

6535/89

53.657/PA

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

56850-3

KIVONAT

Elgelyes 14 α , 17 α -etano-ösztatrién-származékok és eneket
tartalmazó vegyületek készítése

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin és Bergkamen,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi Bejelentés napja: 1989 11. 10. (PCT/DE89/00712)

Elsőbbsége: 1988 11. 11. (P 38 38 779.4),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE 89/00712
A nemzetközi közzététel száma: WO 90/05139

A találmány tárgyát az (I) általános képletű
14 α , 17 α -etano-ösztatrién-származékok képezik, mely
képletben

R¹ hidrogénatom, alkilcsoport vagy 1-12 szénatomos acilcso-
port,

R² hidrogénatom vagy metilcsoport,

R³ hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos acilcsoport és

az (a) részképlet (b) vagy (c) általános képletű csoportot
jelent, ahol R⁴ egy α - vagy β -állású 1-8 szénatomos alkil
csoport vagy egy adott esetben több kettőskötést tartalmazó
 α, β -alkenilcsoport vagy α, β -alkinilcsoport, mely csoportok
egyenként 2-8 szénatomot tartalmaznak.

A találmány tárgya ezenkívül eljárás az (II) általános
képletű ~~vegyületek és az ezeket~~ a vegyületeket hatóanyagként

tartalmazó gyógyszer-készítmények előállítására, ^{melly lehet} ~~valamint a~~
^{menyeli} ~~találmány szerinti~~ vegyületek felhasználása ^{haték} nők fogamzásának
szabályzására, továbbá ösztrogénhiánnyal kapcsolatos jelensé-
gek kezelésére.



6035/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

56850--

NSZJ: 0079 1/00
53/00

53.657/PA

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 163-3733

A611231/565

Eljövén 14 α , 17 α -etano-ösztatrién-származékok és enket
származékok egy-egy szerkezetileg különböző elágazású

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin és Bergkamen,
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: KIRSCH Gerald, Berlin,
LAURENT Henry, Berlin,
WEICHERT Rudolf, Berlin,
BEIER Sybille, Berlin,
ELGER Walter, Berlin,
NEFF Günther, Berlin,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG,
BULL James, Pretoria,
DÉL-AFRIKAI KÖZTÁRSASÁG.

~~A nemzetközi~~ Bejelentés napja: 1989 11. 10. (PCT/DE89/00712)

Elsőbbsége: 1988 11. 11. (P 38 38 779.4),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE 89/00712
A nemzetközi közzététel száma: WO 90/05139

A találmány tárgyát az (I) általános képletű $14\alpha, 17\alpha$ -etano-öszttratrién-származékok képezik, mely képletben R^1 hidrogénatom, alkilcsoport vagy 1-12 szénatomos acilcsoport, R^2 hidrogénatom vagy metilcsoport, R^3 hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos acilcsoport és az (a) részképlet (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent, ahol R^4 egy α - vagy β -állású 1-8 szénatomos alkil csoport vagy egy adott esetben több kettőskötést tartalmazó α, β -alkenilcsoport vagy α, β -alkinilcsoport, mely csoportok egyaránt 2-8 szénatomot tartalmaznak.

A találmány tárgya ezenkívül eljárás az (I) általános képletű vegyületek és az ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszer-készítmények előállítására, valamint a találmány szerinti vegyületek felhasználása nők fogamzásának szabályzására, továbbá ösztrogénhiánnyal kapcsolatos jelenségek kezelésére.

R^1 és R^3 acilcsoportokként 1-12 szénatomos szerves karbonsavak csoportjai jönnek számításba. Ezek a csoportok alifás, cikloalifás, alifás-cikloalifás, cikloalifás-alifás, továbbá aromás és aromás-alifás mono-karbonsavakból, előnyösen szénhidrogénekből származtatható savakból vezethetők le. A cikloalifás csoportokban a szénatomok száma 3-7, aromás csoportként a fenil- valamint a naftilcsoport említendő.

R^1 és R^3 acilcsoportokként a következők előnyösek: ecet-, propion-, vaj-, izovaj-, pivalin-, kapron-, akril-, kroton-, heptil-, kapril-, pelargon-, dekán-, undekán-, dodekán-, 3-ciklopentil-propion- és benzoesavcsoport.

Amennyiben R^1 alkilcsoportot jelent, ilyen csoportokként adott esetben egy vagy több telítetlen kötést tartalmazó 1-12 szénatomos csoportok jönnek számításba. Az R^1 csoport tehát egy legfeljebb 12 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport lehet. Főként az említett R^1 és R^3 acilcsoportoknak megfelelő alkilcsoportok jelentősek. Különösen előnyös a metilcsoport.

R^2 szubsztituensként a hidrogénatom előnyös.

Az (a) részképlet jelenthet egy C15-C16 kettőskötést, de egy (c) általános képletű C15-C16-alkilénecssoport is lehet, mely 16-helyzetben egy α - vagy β -állású alkil- vagy adott esetben többszörösen telítetlen 1-8 illetve 2-8 szénatomos alk-1,2-enilcsoporttal szubsztituált. Ilyen csoport mindeneke-lőtt a metil-, etil-, propil-, izopropil-, propenil-, butil-, t-butil-, butadienil-, ciklopentil-metil- és a ciklopentil-metilénecssoport, valamint a hexilcsoport, melyek közül a metilcsoport különösen előnyös.

Végül R^4 szubsztituensként egy egyenes láncú, 2-8 szénatomos alk-1,2-inilcsoport is számításba jöhet. Ezek közül az etinil- és propionilcsoport előnyös.

Az (I) általános képletű vegyületekhez legközelebb állnak a J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1986, 451-453 helyen

ismertetett $14\alpha,17\alpha$ -eteno- és a PCT/DE87/00361 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt $14\alpha,17\alpha$ -eteno- és $14\alpha,17\alpha$ -etano-áthidalt szteroidok, melyek 3- és 17-helyzetben a találmány szerinti vegyületekkel azonos szubsztituenseket tartalmaznak; 13-helyzetben az ismert vegyületek metilcsoporttal szubsztituáltak. Míg a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a C15-C16 kettős- kötést vagy a 16-os szénatomnál az alkilcsoportot a szteroid-váz felső D-gyűrűjében tartalmazzák a 17-OR-szubsztituens (R hidrogénatom, acilcsoport) hasonló elhelyezkedésénél (mindig β) a C15-C16 kettőskötés vagy a C16-szubsztituens a szteroidváz alsó D-gyűrűjében(-nél) található. Más szavakkal: a találmány szerinti vegyületek az (A) illetve (B) képletű $14\alpha,17\alpha$ -etano-ösztetra-tetrén- illetve $14\alpha,17\alpha$ -etano-16-alkil-ösztatrién-származékok, míg a már ismert vegyületek a (C) képletnek megfelelő $14\alpha,17\alpha$ -eteno-ösztatrién- illetve a (D) képletnek megfelelő $14\alpha,17\alpha$ -alkil-etano-ösztatrién-származékok.

A PCT/DE87/00361 számú szabadalmi leírásból az is kitűnik, hogy a (C) típusú $14\alpha,17\alpha$ -ösztatrién-származékok a szintén erős ösztrogén-hatással rendelkező, megfelelő 15,16-dihidro-vegyületekké hidrogénezhetők.

A technika mai állásának megfelelő vegyületekhez hasonlóan a találmány szerinti vegyületek is rendkívüli módon erős ösztrogén hatással rendelkeznek. Az Allen-Doisy-tesztben, szubkután adagolás mellett legalább annyira erős ösztrogén

hatásúak, mint az etinil-ösztradiol és a már ismert (C) típusú vegyületekkel mérhető össze a hatásuk.

Az Allen-Doisy vizsgálat során a hatóanyag egyszeri adagolását követő 3., 4., 5. és 8. napon ovariektomizált patkányokból vett vagina-folyadékmintákat vizsgáltunk. A következő ciklus-állapotokat különböztettők meg:

- 1 = diöstrus (leukociták és magot tartalmazó hámsejtek)
- 2 = proöstrus (magot tartalmazó hámsejtek)
- 3 = östrus (mag nélküli szarulemezkék)
- 4 = metöstrus (mag nélküli szarulemezkék, leukociták, hámsejtek).

Az ösztrogén hatású anyagok orális vagy szubkután adagolás esetén a vagina-hámsejtek szaporodását és a felületi sejtréteg szarusodását idézik elő. Küszöbértéknek azt az ösztrogén-mennyiséget vesszük, melynek hatására az állatok 50%-a a 3. állapotot eléri.

Az Allen-Doisy vizsgálatot a $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10),15-öszttratetraén-3,17 β -diollal, valamint összehasonlító anyagként $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10)-öszt-ratrién-3,17 β -diollal és ösztradiollal végeztük. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze. Az uterus tömegét azon állatok boncolása után határoztuk meg, melyekből előzőleg már vagina-mintákat vettünk.

1. táblázat

Vagina-minta vizsgálata Allen és Doisy (A1.1 módosított) módszerével, patkányokon az 1. napon egyszeri szubkután injekcióval, boncolás 5. napon, n=6/csoport, kontroll n=12

	tömegkülönb- ség 5.-1.nap átl.(g) SD	uterus tömege (mg)				uterus tömege (mg)/100 g Kg száraz				minta n= +/ kez.		
		nedves		száraz		nedves		száraz				
		átlag	SD	átlag	SD	átlag	SD	átlag	SD			
14 α ,17 α -etano- 1,3,5(10),15- -ösztratrién- -3,17 β -diol	/3,00 μ g /1,00 μ g /0,30 μ g /0,10 μ g /0,03 μ g	-0.33 6.50 11.50 16.50 18.17	3.56 2.59 2.26 6.98 4.75	713.92 415.62 238.45 156.62 128.07	368.43 250.80 25.65 10.85 17.22	135.83 77.23 44.93 29.23 25.38	54.62 37.73 3.84 2.76 5.28	335.57 199.21 110.19 70.72 58.89	156.29 129.50 14.62 6.58 6.68	64.61 36.92 20.74 13.22 11.65	23.10 19.64 2.21 1.70 2.17	6/6 6/6 6/6 6/6 0/6
14 α ,17 α -etano- -1,3,5(10)- -ösztratrién- -3,17 β -diol	/3,00 μ g /1,00 μ g /0,30 μ g /0,10 μ g /0,03 μ g	0.67 2.83 11.33 10.83 17.33	6.86 4.83 3.56 2.79 3.72	576.37 327.72 299.50 191.80 134.80	248.15 37.87 71.34 105.71 41.83	92.98 66.87 45.72 28.18 24.18	21.53 13.52 6.04 5.62 3.13	276.18 158.32 135.06 89.92 60.90	113.26 23.83 34.94 51.58 22.05	44.81 32.38 20.50 13.14 10.83	10.05 7.77 2.28 2.58 1.51	6/6 6/6 6/6 5/6 2/6
Ösztradiol	/3,00 μ g /1,00 μ g /0,30 μ g /0,10 μ g /0,03 μ g	7.67 5.17 12.00 14.33 20.17	5.28 2.23 2.10 3.56 4.75	367.28 234.77 192.10 137.05 123.17	108.65 21.88 40.03 17.94 13.29	71.65 59.55 42.18 25.07 23.60	14.70 19.30 17.18 3.50 4.98	170.30 111.65 89.32 61.85 54.85	49.06 9.93 18.98 9.30 5.67	33.38 28.42 19.57 11.27 10.52	7.18 9.49 8.01 1.44 2.32	6/5 6/6 6/6 6/6 0/6
Kontroll		21.08	4.25	123.72	20.19	27.58	6.09	54.20	11.27	12.09	3.11	0/12

(M $\pm$ SD — p<0.05 vs. kontroll, LSD-teszt)
A kísérletben a 14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-ösztratrien-16 α -etanol-3,17 β -diol is vizsgáltuk; a vegyület 0.3 μ g szubkután dózisban mind a hat kísérleti állatnál pozitív mintát eredményezett.

1000

Meglepő, hogy a találmány szerinti, 17α -etinilcsoportot nem tartalmazó vegyületek legalábbis azonos hatásúak az etinil-ösztradiollal. Az etinil-ösztradiol, mint már az előzőekben említettük, a legáltalánosabban alkalmazott ösztrogén.

Az etinil-ösztradiollal szemben a találmány szerinti vegyületek előnye, hogy nem tartalmaznak 17β -hidroxicsoportot, mely nem kívánatos anyagcserereakciókhoz vezethet.

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek lényegesen egyszerűbb reakciókkal állíthatók elő, mint a hozzájuk szerkezetileg legközelebb álló (C) típusú vegyületek.

Ugyancsak tárgya a találmánynak az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása nők ösztrogénhiánnyal összefüggő zavarainak kezelésénél és fogamzásuk szabályozásánál.

A találmány szerinti vegyületek hasonló módon formálhatók és alkalmazhatók, mint az etinil-ösztradiol, így a galenuszi gyógyászatban szokásos adalékokkal, hordozóanyagokkal és/vagy izesítő anyagokkal az ismert módszereket alkalmazva a szokásos gyógyszer-készítményekké alakíthatók. Orális adagolásra a tablettá, drazsé, kapszula, pirula, szuszpenzió vagy oldat alakú készítmények jönnek számításba. Parenterális adagolásra főként olajos oldatok, például szezám- vagy ricinusolajjal készített oldatok alkalmasak, melyek még egy hígítószerrel, például benzilbenzoátot vagy benzilalkoholt is tartalmazhatnak.

A gyógyszer-készítmények hatóanyag tartalma függ az adagolás módjától és az alkalmazási területtől. Így például a

tabletták és kapszulák ösztrogénhiánnyal kapcsolatos jelenségek kezelésére 0,001-0,05 mg hatóanyagot, az olajos injekciók intramuszkuláris adagolás esetén 0,01-0,1 mg/ml hatóanyagot és a végbél kenőcsök 0,1-10mg/100 ml kenőcs hatóanyagot tartalmaznak. Nők fogamzásának szabályozásánál a találmány szerinti vegyületek gesztagénekkel együtt használhatók. A tabletták vagy drazsék napi egy tabletta vagy drazsé adagolása esetén 0,003-0,5 mg találmány szerinti ösztrogént és 0,05-0,5 mg gesztagént tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek nőknél ösztrogénhiánnyal kapcsolatos tünetek, például Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, sterilitás, frigiditás, Endometritis, Kolpitis és klimaxos panaszok kezelésénél használhatók. Ezekívül ezeket a vegyületeket a nők fogamzásának szabályozásánál gesztagénekkel kombinált készítmények ösztrogén komponenseiként alkalmazhatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, melyekben R^1 , R^2 , R^3 és az (a) részképlet az előzőekben megadott jelentésű, a találmány szerint úgy állíthatók elő, hogy

a) amennyiben (a) a (b) képletű csoportot jelenti egy (IIIa) képletű vegületet - ahol R^2 az (I) általános képletnél megadott jelentésű - először hidrogénezünk, majd egy (II'a) általános képletű vegületté dekarboxilezünk és oxidálunk, vagy

b) vagy amennyiben (a) a (c) képletű csoportot jelenti, ahol R^{4b} metilcsoportot jelent, egy (IIIb) általános képletű

vegyületet, ahol R^2 az előzőekben megadott jelentésű, egy (II'b) általános képletű vegyületté redukálunk, vagy

c) ha (a) a (c) képletű csoportot jelenti, ahol R^{4c} alkilcsoport vagy adott esetben több kettőskötést tartalmazó α, β -alkenilcsoport, mely említett csoportok egyaránt 2-8 szénatomot tartalmaznak, egy (IIIc) általános képletű vegyületet - ahol R^2 az előzőekben megadott jelentésű - megfelelő Wittig-reagenssel (II''c) általános képletű vegyületté reagáltatunk, mely képletben $R^{4c'}$ adott esetben több kettőskötést tartalmazó 2-8 szénatomos α, β -alkenilcsoport, mely (II''c) általános képletű vegyületet adott esetben (II'c) általános képletű vegyületté hidrogénezünk, ahol $R^{4c'}$ 2-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

d) amennyiben (a) olyan (c) képletű csoportot jelent, ahol R^{4d} 2-8 szénatomos α, β -alkinilcsoport, egy (IIIc) általános képletű vegyületet módosított Wittig-reakcióval, trifenilfoszfán és $CHal_4$ általános képletű tetrahalogén-metán - ahol Hal bróm- vagy jódatomot, előnyösen brómatomot jelenthet - keverékével (II''d) általános képletű vegyületté reagáltatunk, és végül egy (II'a), (II'b), (II''c), (II'c) vagy (II''d) általános képletű vegyületben a 3-metilétert hasítjuk és amennyiben a d) eljárás szerint dolgozunk a (II''d) általános képletű vegyületet vagy a megfelelő 3-hidroxil-vegyületet HAl bázisos hasításával és halogén-/hidrogén cserével és adott esetben a képződött H-etinil-vegyületet 1-6 szénatomos lineáris alkilező reagenssel kapcsolva (II'd) általános képletű

vegyületté alakítjuk - ahol R^{4d} az előzőekben megadott jelentésű -

és ezután kívánt esetben a felszabadított 3-hidroxicsoporthat ismét éterezzük és/vagy a 17-acetoxicsoporthat elszappanosítjuk, adott esetben a 3- és 17-helyzetű hidroxicsoporthat ismét észterezzük és adott esetben egy így nyert 3,17-diaciloxi-vegyületet szelektív módon szappanosítunk 3-hidrox-17-aciloxi-vegyületté.

Attól függően, hogy melyik (II'a), (II'b), (II'c), (II'c) vagy (II''d) általános képletű közbelső illetve végterméket szeretnénk előállítani (amennyiben R^1 metilcsoportot és R^3 acetylcsoporthat jelent az ilyen általános képletű vegyületek (I) általános képletű végtermékek is lehetnek) a találmány szerint különböző eljárási módok alkalmazása szükséges.

a) A D-gyűrűnek C15-C16-kettőskötést kell tartalmaznia:

Ebben az esetben egy (IVa) általános képletű 16α -karbaldehidből indulunk ki - ahol R^2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent - a karbonilcsoportot például Jones-reagenssel (krómtrioxid/kénsav) oxidálva a megfelelő (IIIa) általános képletű karboxil-vegyületet állítjuk elő. A $14\alpha, 17\alpha$ -etenohíd hidrogénezésével, dekarboxilezéssel és oxidációval (C15-C16-kettőskötés bevezetése) a (IIIa) általános képletű vegyületet (II'a) általános képletű vegyületté alakítjuk. A dekarboxilezést és oxidációt oldószerben történő me-

legítéssel legalább egy oxidálószerrel, például ólomtetraacetáttal és réz(II)-acetáthidráttal benzolos vagy toluolos közegben kezelve végezzük.

b) A D-gyűrűnek C16alfa- vagy - β -metilcsoportot kell tartalmaznia:

Ebben az esetben egy (IIIc) általános képletű vegyület - mely képletben R^2 hidrogénatom vagy metilcsoport és az aldehidcsoport α - vagy β -helyzetű lehet - 1,2-dimerkapto-etánnal (IIIb) általános képletű etilén-1,2-ditioketál-származékává reagáltatjuk; ezt a (IIIb) általános képletű vegyületet végül protikus oldószerben (II'b) általános képletű vegyületté redukáljuk. A redukciót például Raney-nikkellel végezzük, alkoholos közegben.

c) A D-gyűrűhöz egy C16 α - vagy - β -alkil- vagy egy adott esetben egy vagy több kettőskötést tartalmazó 2-8 szénatomos C16 α - vagy - β -alkenilcsoportnak kell kapcsolódnia:

Ebben az esetben szintén (IIIc) általános képletű aldehidből indulunk ki, C-C-kapcsolási reakcióval a 16 α - vagy 16 β -alkenil- illetve -alkil-oldalláncot vezetjük be, ez például a (IIIc) általános képletű vegyület megfelelő Wittig-reagenssel, azaz az $R^{4C''}$ csoportnál egy szénatommal kevesebbet tartalmazó reagenssel végzett Wittig-reakciójával történhet.

A C16-oldalláncban a Wittig-reakció során képződött kettőskötés (valamint az adott esetben jelenlevő további kettőskötések) kívánt esetben hidrogénezéssel ismét telíthető(k).

A c) eljárás során ugyanúgy nyerhetünk (II''c) általános képletű vegyületeket - melyekben $R^{4C''}$ egy legalább egy-szeresen telítetlen, 2-8 szénatomos alkenilcsoport - mint (II'c) általános képletű vegyületeket, ahol mostmár az $R^{4C'}$ csoport részét alkotó $R^{4C''}$ csoportban előforduló kettős-kötést hidrogénezzük.

d) A D-gyűrűnek egy egyenes láncú, 2-8 szénatomos C16 α - vagy C16 β -alk-1,2-inilcsoportot kell szubsztituensként tartalmaznia:

Ebben az esetben egy (IIIc) általános képletű aldehidből indulunk ki, melyet egy módosított Wittig-reakció során trifenilfoszfin és tetrabróm- vagy tetrajódmétán keverékével reagáltatunk. Itt reagensként a trifenil-dibróm-(illetve -dijód)-metilén-foszforán szerepel. Az így nyert (II''d) általános képletű Wittig-reakciótermékből ezután egy bázissal, például n-butil-lítiummal hidrogénbromidot vagy hidrogénjodidot eliminálunk. Az eliminálással kapott reakciótermék vizes közegben történő feldolgozása során a megfelelő 16 α - vagy 16 β -etinilvegyületet nyerjük; ezt halogénhidrogén-hasítás után az alkilcsoportban 1-6 szénatomot tartalmazó alkilező-reagenssel reagáltatjuk, így olyan (II'd) általános képletű

vegyületekhez jutunk, melyekben R^4 egy α - vagy β -állású 3-8 szénatomos alk-1,2-inilcsoport. Így például a metiljodid jelenlétében történő feldolgozás a megfelelő 16-prop-1,2-inil-vegyülethez vezet.

A találmány tárgyát képezik továbbá az olyan (IV) általános képletű vegyületek, melyekben R^2 hidrogénatom vagy metilcsoport és X α -állású (d) képletű karbaldehidcsoport és A-B egy C-C egyszeres kötés valamint E-F egy C-C kettős- vagy C-C egyszeres kötés, vagy X egy β -állású (e) képletű karbaldehidcsoport és A-B és E-F két C-C-kettős- vagy két C-C-egyszeres kötést jelent. Ezek a vegyületek a kémiailag sokoldalú ketocsoport miatt értékes és változatosan felhasználható közbelső termékek.

A (IV) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletnek megfelelő 3-metoxi-1,3,5(10>,14,16-ösztrapentén-17-il-acetátból ($R^2=H$) [G.H.Rasmusson és munkatársai, Steroids 22, 107, (1973)] illetve 3-metoxi-1,3,5(10),14,16-ösztrapentén-18-metil-17-il-acetátból ($R^2=CH_3$) kiindulva a ketocsoporttal szomszédos helyzetben telítetlen kötést tartalmazó aldehiddel reagáltatva állítjuk elő. Az utóbb említett vegyületek előállítására a 16. példában található leírás. Így például az első vegyületet ($R^2=H$) akroleinnel, hűtés közben Lewis-sav jelenlétében reagáltatva a (VI) általános képletű, a 16C-atomnál alfa-állású aldehidcsoportot tartalmazó [4+2]-cikload-

duktot, míg propinallal melegítve a 16C-atomnál β -állású aldehidcsoportot tartalmazó [4+2] cikloadduktot nyerjük [(VII) általános képlet]. Mindkét cikloaddukt katalitikusan, például Pd-C katalizátor jelenlétében hidrogénezhető (abban az esetben is, ha $R^2=CH_3$).

A találmány szerinti vegyületek tehát főként erős ösztrogén hatásukkal tűnnek ki, és ezenkívül relatív egyszerű és kényelmes eljárások felhasználásával állíthatók elő a (IVa) illetve (IIIc) általános képletű vegyületeken keresztül.

Az ismert (C) típusú $14\alpha,17\alpha$ -eteno-1,3,5(10)-ösztatriéneket, eddig ugyanis a megfelelő (VIII) általános képletű fenil-szulfonokat - ahol $R^{1a} = R^1$ és $R^{3a} = R^3$ vagy ilyen csoporttá átalakítható csoport - 6 %-os nátriumamalgám felesleggel reagáltatva állították elő (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 451-453). Így például 2 g $14\alpha,17\alpha$ -eteno-3-metoxi-16alfa-fenil-szulfonil-1,3,5(10)-ösztatrién-17 β -ol-acetátból a fenil-szulfonilcsoport redukív eliminálásához hagyományos módon 31,5 g 6 %-os nátriumamalgám szükséges, mely legalább 30 g higanyt tartalmaz. A tudomány állását és a higany extrém toxicitását figyelembevéve egy ilyen szintézis nem alkalmazható ipari méretekben, mert például 100 kg fent említett szulfon redukálásához 1,5 tonna higany lenne szükséges. Ezzel szemben ez a találmány azokat a hátrányokat és korlátokat, melyek a higany alkalmazása következtében lépnek fel kiküszöböli.

Ezenkívül az olyan találmány szerinti vegyületek, melyekben az (a) részképlet egy C15-C16-kettőskötést jelent - mint azt a 15. példában benutattuk - hidrogénezhetők, ezáltal az identikus 15,16-dihidro-vegyületekhez jutunk, úgy mint az ismert 14 α ,17 α -eteno-ösztatriének [(C) típusú vegyületek] hidrogénezésével.

A következő példák közelebbről mutatják be a találmányt.

1. példa

17 β -acetoxi-14 α ,17 α -eteno-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztatrién-16 α -
-karbaldehyd (2)

10,0 g (30,8 mmól) 3-metoxi-1,3,5(10),14,16-ösztropentén-17-il-acetát (1) [G.M. Rasmusson és munkatársai, Steroids 22, 107 (1973)] és 4,17 ml (62,7 mmól) akrolein 124 ml toluollal készített keverékéhez jéggel történő hűtés közben 0,19 ml (1,6 mmól) bórtrifluorid-éterát 11,4 ml toluollal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten majd jég/víz keverékre öntjük. Ezután etilacetáttal extrahálunk, a szerves fázist nátriumhidrogénkarbonátoldattal és vízzel mossuk, majd nátriumszulfát felett szárítjuk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 9,9 g szilárd maradékot nyerünk. Ezt szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán elegyet (1:2 - 1:1) használ-

lunk. Így 8,55 g (2) számú vegyületet nyerünk, mely
183-185°C-on olvad. $[\alpha]_D^{20} = + 102,5^\circ$ ($c = 0,120$, CHCl_3).

2. példa

17 β -acetoxi-14 α ,17 α -eteno-1,3,5(10)-ösztratrién-16 α -karbonsav
(3)

8,0 g (21 mmól) (2) számú vegyülethez 180 ml acetonban
0°C-on 11,0 ml Jones-reagenst (2,67 g krómtrioxid 7,7 ml víz
és 2,3 ml tömény kénsav elegyével készített oldata) csepegte-
tünk. A reakcióelegyet 3 és fél órán át jéggel történő hűtés
közben, majd egy órán szobahőmérsékleten keverjük. Ezután
jég/víz keverékére öntjük és etilacetáttal extraháljuk. A
szerves fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk.
Szűrés és az oldószer eltávolítása után 8,03 g (3) számú
vegyületet nyerünk, mely 194-198°C-on olvad.

3. példa

17 β -acetoxi-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztratrién-16 α -
karbonsav (4)

8,0 g (3) számú vegyületet 672 ml etanolban 1,76 g Pd-C
(10 %) katalizátor jelenlétében normál nyomáson hidrogénezünk.

Szűrés és az oldószer lepárlása után 7,5 g (4) számú vegyületet nyerünk nyersterméként, mely 224-227°C-on olvad.

4. példa

14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10),15-ösztratetrén-17 β -ol-acetát
(5)

7,45 g (18,7 mmól) (4) számú vegyületet és 0,65 g (3,26 mmól) réz-II-acetát-hidrátot 1,5 ml piridin és 137 ml benzol elegyében először 30 percen át szobahőmérsékleten, majd 13,5 g (30,4 mmól) ólomtetraacetát hozzáadása után 90°C-on, nitrogén atmoszférában fénytől elzárva 4 órán át keverünk. A reakcióelegyet szilikagélen keresztül szűrjük, 2 liter etilacetát/hexán (1:1) eleggyel utánamossuk és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán (1:1) elegyet használunk, így 1,27 g (5) számú vegyületet nyerünk halványsárga olajos anyag alakjában. Ezenkívül 1,16 g szennyezett terméket kapunk.

5. példa

14 α ,17 α -etano-1,3,5(10),15-ösztratetrén-3,17 β -diol (6)

1,18 g (3,35 mmól) (5) számú vegyületet 354 ml toluolos közegben 88,5 ml (106,2 mmól) diizobutil-alumíniumhidriddel

(1,2 mólos toluollal készített oldat) 14 órán át keverünk nitorén atmoszférában, visszafolyatás közben. A lehűtött reakcióelegyet jég/híg ecetsav keverékre öntjük. Ezután etilacetáttal extrahálunk, a szerves fázist nátriumhidrogénkarbonátoldattal és vízzel mossuk, majd nátriumszulfát felett szárítjuk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 1,3 g szilárd anyagot nyerünk, melyet szilikagélen kromatografálunk. Eluálószerként hexán $\rightarrow$ Heán/etilacetát (1:1) gradienst használunk. Így 540 mg (6) számú vegyületet nyerünk, mely 200°C-on olvad.
 $[\alpha]_D^{20} = -11,4^\circ$ (c = 0,105; CHCl_3)

6. példa

17 β -acetoxi-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztratrién-16 α -
-karbaldehid (7)

2,0 g (2) számú vegyületet 250 ml etilacetátban 0,5 g Pd-C (10 %) katalizátor jelenlétében normál nyomáson hidrogénezünk. A katalizátor eltávolítása és az oldószer lepárlása után 1,99 g (7) számú vegyületet nyerünk, mely 151-152°C-on olvad.

7. példa

16 α -(1,3-ditiolan-2-il)-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-
ösztratrién-17 β -ol-acetát (8)

6,51 g (17,0 mmól) (7) számú vegyületet és 2,26 ml (26,9 mmól) 1,2-dimerkaptoetánt 15 ml metilénkloridban oldunk és 0°C-on 0,6 ml (4,76 mmól) bórtrifluorid-éterát 5,9 ml metilénkloriddal készített elegyét csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, etilacetáttal hígítjuk és 5 %-os nátriumhidroxidoldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 7,62 g (8) számú vegyületet nyerünk nyerstermékként, melyet a továbbiakban Raney-nikkellel kénmentesítünk.

8. példa

14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztratrién-16 α -metil-17 β -ol-
-acetát (9)

7,52 g (8) számú vegyületet 400 ml etanolban körülbelül 15 g Raney-nikkel jelenlétében nirogénatmoszférában forralunk visszafolyatás közben. Szűrés és az oldószer eltávolítása után 5,60 g (9) számú vegyületet nyerünk, mely 115°C-on olvad.

9. példa

14 α ,17 α -etano-16 α -metil-1,3,5(10)-ösztratrién-3,17 β -diol (10)

2,0 g (5,42 mmól) (2) számú vegyületet 75,0 ml (91,4 mmól) diizobutil-aluminiumhidriddel (1,2 mólos toluollal készített oldat) 5 és fél órán át forralunk nitrogén atmoszférában visszafolyatás közben. A lehűtött reakcióelegyet toluollal hígítjuk és jég/híg ecetsav keverékre öntjük. Nátriumklorid hozzáadása után etilacetáttal extrahálunk és a szerves fázist nátriumhidrogénkarbonátoldattal és vízzel mossuk. A szárítást nátriumszulfát felett végezzük. Szűrés és az oldószer lepárlása után 1,71 g szilárd anyagot nyerünk. Ezt aceton/hexán elegyből kristályosítjuk át, így 610 mg (10) számú vegyületet kapunk, mely 264-265°C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = +30,4^\circ$ ($c = 0,105$; CHCl_3).

10. példa

17 β -acetoxi-14 α ,17 α -eteno-3-metoxi-1,3,5(10),15-ösztratetrén-16-karbaldehid (11)

10,0 g (30,8 mmól) (1) számú vegyületet és 28,21 g propinalból, 2-butanonból és dietiléterből álló keveréket [M.G. Veliev és munkatársai által a Synthesis 461 (1980) helyen ismertett módszer szerint állítható elő; termelés 36,5

g (0,65 mól) propargilalkohol; a termék az előírás szerinti feldolgozás után még tartalmaz 2-butanont és dietilétert] 114 ml toluolban 10 órán át forralunk visszafolyatás közben. A lehűtött reakcióelegyet bepároljuk (15,57 g kristályosodó olajos anyag) és etilacetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 7,84 g (11) számú vegyületet nyerünk, mely 155,5°C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -52,3^\circ$ ($c = 0,105$; CHCl_3).

11. példa

17β-acetoxi-14α,17α-etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztratrién-16β-karbaldehid (12)

2,0 g (11) számú vegyületet 400 mg Pd-C katalizátor (10 %) jelenlétében 40 ml ecetsavban normál nyomáson hidrogénezünk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 2,06 g szilárd anyagot nyerünk. A nyersterméket - ^1H -NMR vizsgálat szerint 85 % 16β- és 15 % 16α-karbaldehidet tartalmaz - egy következő reakcióban tioketálózunk.

12. példa

16 β -(1,3-ditiolan-2-il)-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-
-ösztatrién-17 β -ol-acetát (13)

3,0 g (7,84 mmól) (12) számú vegyületet és 1,04 ml (12,4 mmól) 1,2-dimerkaptoetánt oldunk 7 ml metilénkloridban és 0°C-on 0,28 ml (2,20 mmól) bórtrifluorid-éterát 2,7 ml metilénkloriddal készített elegyét csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 20 percen át 0°C-on és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután etilacetáttal hígítjuk, majd 5 %-os nátriumhidroxidoldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így nyersterméként 3,06 g (13) számú vegyületet nyerünk, melyet a továbbiakban Raney-nikkellel kénmentesítünk.

13. példa

14 α ,17 α -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztatrién-16 β -metil-17 β -
-ol-acetát (14)

3,0 g (13) számú vegyületet körülbelül 7,5 g Raney-nikkellel 200 ml etanolban forralunk visszafolyatás közben védőgáz alatt. Lehűtés, szűrés és az oldószer lepárlása után 2,40 g színtelen olajos anyagot nyerünk, melyet ezután diizobutil-alumíniumhidriddel reagáltatunk.

1. példa

14 α ,17 α -etano-16 β -metil-1,3,5(10)-ösztratrién-3,17 β -diol (15)

2,22 g (6,02 mmól) (14) számú vegyületet 84,4 ml (101,2 mmól) diizobutil-alumíniumhidriddel (1,2 mólos toluolos oldat) 5 órán át forralunk visszafolyatás közben inertgáz atmoszférában. A reakcióelegyet a (10) számú vegyületnél említett eljáráshoz hasonlóan dolgozzuk fel. Szárítás után 1,70 g szilárd anyagot nyerünk, melyet szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként toluol – toluol/etilacetát (4:1) gradienst használunk. Így 355 mg (15) számú vegyületet nyerünk, mely 233°C-on olvad.

$$[\alpha]_D^{20} = +82,0^\circ \quad (c = 0,1 ; \text{CHCl}_3).$$

15. példa

14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-ösztratrién-3,17 β -diol (16)

200 mg (0,675 mmól) (6) számú vegyületet 25 ml etanolban 50 mg Pd (10 %) katalizátor jelenlétében normál nyomáson hidrogénezünk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 200 mg (16) számú vegyületet kapunk nyertermékként, mely 227-230°C-on olvad.

16. példa

17 β -acetoxi-16 α -(2,2-dibróm-vinil)-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-
-1,3,5(10)-ösztratrién (17)

7,3 g (7) számú vegyület és 30,0 g trifenilfoszfin keverékéhez 583 ml metilénkloridos közegben, -10°C-on 18,9 g széntetrabromidot adunk. A reakcióelegyet még 2 órán át keverjük -10°C-on, majd nátriumhidrogénkarbonátoldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A szilárd maradékot (46,3 g) szűrjük, szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán (1:3) elegyet használunk. Így 9,8 g (17) számú vegyületet nyerünk kristályosodó olajos anyag alakjában.

17. példa

17 β -acetoxi-16 α -(2,2-dibróm-vinil)-14 α ,17 α -etano-3-metoxi-
-1,3,5(10)-ösztratrién-3-ol (18)

38,1 ml bórtribromid metilénkloriddal készített 1 mólos oldatát -35°C-on 9,5 g (17) számú vegyület 229 ml metilénkloriddal készített oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük 0°C-on, majd jégre öntjük és metilénkloridot adunk hozzá. A szerves fázist vízzel mossuk és nátriumszulfát

felett szárítjuk. Szűrés és az oldószer eltávolítása után 9,2 g (18) számú vegyületet nyerünk halványsárga hab alakjában.

18. példa

16 α -etinil-14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-ösztratrién-3,17 β -diol (19)

4,0 g (18) számú vegyület 73 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C -on, nitrogén atmoszférában 28,6 ml 1 mólos tetrahidrofuránnal készített butillítiumoldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 3,5 órán át keverjük -78°C -on, majd 100 ml telített ammóniumkloridoldatot adunk hozzá. Szoba-hőmérsékletre történő felmelegítés után etilacetáttal extrahálunk és a szerves fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk, szűrjük, az oldószert lepároljuk, így 3 g szilárd anyagot nyerünk. Ezt szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát/hexán (1:2) elegyet használunk. Az így nyert 1,4 g szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítva 380 mg (19) számú vegyületet kapunk, mely $226-228^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

19. példa

3-metoxi-1,3,5(10),14,16-ösztrapentén-18-metil-17-il-acetát

2,5 g 13 β -etil-3-metoxigona-1,3,5,(10),14-tetrén-17-on

(előállítható az US 3 577 410 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint) és 1,0 g p-toluolszulfonsav-anhidrid 25 ml ecetsavanhidrid és 25 ml izopropenilacetát elegyével készített keverékét 8 órán át forraljuk visszafo-lyatás közben. A feldolgozást úgy végezzük, hogy a reakcióele-gyet jég-víz keverékre öntjük, majd piridint adunk hozzá és két órán át keverjük. Ezután etilacetátban felvesszük, vizes nátriumhidrogénkarbonát- és nátriumkloridoldattal semlegesre mossuk és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, így 2,4 g nyersterméket kapunk, melynek további tisztítása [HPLC, reverz fázis, 600 ml-es oszlop, eluálószer hexán/etilacetát (0 → 30%) gradiens] 800 mg cím szerinti vegyületet eredményez, mely 120°C-on olvad.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű $14\alpha,17\alpha$ -etano-ösztatrién-származékok, mely képletben
 R^1 hidrogénatom, alkilcsoport vagy 1-12 szénatomos acilcsoport,
 R^2 hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R^3 hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos acilcsoport és az (a) részképlet (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent, ahol R^4 egy α - vagy β -állású 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy egy adott esetben több kettőskötést tartalmazó α,β -alkenilcsoport vagy α,β -alkinilcsoport, mely csoportok egyaránt 2-8 szénatomot tartalmaznak.

2. $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10),15-öszttratetrén-3,17 β -diol;
 $14\alpha,17\alpha$ -etano-16 α -metil-1,3,5(10)-ösztatrién-3,17 β -diol;
 $14\alpha,17\alpha$ -etano-16 β -metil-1,3,5(10)-ösztatrién-3,17 β -diol;
 $14\alpha,17\alpha$ -etano-3-metoxi-1,3,5(10),15-öszttratetrén-17 β -ol-acetát;
 $14\alpha,17\alpha$ -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztatrién-16 α -metil-17 β -ol-acetát;
 $14\alpha,17\alpha$ -etano-3-metoxi-1,3,5(10)-ösztatrién-16 β -metil-17 β -ol-acetát és
16 α -etinil- $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10)-ösztatrién-3,17 β -diol.

3. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek - mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és az (a) részképlet az 1. igénypontban megadott jelentésű - előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) amennyiben (a) a (b) képletű csoportot jelenti, egy (IIIa) képletű vegyületet - ahol R^2 az (I) általános képletnél megadott jelentésű - először hidrogénezünk, majd egy (II'a) általános képletű vegyületté dekarboxilezünk és oxidálunk, vagy

b) amennyiben (a) a (c) képletű csoportot jelenti, ahol R^{4b} metilcsoportot jelent, egy (IIIb) általános képletű vegyületet, ahol R^2 az előzőekben megadott jelentésű, egy (II'b) általános képletű vegyületté redukálunk, vagy

c) ha (a) a (c) képletű csoportot jelenti, ahol R^{4c} alkilcsoport vagy adott esetben több kettős kötést tartalmazó α,β -alkenilcsoport, mely említett csoportok egyaránt 2-8 szénatomot tartalmaznak, egy (IIIc) általános képletű vegyületet - ahol R^2 az előzőekben megadott jelentésű - megfelelő Wittig-reagenssel (II''c) általános képletű vegyületté reagáltatunk, mely képletben $R^{4c''}$ adott esetben több kettőskötést tartalmazó 2-8 szénatomos α,β -alkenilcsoport. mely (II'c) általános képletű vegyületet adott esetben (II'c) általános

képletű vegyületté hidrogénezünk, ahol $R^{4c'}$ 2-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

d) amennyiben (a) olyan (c) képletű csoportot jelent, ahol R^{4d} 2-8 szénatomos α,β -alkinilcsoport, egy (IIIc) általános képletű vegyületet egy módosított Wittig-reakcióban, trifenilfoszfán és $CHal_4$ általános képletű tetrahalogén-metán - ahol Hal bróm- vagy jódatomot, előnyösen brómatomot jelenthet - keverékével egy (II''d) általános képletű vegyületté reagáltatunk, és végül egy (II'a), (II'b), (II''c), (II'c) vagy (II''d) általános képletű vegyületben a 3-metilétert hasítjuk és amennyiben a d) eljárás szerint dolgozunk a (II''d) általános képletű vegyületet vagy a megfelelő 3-hidroxi-vegyületet $HHal$ bázisos hasításával és halogén-/hidrogén cserével és adott esetben a képződött H-etinil-vegyületet 1-6 szénatomos lineáris alkilező reagenssel kapcsolva (II'd) általános képletű vegyületté alakítjuk - ahol R^{4d} az előzőekben megadott jelentésű -

és ezután kívánt esetben a felszabadított 3-hidroxi-csoportot ismét éterezzük és/vagy a 17-acetoxics csoportot elszappanosítjuk, adott esetben a 3- és 17-helyzetű hidroxics csoportokat ismét észterezzük és adott esetben egy így nyert 3,17-diaciloxi-vegyületet szelektív módon szappanosítunk 3-hidroxi-17-aciloxi-vegyületté.

4. Gyógyszer-készítmény azzal jellemezve, hogy hatóanyagként legalább egy 1. és 2. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet - mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és az (a) részképlet az 1. igénypontban megadott jelentésű - tartalmaz egy, a galenikában szokásos hordozóanyaggal együtt.

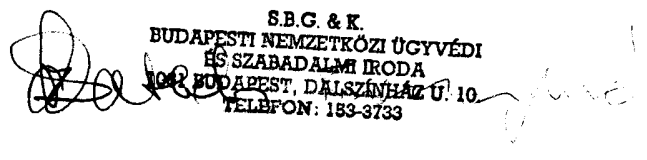
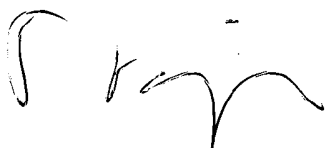
5. Az 1. és 2. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása nők fogamzásának szabályozására.

6. Az 1. és 2. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása nők ösztrogénhiánnyal kapcsolatos tüneteinek kezelésére.

7. (IV) általános képletű vegyületek, melyekben R^2 hidrogénatom vagy metilcsoport és X α -állású (d) képletű karbaldehidcsoport és A-B egy C-C egyszeres kötés valamint E-F egy C-C kettős- vagy C-C egyszeres kötés, vagy X egy β -állású (e) képletű karbaldehidcsoport és A-B és E-F két C-C-kettős- vagy két C-C-egetszeres kötést jelent.



A meghatalmazott



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1001 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

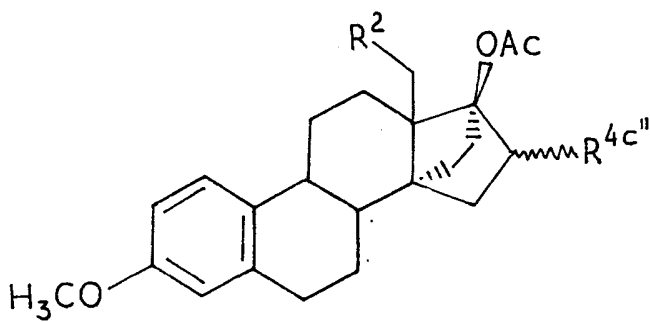
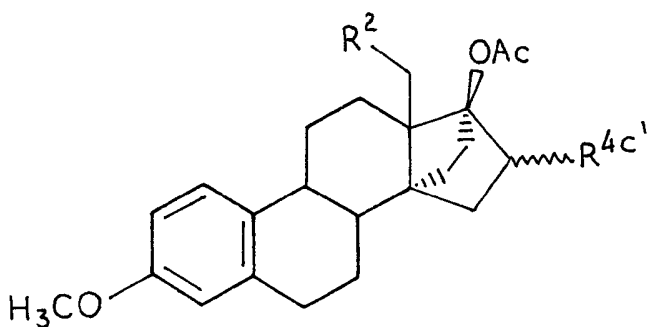
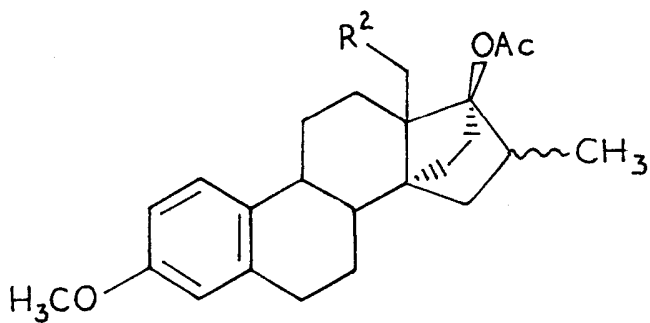
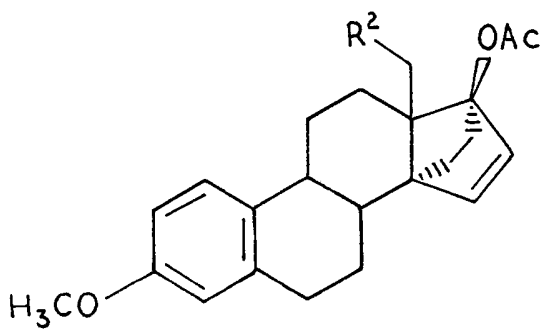
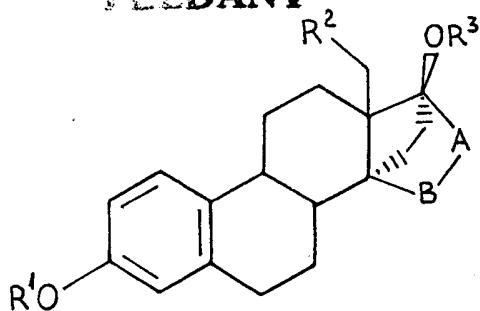
6535785

11059

KÖZZÉTÉTEL
KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

56850-2

5/1

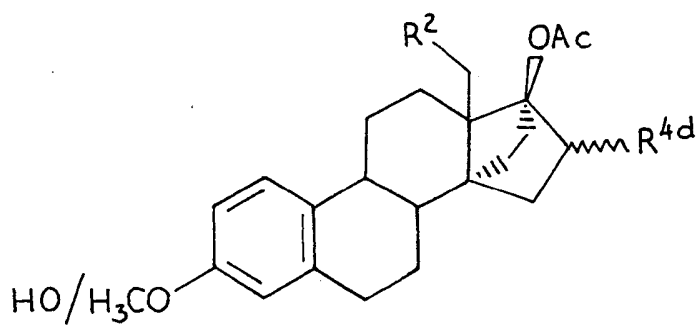


6535/85

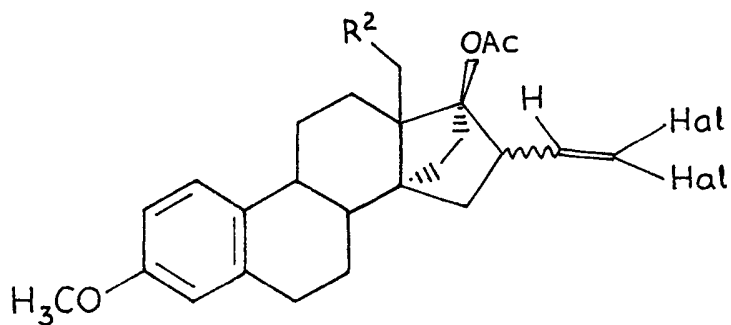
11250

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

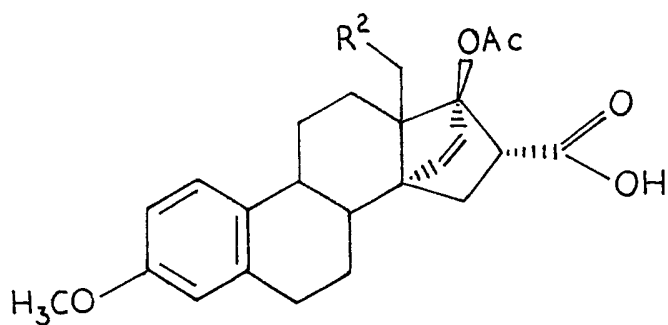
5/2



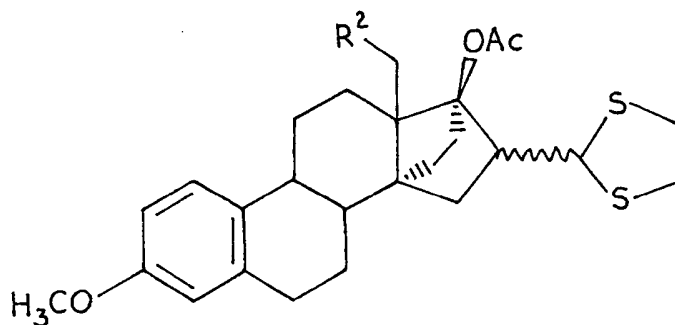
(II'd)



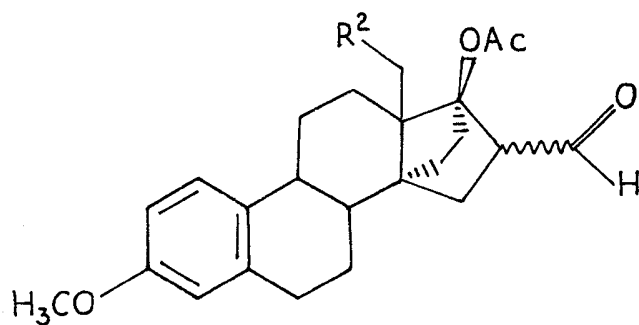
(II''d)



(IIIa)

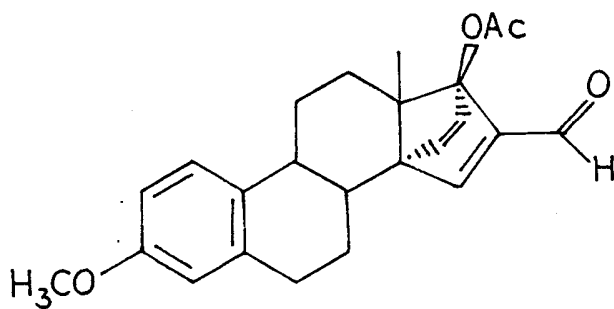
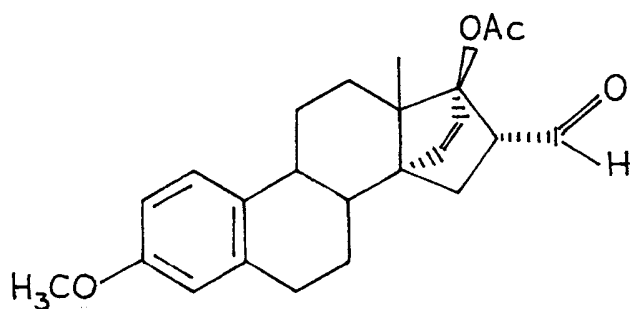
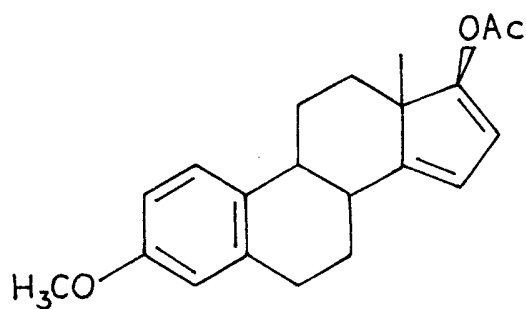
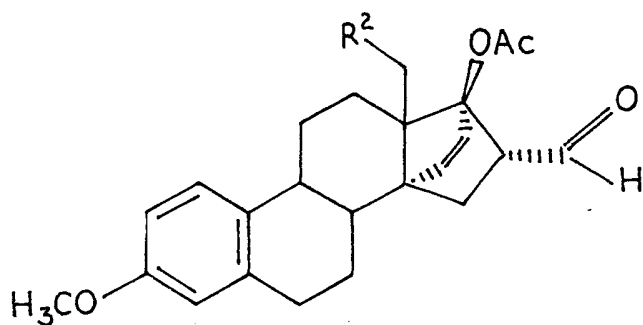
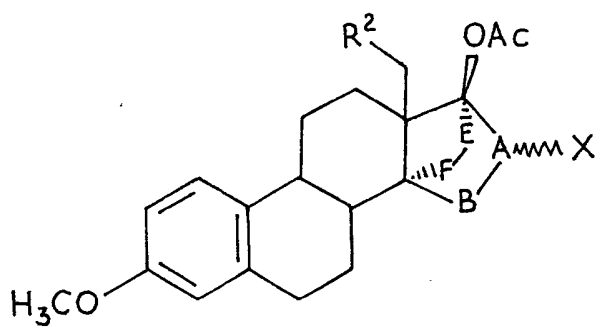


(IIIb)



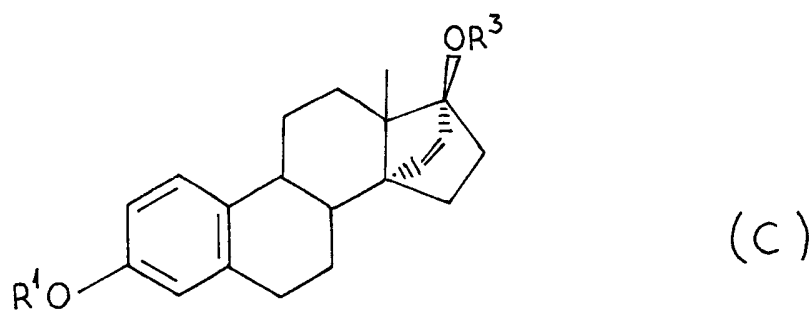
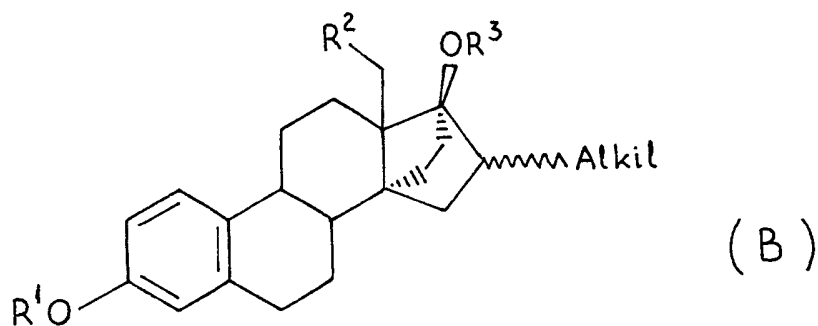
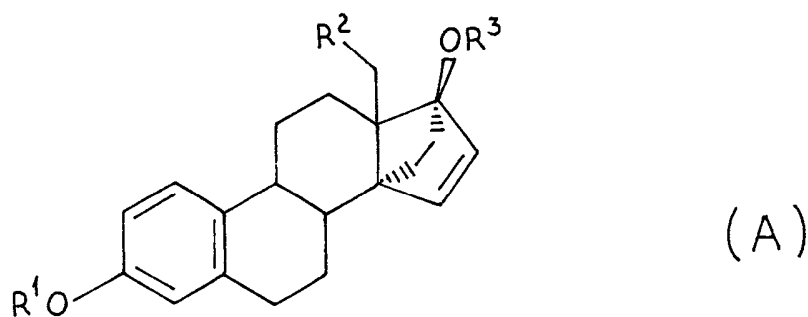
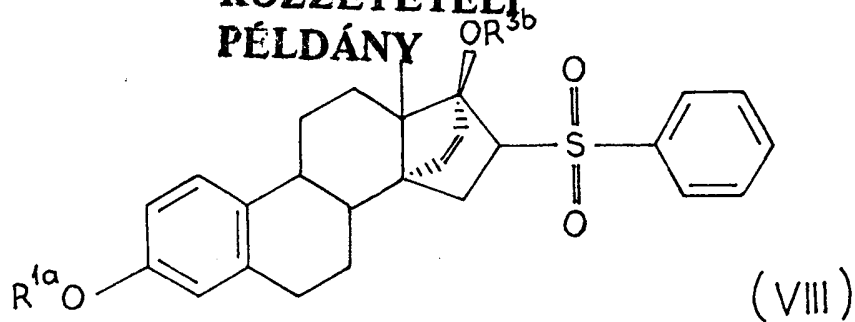
(IIIc)

[Handwritten signature]



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

5/4



Handwritten signature

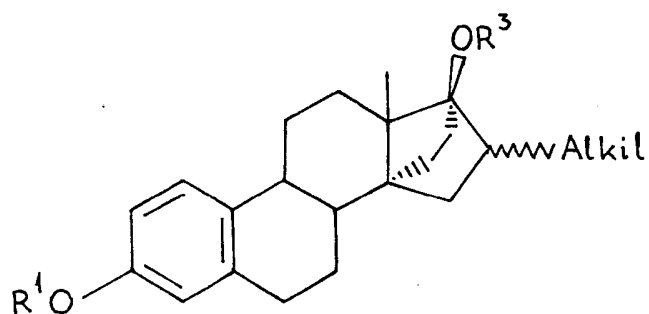
6525/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

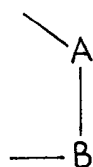
11259

56850

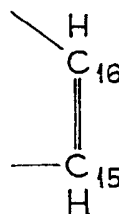
5/5



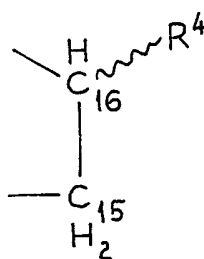
(D)



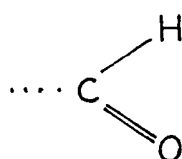
(a)



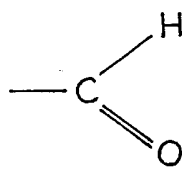
(b)



(c)



(d)



(e)

S.R.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 183-3733

Handwritten signature