pontjában tettük, és így 17β-(N,N-diizopropil-  
amino-karbonil)-2-ciano-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-kar-  
bonsavat kapunk, amely 270–273 °C-on olvad.

Ha 3-metoxi-karbonil-17β-(N,N-diizopropil-ami-  
no-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién helyett 3-metoxi-  
karbonil-4-ciano-17β-(N,N-diizopropil-amino-karbo-  
nil)-ösztr-1,3,5(10)-triént használunk és az 1. példa  
(v) pontjában leírtak szerint járunk el, akkor 17β-  
(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-ciano-ösztr-  
1,3,5(10)-trién-3-karbonsavat kapunk, amely 240–  
242 °C-on olvad.

20

#### 12. példa

3-Etenil-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-(N-t-butil-  
-karboxamid) előállítása

1 g 3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién-  
25 17β-(N-t-butil-karboxamidot), 0,63 ml tributil-vinil-  
sztannánt és 260 mg lítium-kloridot 80 mg bisz(trife-  
nil-foszfino)-palládium(II)-kloridot, 20 mg 2,6-di(terc-  
butil)-4-metil-piridint és 15 ml dimetil-formamidot  
összekeverünk és vízzel és telített konyhasóoldattal  
30 mosunk. Az elegyet magnézium-szulfát felett szárítjuk  
és bepárolva barna maradékot kapunk, melyet kroma-  
tografálva 485 mg (65%) cím szerinti vegyület keletke-  
zik fehér, szilárd anyag formájában. Op.: 66–69 °C.

3-(2'-Hidroxi-etil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-(N-t-  
-butil-karboxamid) előállítása

100 mg 3-etenil-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-(N-t-but-  
til-karboxamidot) 2 m tetrahidrofuránban feloldunk és  
az oldatot 1 ml 0,5 mólos tetrahidrofurános 9-bór-bi-  
ciklononán-oldattal kezeljük. A kapott oldatot visszafoly-  
tató hűtő alatt 1,5 óra hosszát melegítjük, lehűtjük  
szobahőmérsékletre, 4 ml vízmentes etanollal, 2 csepp  
6 mólos kálium-hidroxiddal és 0,4 ml 30%-os hidro-  
gén-peroxiddal kezeljük. Az elegyet ezután 1,5 óra  
45 hosszát 50 °C-ra melegítjük, lehűtjük és etil-acetát és  
víz között kirázzuk. A vizes fázist etil-acetáttal extra-  
háljuk, az egyesített szerves fázisokat telített konyha-  
sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk  
és bepároljuk. 105 mg cím szerinti vegyületet kapunk  
50 fehér hab formájában.

17β-(N-t-butil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-  
-trién-3-ecetsav előállítása

105 mg 3-(2'-hidroxi-etil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-  
55 17β-(N-t-butil-karboxamidot) feloldunk 15 ml aceton-  
ban és az oldatot -5 °C-ra hűtjük. 0,6 ml 1,5 mól  
Jones-féle reagenssel kezeljük 2 óra hosszát. Az ele-  
gyet ezután 10 ml 2-propanol és 15 ml víz hozzáadásá-  
val befagyasztjuk. Ezután diklór-metánnal extraháljuk,  
60 az extraktumokat telített konyhasóoldattal mossuk,

magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Viszkózus sárga olajat kapunk. Oszlopkromatográfiásan tiszta cím szerinti vegyületet kapunk 60 mg mennyiségben, fehér szilárd anyag formájában. Op.: 119–123 °C.

13. példa

17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-ecetsav előállítás

Ha 3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-(N,N-diizopropil-karboxamidot) használunk 3-(trifluor-metilszulfonát)-ösztr-1,3,5(10)-trién-17β-(N-t-butil-karboxamid) helyett a 12. példában, akkor a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely 125–127 °C-on olvad.

14. példa

Az (I) képletű vegyület orális adagolásra alkalmas dózis formáját szitálással, keveréssel és kemény zselatinkapszulába töltéssel kapjuk a III. táblázatban feltüntetett arányokban.

III. táblázat

Komponensek	Mennyiségek
17β-(N,N-Diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	50 mg
magnézium-sztearát	5 mg
laktóz	75 mg

15. példa

A IV. táblázat azt mutatja, hogy szacharózból, kalcium-foszfát-dihidrátból és (I) képletű vegyületből keveréssel és a megadott arányokban történő granulálással 10%-os zselatinoldatot kapunk. A nedves granulátot szitáljuk, szárítjuk, összekeverjük a keményítővel, talkummal és sztearinsavval, megint szitáljuk és tablettákká préseljük.

IV. táblázat

Komponensek	Mennyiségek
17β-(N-terc-butyl-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav	100 mg
kalcium-szulfát-dihidrát	150 mg
szacharóz	20 mg
keményítő	10 mg
talkum	5 mg
sztearinsav	3 mg

16. példa

75 mg 17β-(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztr-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav náriumsóját feloldjuk 25 ml normális fiziológiai sóoldatban és így injektálható készítményt kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol X<sup>2</sup> jelentése 1–6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport, vagy hidrogén- vagy halogénatom
- 5 X<sup>3</sup> hidrogénatom vagy ciano- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport
- B gyűrűben lehet Δ6(7), 8(9) vagy csak Δ6(7)
- D gyűrűben lehet Δ16(17)
- 10 n értéke 0 vagy 1
- R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport
- R<sup>3</sup> jelentése – COR<sup>4</sup>, ahol R<sup>4</sup>=NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, ahol R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport –
- 15 és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) ha n=0, egy (V) általános képletű vegyületet, ahol X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a fenti – szén-monoxiddal reagáltatunk és a kapott tetraént palládium-katalizátor és alkanol jelenlétében hidrogénezzük, és a kapott (I) általános képletű trién-3-alkoxi-karbonil-vegyületet kívánt esetben szabad karbonsavvá hidrolizáljuk, vagy
- 20 b) ha n=1, akkor egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a fenti – oxidálószerrel reagáltatjuk, vagy
- c) egy (I) általános képletű vegyületet – ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése a fenti – tionil-kloriddal halogénezzük, majd a keletkezett halogénvegyületet 2-amino-2-metil-propanollal reagáltatjuk és a kapott 2-, illetve 4-helyzetben halogénezett 4,4-dimetil-oxazolinil-származékot sósavval karbonsavvá alakítjuk, vagy
- 30 d) egy (I) általános képletű vegyületet – ahol X<sup>2</sup> vagy X<sup>3</sup> halogénatom és R<sup>1</sup> 1–6 szénatomos alkilcsoport – fémcianiddal reagáltatunk, majd a kapott cianovegyületeket hidrolizáljuk és
- 40 a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy palládium-katalizátorként palládium(II)-acetátot és alkanolként metanolt vagy etanolt használunk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (II) képletű vegyület – ahol
- 45 X<sup>5</sup> jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,
- X<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,
- 50 R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport és
- R<sup>13</sup> jelentése CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> –
- vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 55 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 3-mas helyzetben levő R<sup>1</sup> szubsztituens és X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot reagáltatjuk.
- 60

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 17 $\beta$ -(N-t-butil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás

17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-metil-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,

17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-metil-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,

17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-2-klór-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,

17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-4-klór-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-karbonsav,

17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav,

17 $\beta$ -(N,terc-butil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10),16-tetraén-3-karbonsav

vagy sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletben n helyén 1 értékű, X<sup>2</sup> és X<sup>3</sup> helyén hidrogénatomot és a 3-mas helyzetben R' helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

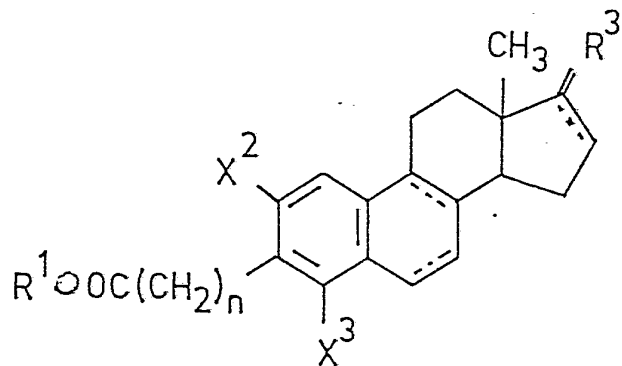
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oxidálószerként Jones-reagenst használunk.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás 17 $\beta$ -(N,N-diizopropil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10)-trién-3-ecetsav vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

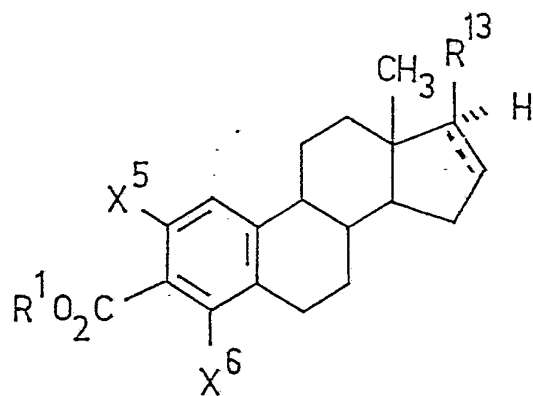
11. 17 $\beta$ -(N,t-butil-amino-karbonil)-ösztér-1,3,5(10)trién-3-ecetsav vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

12. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> jelentése az 1. igénypont szerinti gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

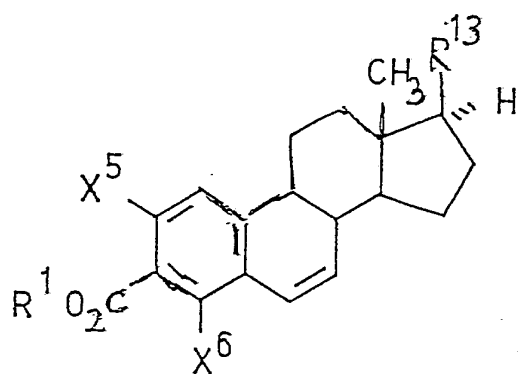
25



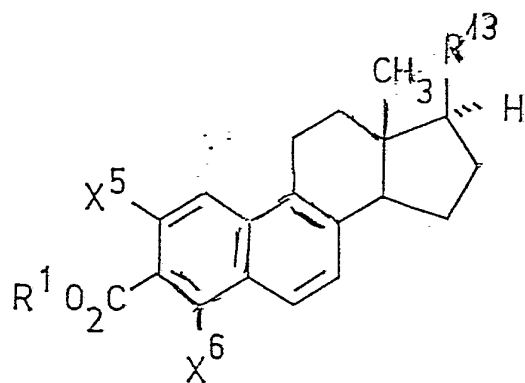
(I)



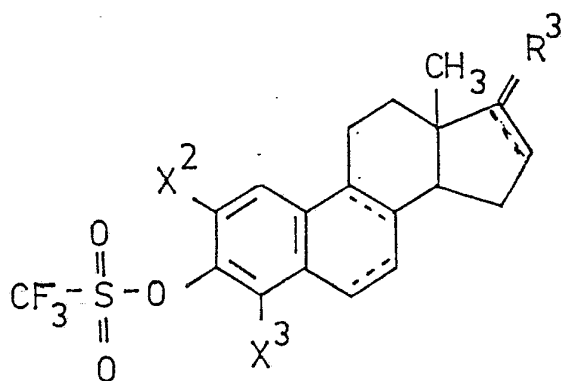
(II)



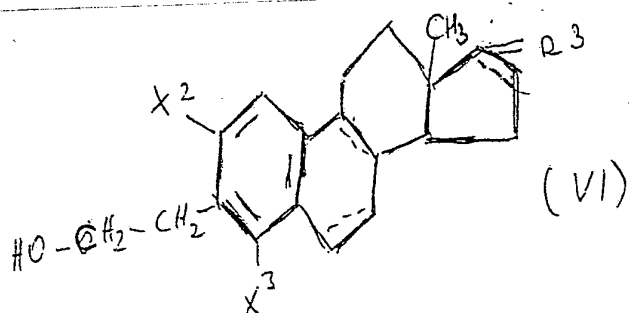
(III)



(IV)

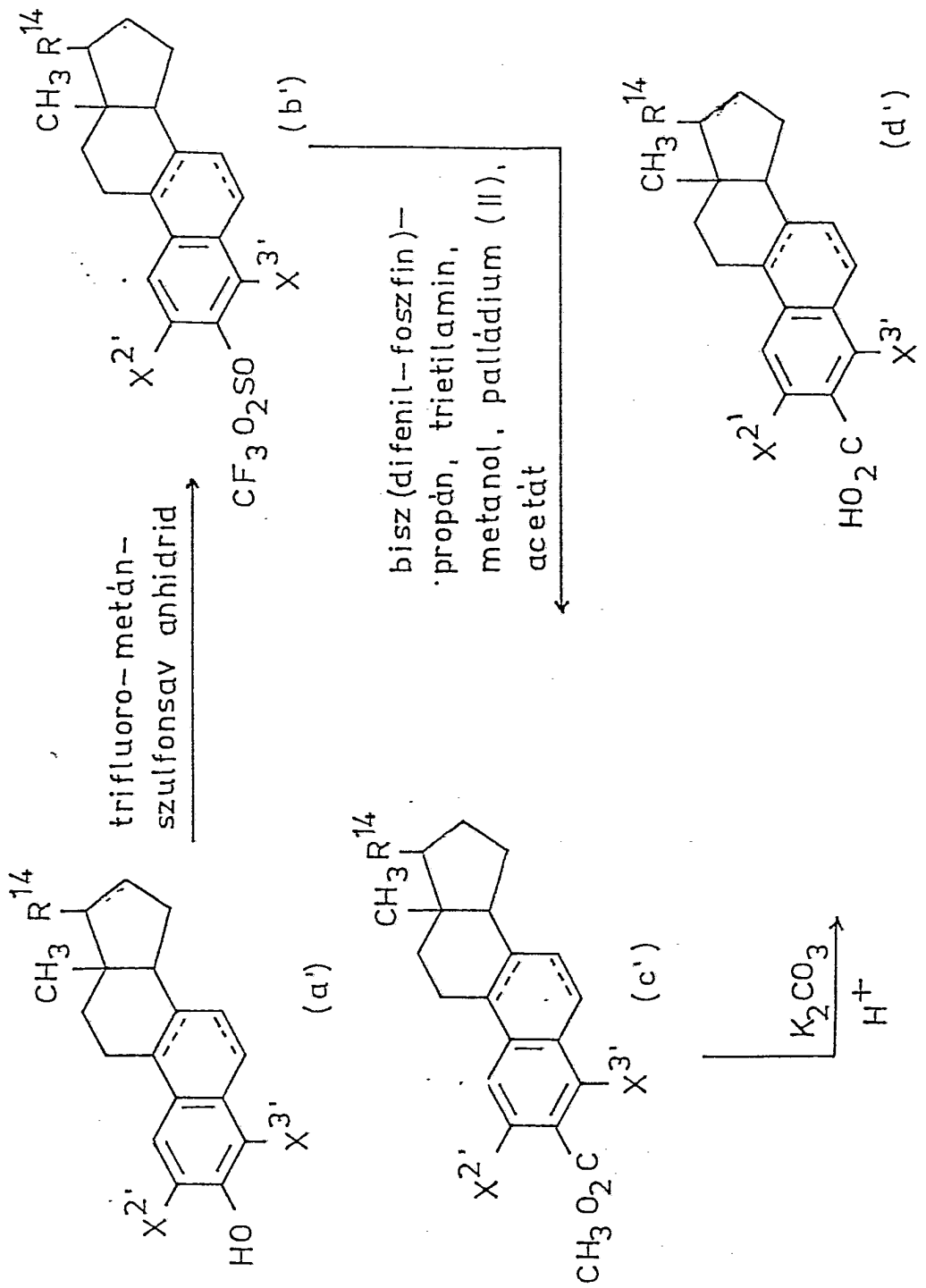


(V)



(VI)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

