

1038/91



57232--

53.959/SM

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K I V O N A T

Eljárás halo^{szu}etil-szubsztituált szteroid enzim inhibi-
torok előállítására

~~és enzim szubsztituált szteroid enzim inhibitorok~~
MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 03. 29,

Elsőbbsége: 1990. 04. 02. (503, 191),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás a (32), (33) vagy (34) általános képletű vegyületek előállítására. A találmány szerint úgy járnak el, hogy a megfelelő vegyületet, amelyben X-CH₂-R-csoport jelentése a (35) képletű csoport, és amelyben bármely oxocsoport vagy hidroxilcsoport védőcsoporttal ellátott, HX általános képletű savval, inert oldószerben reagáltatják, majd kívánt esetben oxidációt végeznek, és olyan vegyületet állítanak elő, amelyben az általános képletben R jelentés oxocsoport,

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szteroid enzim inhibitor hatással rendelkeznek, és alkalmasak aromataz 19-hidroziláz és aldosteron bioszintézis inhibálására, ennél fogva gyógyszerészetben alkalmazhatók.

103819A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

57232--

A

53.959/SM

NSDj = 0073 1/00
5/00

AGIK 31/56

S.B.C. & E.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

Eljárás halo^{gen}-etil-szubsztituált szteroid enzim inhibitorok
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

BURKHART Joseph Paul, WEST CHESTER,

JOHNSTON John O'Neal, MILFORD,

PEET Norton Paul, CINCINNATI,

Ohio, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 03. 29.

Elsőbbsége: 1990. 04. 02. (503, 191),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Az ösztrogén hormonok, az ösztron és az ösztradiol, amelyek számos fiziológiai folyamatban szerepet játszanak, koleszterolból képződnek a szervezetben számos enzim-katalizált lépés során. Az aromatáz enzim az, amely végső sebesség-meghatározó lépésben szerepet játszó enzim, amely lépés során az androgén hormonok, a tesztoszteron és az androszténdion irreverzibilis konverziója történik ösztrogén hormonokká, ösztradiollá és ösztronná. Ennélfogva az olyan vegyületek, amelyek aromatáz inhibiáló hatással rendelkeznek, szabályozhatják vagy megakadályozhatják az androgén hormonok ösztrogén hormonokká történő átalakulását, és így terápiás felhasználásuk lehet olyan betegségek esetében, amelyek ösztrogén vegyületek jelenlétében alakulnak ki.

Ismert, hogy a 19-nor-deoxi-kortikoszteron (19-norDOC) mineralkortikoid hipertóniát idéz elő. A 19-norszteroidok, mint például a 19-norDOC, bioszintézise során a kezdeti lépés a mellékvese C₁₉ hidroxilezése a megfelelő szteroidnak, mint például a deoxi-kortikoszteronnak (DOC). Amennyiben inhibiáljuk a 19-norDOC bioszintetikus képződését azzal, hogy a DOC 19-hidroxilezését inhibiáljuk, lecsökkenthetjük az állatokban a 19-norDOC koncentrációt, és így csökkenthetjük az ezzel a vegyülettel kapcsolatos hipertónia-hatásokat.

Az aldosteron egy szteroid hormon, amely a mellékvese zóna glomerulosa sejtjeiben képződik. A vegyület elsődleges biológiai funkciója a só-visszatartás szabályozása. Részletesebben, az aldosteron alapvető szerepet játszik abban, hogy szabályozza a nátrium ionok reabszorpcióját a vese szűrtletéből. Ennélfogva az aldosteron szintéziséért felelős enzim hiánya jellemző olyan betegek esetében, amelyek só-vesztési szindrómát mutatnak. Ugyanakkor, az aldosteron-koncentráció jelenléte elsődlegesen az aldosteron túlzott szintéziséből ered, amelyet általában adrenokortikoid tumor vagy bizonyos gyógyszerek adagolása okozhat. A túlzott aldosteron-koncentráció például okozhat magas vérnyomást, csökkent vér kalciumszintet, alkalosist, izomgyengeséget, bő vízeletürítést és fokozott szomjúságot. Ennélfogva a túlzott aldosteron-koncentráció kezelése és az ezzel kapcsolatos tünetek és betegségek megszüntetése lehetséges az aldosteron enzim katalizált szintézisének blokkolásával.

A találmány tárgya eljárás új halo-etil-szubsztituált szteroid enzim inhibitorok, ezek előállításának közbenső termékei előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a (32) általános képletű vagy a (33) általános képletű, vagy a (34) általános képletű anyagok, ahol az általános képletekben

- - - jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
- X jelentése brómatom, klóratom vagy jód-atom,
- R jelentése CHOH csoport vagy karbonilcsoport,
- R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, oxocsoport vagy hidroxilcsoport,
- R₂ jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoiloxics csoport,
- Z jelentése oxocsoport; metilidénecsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoiloxics csoport, és
- Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoiloxics csoport, és amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoiloxics csoport,
- Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport, és R₁ jelentése nem lehet oxocsoport vagy hidroxilcsoport.

A leírásban 1-4 szénatomszámú alkilcsoportok lehetnek metil-, etil-, propil-, izobutil-, butil- és izobutilcsoport. 1-4 szénatomszámú alkanoilcsoportok lehetnek például formil-, acetyl-, propionil- és butirilcsoport. Amennyiben R jelentése CHOH képletű csoport, két optikai izomer lehetséges. A jelen találmány tárgykörébe beletartoznak az egyes tiszta izomerek, vagy a két izomer bármely arányú keveréke. Aromatáz aktivitás szempontjából az (R)-izomer halohidrin-csoport a C₁₀ szénatomon előnyös.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek inhibiálják az aromatáz enzimet a 19-hidroxiáz enzimet, valamint az aldoszteron bioszintézist. Mint aromatáz inhibitorok, alkalmasak a fokozott vér-oestrogen-szint kezelésére. A vegyületek alkalmasak, hogy az ösztronok abnormálisan magas szintjét szabályozzák olyan esetekben, amikor az ösztronszint viszonylag stabilan magas, vagy olyan esetekben, amikor a beteg klinikai állapota miatt a testfunkciók következményében akut magas ösztronszint lép fel. Nő és férfi betegek egyaránt kezelhetők; azonban természetesen a magasnak tekintett ösztronszint hímekben sokkal alacsonyabb, mint az a szint, amelyet nőnemű betegekben magasnak ítélünk. A találmány szerinti vegyületek

továbbá alkalmasak megtermékenyítés-ellenes szerként való alkalmazásra, megakadályozzák az ovulációt vagy a nőstények megtermékenyülését, vagy csökkentik a párosodási készséget hímekben, amennyiben ehhez a viselkedéshez agyaromatizáció szükséges. A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmasak gynocomastia kezelésére him meddőség kezelésre, amelyek magas ösztrogén-szintből erednek, és fokozott vér-ösztro szint kezelésére, amely szivizom-infarktust követően léphet fel. A vegyületek továbbá lehetségesen alkalmazhatók mellrák és más, ösztrogén-indukált vagy ösztrogén-stimulált betegségek, mint például jóindulatu prosztatata-túltengés és méhnyálkahártya-tulfejlődés kezelésére.

A deoxi-kortikoszteron 19-hidroxiláz révén történő bio-átalakulása 19-nordeoxi-kortikoszteronná elősegíti ennek mellékvesekéreg-aktivitását. A mine-ráلكortikoid-túltengés hipokalemia, metabolitikus alkalózis, polidipszia, bő vizelés és magas vérnyomás szindrómákat okoz. Megnövekedett 19-nordeoxi-kortikoszteron-kiválasztást tapasztaltak magas vérnyomásu betegeknél, beleértve azokat, amelyek elsődleges aldoszteronismban, Cushing szindrómában, 17 α -hidroxiláz-hiányban, valamint született magas vérnyomásban szenvednek. Mivel a találmány szerinti vegyületek

19-hidroziláz inhibitor hatással rendelkeznek, alkalmazhatók lehetnek magas vérnyomás-ellenes szerként, valamint a nátrium-visszatartással és kálium-vesztéssel kapcsolt ödéma kezelésében.

Mivel aldoszteron inhibitorok, a találmány szerinti vegyületek alkalmasak hiperaldoszteronizm kezelésére, valamint különféle betegségek kezelésére, amelyekben a felesleg aldoszteron-mennyiség csökkentése a betegséggel kapcsolatban előnyös lehet. Így alkalmasak hiperaldoszteronizm kezelésére, és bármely magas vérnyomás, ödéma és nátrium-visszatartás kezelésére, amely lehet valami testfunkció rendellenes működéséből következő, vagy következhet valamely hatóanyag adagolásából. Mivel a találmány szerinti vegyületek hatást fejtenek ki az ödéma vagy nátrium-visszatartás betegséget okozó faktorokra, ezek a vegyületek alkalmasak lehetnek vizelethajtóként kezelésbeni felhasználásra.

A találmány szerinti vegyületek a kivánt hatás kifejtése céljából orálisan, parenterálisan, például intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris vagy szubkután injekció formájában adagolható, beleértve az injekciót, amelynek során a hatóanyagot közvetlenül szövetbe vagy tumorhelyre adagoljuk a kezelést igénylő betegben. A beteg elnevezés alatt

melegvérű állatokat, például emlősöket, mint például embert, főemlősöket, szarvasmarhát, kutyát, macskát, lovat, birkát, egeret, patkányt és sertést értünk. A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatók gyógyszerészeti formált alak formájában, továbbá fenn-tartott kibocsátású formába is foglalhatók. Az ada-golt hatóanyag mennyisége széles határon belül változ-hat, és lehet bármely hatásos mennyiség. A kezelendő betegről, a kezelendő betegségtől és az adagolás mód-jától függően a találmány szerinti hatóanyag hatásos mennyisége körülbelül 0,01 - 150 mg/kg testsúly/nap, előnyösen körülbelül 0,1 - 50 mg/kg testsúly/nap ér-ték közötti lehet.

Orális adagolás céljára a találmány szerin-ti vegyületeket formálhatjuk szilárd vagy folyékony formált alakká, mint például kapszula, pirula, tab-letta, pasztilla, por, oldat, szuszpenzió vagy emulzió formába. A szilárd egységdózis forma lehet például kap-szula, amely szokásos zselatin-tipusu kapszula, és aktiv hatóanyagot, valamint hordozóanyagot, például kenőanyagot és inert töltőanyagot, mint például lak-tózt, szaccharózt és kukorica-keményítőt tartalmaz-hat. Más fogantatási mód szerint a találmány sze-rinti aktiv hatóanyagot szokásos tablettá alapanyaggal, mint például laktózzal, szaccharózzal és kukorica-ke-ményítővel, kötőanyagokkal, mint például akáciával,

kukorica-keményítővel vagy zselatinnal, dezintegrálószerekkel, mint például burgonyakeményítővel vagy alginasavakkal, és kenőanyagokkal, mint például sztearinsavval vagy magnézium-sztearáttal elegyítve tablettá formává alakíthatjuk.

Parenterális adagolás céljára a találmány szerinti vegyületek oldat vagy szuszpenzió injektálható dózis formában adagolhatók, amelyekben a vegyületet fiziológiailag elfogadható hígítóanyaggal elegyítjük, amely lehet steril folyadék, mint például víz olajban elegy, felületaktív anyag adagolásával vagy anélkül, amely más, gyógyszerészetileg elfogadható adalékanyagokat is tartalmazhat. A formált alakokban alkalmazható olajok például a petróleum, az állati, növényi vagy szintetikus eredetű olaj, mint például mogyoróolaj, szójaolaj és ásványi olaj. Általában a víz, a fiziológiás só-oldat, a vizes dextróz és hasonló cukor-oldatok, az etanol és a glikolok, mint például propilén-glikol vagy poli-^{en}etilén-glikol előnyös alkalmazható hordozóanyagok, különösen injektálható oldatok esetében.

A találmány szerinti vegyületek adagolhatók bőrtapasz beültetett injekció vagy beültetett preparátum formában, amelyeket úgy készíthetünk, hogy ezek

lehetővé tegyék az aktív hatóanyag hosszú időn át fenn-
tartott kibocsátását. Az aktív hatóanyagok labdaccsá vagy
kis hengerré préselhetjük, és szubkután vagy intramuszku-
láris módon beültethetjük, mint beültetett injekciót vagy
beültetett preprátumot. A beültetett preparátumokban inert
anyagokat alkalmazhatunk, mint például biológiailag lebont-
ható polimereket és szintetikus szilikonokat, például a
Dow Corning Corporation által készített szilikongumit a
Silactic készítménye. További gyógyszerészeti hordozóanya-
gokra és formálási technológiákra vonatkozó részletes ada-
tokat találhatunk szokásos közleményekben, mint például
Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing
Company, Easton, Pennsylvania közleményében.

A vegyületek aromataz aktivitás inhihibálásában
kifejtett hatását a 4 322 416 számú amerikai egyesült álla-
mokban szabadalomban és a Johnston és munkatársai
Endocrinology 115: 776, 1984, valamint Burkhart és munka-
társai Steroids 45: 357, 1985 közleményekben leírt labo-
ratóriumi eljárásokkal mutathatjuk ki.

A kísérletben az inhibitor anyagot előinkubáljuk
az enzimrel aktivitás vizsgálat előtt, amelyet valamilyen
nagy-koncentrációju szubsztrát anyag jelenlétében végzünk.
Az enzim-aktivitás időfüggő csökkenése tekinthető annak,
hogy az inhibitor irreverzibilis módon kötődött az enzim-
hez.

Az időfüggő kísérletben 100 μ l kísérleti pufferben elegyített enzim inhibitor hatóanyagot, amely általában 1 nM és 10 μ mól koncentrációt biztosít az oldatban; mérünk 35 ml térfogatú centrifuga csőbe, amely 600 μ l NADPH előállító rendszert tartalmaz. Az előinkubálást 700 μ l aromataz készítmény beadagolással indítjuk, amely általában 50 - 800 μ g mikrosoma fehérjét jelent a próbapuffer 1 ml térfogatára számítva. Ezt az elegyet örvénykeverő segítségével keverjük, és 0, 5, 10 vagy 20 percen át 25°C hőmérsékleten inkubáljuk. Ezt követően 100 μ l próbapufferben készült androsztén-dion (\sim 6,8 μ mól) oldatot, amely 1 β -³H-androsztén-diont tartalmaz, adagolunk az elegyhez és így a próbában a szubsztrát-koncentrációt 0,50 μ mól értékre állítjuk be, amely koncentráció legalább tízszerese az androsztén-dion K_m értékének (0,04 μ mól). Ezután az elegyet örvény keverésnek vetjük alá, és az enzim inkubálást további 10 percen át folytatjuk, majd kloroform beadagolással leállítjuk. A vizes frakció radioaktivitását szcintillációs meghatározással határozzuk meg. Minden egyes inhibitor koncentráció, és minden egyes előinkubálási időtartam esetében kiszámítjuk az enzimaktivitást % értéként, a csak hordozóanyag esetében tapasztalt enzimaktivitásra vonatkoztatva, amelyet önkényesen 100 % értéknek tekintünk. Ennélfogva, a jelenlévő enzim inhibálás relatív értékét %-ként adhatjuk meg: (100 % - enzimaktivitás-százalék az inhibitor jelenlétében).

Az enzim-kinetika analizisét Kitz-Wilson-görbe segítségével végezzük időfüggő kísérletek esetében. Ez az analízis az inaktiválás K_i látszólagos értékének becslését szolgáltatja, ami azt az inhibitor anyagkoncentrációt adja meg, amely ahhoz szükséges, hogy az enzim inaktiválás maximum félérték sebességét biztosítsa. Az enzim inaktiválás pseudo elsőrendű sebességi állandóját (k_{cat}) és a végtelen inhibitor koncentrációk inaktiválási félfidőtartamát (τ_{50}) határozzuk meg. A k_{cat}/K_i (inaktiválás) egy olyan indexszámot ad, amely növekszik az enzim inaktiválás hatásosságának növekedésével, és az enzim aktív helyéhez való megnövekedett inhibitor affinitással.

Az alábbi (35) általános képletű vegyületek a következő eredményeket szolgáltatották:

Q	K_i (nM)	τ_{50} (perc)	k_{cat}/K_i
HOCHCH ₂ Br (S):(R)::9:1	1134	5,33	1,900
HOCHCH ₂ Br tisza (R) diasztereomer	26	4,85	92,100
O=CCH ₂ Br	190	32,7	1,860
HOCHCH ₂ Cl (R):(S)::9:1	63	3,60	50,700
HOCHCH ₂ I (R):(S)::9:1	11	2,22	490,000

A 11 β /19-hidroxiáz inhiálás szempontjából próbának alávetett vegyületeket 10 mmól koncentrációban dimetil-szulfoxidban oldjuk, majd a megfelelő koncentrációk kialakítása céljából próba pufferrel higitjuk (10 mmól KCl, 1 mmól EDTA, 100 mmól Tris, pH = 8,0). A próbát 35 ml térfogatú üvegsövekben végezzük 25°C hőmérsékleten Dubnoff rázógépből 95 % oxigén/ 5 % CO₂ atmoszférában. A próbacsövek az alábbiakat tartalmazzák: 100 μ l NADPH előállító rendszer (5 mmól NADP, 15 mmól glukóz-6-foszfát, és 5 I.U./ml glukóz-6-foszfát dehidrogenáz), 300 μ l hőrsög mellékvese mitochondrium fehérje, 50 μ l tesztvizsgálat vegyület vagy puffer (kontroll), valamint 50 μ l trícium-jelzett szubsztrát, azaz 1 μ mol [³H]-DOC.

A vegyületeket inhiálás hatás szempontjából úgy vizsgáljuk, hogy előzetesen az enzimel előinkubáljuk, amely enzimpreparátumot NADPH előállító rendszerrel egészítünk ki, az előinkubálást 25°C hőmérsékleten 0 - 60 percen át végezzük a radioaktívan jelzett szubsztrát beadagolása előtt. A próbákat ezután 1-60 percen át különböző időtartamig inkubáljuk. Az inkubálást 5 ml etil-acetát beadagolással állítjuk le. Nem-radioaktívan jelzett szteroidokat adagolunk a mintához és a mintákat kétszer 5 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az oldószert nitrogén-atmoszférában 30 - 40°C hőmérsékleten elpárologtatjuk.

A maradékot 10 mmól nátrium-acetát:acetonitril 1 : 1 tf/tf (pH=6,0) oldatban oldjuk, majd a termékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével (HPLC) elválasztjuk úgy, hogy két sorbakötött C₁₈ Radial Pak oszlopot alkalmazunk (Waters, Millipore Corporation, Milford, MA) (5 μ mól részecskék, 0,8 x 10 cm méret).

A kromatográfiában alkalmazott puffer A 10 % CH₃CN/90 10 mmól nátrium-acetát (pH = 6,0) és puffer B 80 % CH₃CN/20 % nátrium-acetát (pH = 6,0). A maradék jelzett DOC szubszt-rát és a kezdeti hidroxilezett termékek a kortikoszteron és a 19-hidroxi-DOC elválasztása történik, és minden egyes csucs által tartalmazott radioaktivitást mérjük. A 19-hidroxiláz aktivitást annak alapján adjuk meg, hogy milyen mennyiségű radioaktivan jelzett DOC szenvedett metabolizmust, mivel a hörcsög mellékvese kortikoszteron és 19-hidroxi-DOC egyetlen ugyanazon enzim termékei.

A nem-jelzett szteroidokat 240 nm mellett abszorpciójuk alapján mérjük sorbakötött spektrométerrel. A DOC származékok extinkciós koefficiensét azonosnak vagy hasonlóknak feltételezzük, mint a DOC koefficiensét ($\epsilon = 17,200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). A DOC metabolitok radioaktivitását sorbakötött szcintillációs spektrométerrel mérjük 1 ml térfogatú áramlási cella segítségével.

Az időfüggő enzim inhibíciót aszerint számítjuk, hogy az enzimet szteroid vegyülettel 0 vagy 60 percig 25°C

hőmérsékleten előinkubáljuk a radioaktívan jelzett szubszt-
rát beadagolása előtt, amellyel ezután 5 percen át végzünk
próbát. A látszólagos K_m értékét a kezdeti DOD hidroxile-
zésnek a Lineweaver-Burk, kétszeres reciprok görbe alapján
határozzuk meg. Az IC_{50} -értékeket grafikusan becsülhetjük
az enzimaktivitás logaritmus és az inhibitor koncentráció
logaritmus lineáris görbéből.

A találmány szerinti vegyületek aldoszteron bio-
szintézis inhibíálásban kifejtett hatását az alábbi eljá-
rással mérhetjük, amelyben az aldoszteron szintézisben
résztvevő enzimek inhibíálását mérjük.

Piatal, him Sprague-Dawley patkányokat 2 hétig
a felhasználás előtt nátrium-hiányos diétán tartunk. Ezek-
ből az állatokból mellékvese kapszula/glomerulose homoge-
nátumot készítünk (6 mg/ml) 7,4 pH kísérleti pufferben
($MgCl_2$ 8,5 mmól, $CaCl_2$ 2,7 mmól, KCl 3,13 mmól, NaCl
7,591 mmól, Tris 50 mmól és 0,1 % trietil-amin), majd 10
percig 500x g erő alkalmazásával centrifugáljuk.

A próbákat 35 ml térfogatu üvegcsövekben végez-
zük, amelyeket Dubnoff rázóban 25°C hőmérsékleten tartunk
95 % O_2 /5 % CO_2 atmoszférában. A próbacsövek az alábbi
anyagokat tartalmazzák: 100 μ l NADPH előállító rendszer,
300 μ l mellékvese kapszula/glomerulose és 50 μ l teszt-
vizsgálati vegyület vagy puffer (kontroll). 20 perc kezdeti

inkubálás után a 10 perc időtartamu vizsgálatot elindítjuk 50 μ l trícium-jelzett szubsztrát, azaz 1 μ mól [^3H]-DOC beadagolásával. A reakciót 5 ml etil-acetát beadagolással leállítjuk és nem-radioaktívan jelzett szteroidokat is beadagolunk. A mintákat kétszer 5 ml etil-acetáttal extraháljuk és az oldószert nitrogénáramban 35-40 $^{\circ}$ C hőmérsékleten elpárologtatjuk.

A maradékot 0,1 % trietil-amin-tartalmu metanol: viz (40:60) elegyben újra oldjuk és a termékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével elválasztjuk. C₁₈ reverz fázisu (5 μ ODS-Hypersil) oszlopot (4,6x250 mm, Shannon) alkalmazunk 1 ml/perc áramlási sebességgel és MeOH : H₂O gradiens eluens alkalmazásával (A oldószer 10/90 : B oldószer 90/10). A nem-változott szubsztrátot és a képződött termékeket 246 nm mellett UV abszorpció alapján mérjük a tríciummal jelzett szteroid vegyületek mennyiségét radioaktivitás méréssel mérjük.

A találmány szerinti eljárást a vegyületek előállítására az 1. reakcióvázlatnak megfelelően állítjuk elő.

Az ismert(1) képletű 3,3,17,17-bisz(1,2-etiléndioxi)-androszt-5-én-19-ol szteroid alkoholt dimetil-szulfoxiddal és oxalilkloriddal reagáltatjuk diklór-metán oldószerben. A kapott reakcióelegyhez trietil-amint adagolunk. Ezt az elegyet diklór-metán/viz eleggyel kezeljük,

majd a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk és így a kívánt (2) képletű szteroid aldehidet kapjuk.

A (2) képletű szteroid aldehidet nátrium-dimsziláttal és trimetil-szulfonil-jodiddal reagáltatjuk. Ezt a reakcióelegyet dietil-éter/víz elegyhez adjuk, majd a rétegeket elválasztjuk. A szerves rétegből (3) képletű szteroid epoxid diasztereomer keveréket nyerünk ki. A (3) képletű szteroid epoxid acetonnal készült oldatához vizes hidrogén-halogenidet (HX, ahol X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom) adagolunk, majd diklór-metánt adunk a keverékhez. A szerves fázisból gyorskromatográfia segítségével a (4) általános képletű halo-alkoholt nyerjük ki.

A megfelelő 1,4-dién vegyület, mint például a 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-1,4-dién-3,17-dion előállítása céljából a (3) képletű szteroid epoxid vizes acetonos oldatához katalitikus mennyiségű savat, mint például p-toluol-szulfonsavat adagolunk. A kapott reakcióelegyet etil-acetát/nátrium-hidrogén-karbonát elegyéhez adjuk. A szerves fázisból gyorskromatográfia segítségével diasztereomer keverék szteroid epoxid-4-én-diont nyerünk ki. Ezt a terméket melegítés közben 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal reagáltatjuk dioxánban és így a megfelelő epoxid-1,4-dién-diont nyerjük. Ezt a terméket ezután hidrogén-bromiddal reagáltatjuk acetonban, és így a 10-(2-

-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-1,4-dién-3,17-diont nyerjük.

A megfelelő 4,6-dién vegyület például a 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-4,6-dién-3,17-dion előállítása céljából a megfelelő epoxid-4-én-dion vegyületet tetraklór-1,4-benzokinonnal reagáltatjuk toluolban és így a megfelelő epoxid-4,6-dién-diont nyerjük. Ezt a terméket ezután hidrogén-bromiddal reagáltatjuk acetonban, és így 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-4,6-dién-3,17-diont nyerjük.

Az 1,4,6-trién vegyület, mint például a 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-1,4,6-trién-3,17-dion előállítását úgy végezzük, hogy a megfelelő epoxid-4,6-dién-dion vegyületet 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal dioxánban melegítés közben reagáltatjuk és így a megfelelő epoxid-1,4,6-trién-dion vegyületet nyerjük. Ezt a terméket ezután hidrogén-bromiddal reagáltatjuk acetonban és így a 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-1,4,6-trién-3,17-diont nyerjük.

Az (5) általános képletű halo-keton vegyületet a (4) általános képletű alkohol oxidációjával nyerhetjük a 2. reakcióvázlatnak megfelelően.

A (4) általános képletű halo-alkohol acetonban készült oldatához Jones reagenst ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$) adagolunk csepegtetéssel. A reakciót izopropanol beadagolással leállítjuk, majd az elegyet diklór-metán/víz eleggyel hi-



gitjuk és a rétegeket elválasztjuk. Kromatográfia segítségével (5) képletű halo-ketont izolálunk.

A 17-helyzetben hidroxil-acetil-szubsztituenset tartalmazó vegyületeket a (3) reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

Részletesebben a találmány szerinti 21-hidroxil-pregnán vegyületek a megfelelő 17-keto-szteroidból kiindulva állíthatók elő. Így például a (6) képletű 3,3-etiléndioxi-19-hidroxil-androszt-5-én-17-ont (2-(klór-metoxi)-etil)-trimetil-szilánnal és diizopropil-etil-aminnal reagáltatjuk diklór-metánban, és így a (7) képletű vegyületet kapjuk, amelyben a 19-alkohol-csoport 2-(trimetil-szilil)-etoximetil-csoporttal védett. Ezt a vegyületet ezután metilmetoxi-acetáttal és litium-diiizopropil-aminddal reagáltatjuk, amelynek során az észter (azaz ennek metilén-csoportja) a 17-ketonra addicionálódik és így a 17-szubsztituált-17-hidroxil-szteroidot (8) szolgáltatja. A termék tionilkoriddal és piridinnel végzett dehidratálása (9) képletű α -metoxi-észtert és ebben 17-exociklusos kettőskötést eredményez. Ezt a vegyületet DIBAL (diizobutil-alumínium-hidrid) segítségével a (10) képletű megfelelő 20-metoxi-alkohollá redukáljuk, amelyet ezután klór-metil-metil-éterrel és diizopropil-aminnal reagáltatunk diklór-metánban, és így a hidroxilcsoportot metoxi-metil-éter formában védjük (11).

Ezután a 19-alkoholt védő szililcsoportot szelektíven eltávolítjuk tetrabutil-ammónium-fluorid tetrahidrofuránban készült oldatával történő reagáltatással és a (12) képletű 19-hidroxi-vegyületet nyerjük. Ezután standard Swern oxidáció alkalmazásával 19-hidroxilcsoportot megfelelő aldehiddé oxidáljuk és a (13) képletű vegyületet nyerjük. Az aldehidet trimetil-szulfonil-jodid dimetil-szulfoxidban készült oldatával reagáltatjuk és a megfelelő (14) képletű oxiránt állítjuk elő. Az oxiránt hidrogén-halogenid vizes savval, mint például hidrogén-bromid vizes oldattal acetone oldószerben reagáltatjuk és a reakció során a felnyíló oxirán gyűrű révén a megfelelő halo-hidrin például brómhidrin vegyületet nyerjük. Egy időben az oxirán gyűrű felnyitásával a sav eltávolítja a molekulában található egyéb védőcsoportokat. Azaz a 17-szubsztituens részét képező enol-éter és metoxi-metil-éter lehasad és 17-hidroxi-acetil-csoport alakul ki a molekulában. Ezen túlmenően a 3,3-etilén-dioxi-csoport is lehasad és így (15) képletű 3-keto- Δ^4 -vegyületet nyerünk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására céljából, amennyiben R_2 jelentése hidroxilcsoport, a (4) reakcióvázlat szerinti eljárást alkalmazhatjuk.

A (16) képletű kiindulási 19-acetoxi-3,3-17,17-bisz(etilén-dioxi)-androszt-5-ént szelektíven hidrolizáljuk 0,15 %-os terc-butanol és diklór-metán elegyében

készült perklórsav oldattal. Így a 17-helyzetben található ketálcsoportot eltávolítjuk és a megfelelő (17) képletű 17-keton vegyületet állítjuk elő. Ezután a keton funkciót nátrium-bórhidrid etanolban készült elegyével redukáljuk és a megfelelő (18) képletű 17 β -hidroxi-vegyületet állítjuk elő. Ezt követően a 17-hidroxi-vegyületet inert oldószerben, mint például dimetil-formamidban 4-(dimetil-amin)-piridin és trietil-amin jelenlétében terc-butil-dimetil-szilil-kloriddal reagáltatjuk és a megfelelő (19) képletű 17-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-vegyületet nyerjük. Ezután vizes litium-hidroxid metanolos és tetrahydrofurános oldatának segítségével a 19-acetoxi-csoportot eltávolítjuk és a (20) képletű 17 β -(terc-butil-dimetil-szililoxi)-3,3-etilén-dioxi-androszt-5-én-19-ol vegyületet nyerjük. A 19-hidroxilcsoportot megfelelő aldehiddé oxidáljuk dimetil-szulfoxid és oxalil-klorid diklór-metános oldatával, amelyet terciar-aminnal, mint például trietil-aminnal kezelünk és így a megfelelő (21) képletű aldehidet állítjuk elő. Az aldehidet ezután trimetil-szulfonil-jodid dimetil-szulfoxidos oldatával reagáltatjuk és a megfelelő (22) képletű oxiránt nyerjük. Az oxiránt ezt követően hidrogén-bromid vizes oldata és acetonelegyével a kívánt megfelelő (23) képletű bróm-hidrinné alakítjuk. A reakciókörülmények között az oxirán gyűrű felnyílik és ugyanakkor a 3-helyzetből a ketál-védőcsoport, valamint a 17-helyzetből a szilil-éter-védőcsoport lehasad, így a (23) képletű

10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-17 β -hidroxi-ösztro-4-én-3-on keletkezik.

A 18-halohidrid vegyületeket az 5. reakcióvázlatnak megfelelő eljárással állíthatjuk elő.

A (24) képletű 18-ciano-pregn-5-én-3,20-dion-3-etilénketal vegyületet [Freerksen és munkatársai J. Am. Chem. Soc., 99, 1536 (1977)] reagáltatjuk nátrium-bórhidriddel és így a 20-ketont redukáljuk és (25) képletű két epimer 20-hidroxi-vegyület keverékét nyerjük. Az alkoholok keverékét terc-butil-dimetil-szilil-klorid, 4-(dimetil-amino)-piridin és trietil-amin segítségével dimetil-formamidban megfelelő (26) képletű terc-butil-dimetil-szilil-éterekké alakítjuk. A kapott 18-ciano-szilil-étert ezután erős bázissal, mint például lítium-diizopropil-amiddal tetrahidrofuranban és hexametil-foszforamidban reagáltatjuk, majd a terméket oxidáljuk és ezután a kapott anyagot trialkil-foszfittal, mint például trimetil- vagy trietil-foszfittal reagáltatjuk, így a (27) képletű megfelelő 13-karboxaldehidet azaz, például 3,3-etilén-dioxi-20-(terc-butil-dimetil)-szililoxi)-pregn-5-én-18-alt nyerünk. A kapott aldehidet ezután tetrahidrofuran és dimetil-szulfoxid elegyében készült trimetil-szulfonil-jodid és nátrium-dimetil-szulfoxid eleggyel reagáltatjuk, és így megfelelő (28) képletű 13-oxiranil vegyületet nyerjük. Ezután a szilil-védőcsoport-

tot a szililéter tetrabutil-ammónium-fluorid segítségével végzett reakciójával elátolítjuk és (29)képletű szabad 20-hidroxi-vegyületet nyerünk, amelyet Swern oxidációnak vetünk alá és a (30) képletű megfelelő 20-ketont állítjuk elő. Az oxiránt ezután trimetil-szilil-bromid, majd hig savval végzett reakcióval (31) képletű 18-(bróm-metil)-18-hidroxi-pregn-4-én-3,20-dionná alakítjuk. Más eljárás szerint a (30) képletű oxiránt 48 %-os hidrogén-bromid acetos oldatával reagáltatjuk, és így brómhidrint képezhetünk, majd egyidőben a 3-ketál védőcsoportot eltávolíthatjuk, és így közvetlenül a (31) képletű kívánt terméket kapjuk. A megfelelő klórhidrin vagy jódhidrin származék előállítható úgy, hogy az oxiránt sósavval vagy hidrogén-jodiddal reagáltatjuk.

A fent leírt eljárás $\bar{\alpha}$ vegyületek szintézisére példaképpen megadott és számos más, szokásosan alkalmazott reakció alkalmazható a találmány szerinti vegyületek előállítására vagy egymásba történő átalakítására. Ilyen szokásos reakciók és reakciókörülmények találhatóak a Fieser és munkatársai "Steroids" (Reinhold, New York, 1959); a Djerassi, Ed., "Steroid Reactions" (Holden-Day, San Francisco, 1963); a Kirk és munkatársai "Steroid Reaction Mechanisms" (Elsevier, Amsterdam 1968); a Carruthers, "Some Modern Methods of Organic Synthesis" (Cambridge U. Press, Cambridge, 1971); és Harrison és munkatársai "Compen-

dium of Organic Synthetic Methods" (Wiley-Interscience New York, 1971) közleményekben.

A találmány szerinti eljárás az alábbi példákön részletesen bemutatjuk.

1. példa

3,3, 17, 17-bisz(1,2-etilén-dioxi)-androszt-5-én-19-ol (2)

0,43 ml (4,88 mmól) oxalil-klorid 13 ml diklórmetánban készült kevert oldatához argonatmoszférában -55°C hőmérsékleten, lassan 0,69 ml (9,75 mmól) dimetil-szulfoxid 2 ml diklórmetánban készült oldatát adagoljuk. 4 perc múlva 1,27 g (3,25 mmól) 3,3, 17, 17-bisz(1,2-etilén-dioxi)-androszt-5-én-19-ol (1) 0,5 ml dimetil-szulfoxid és 5 ml diklórmetánban készült oldatát adagoljuk. A kapott szuszpenziót 35 percen át -55°C hőmérsékleten keverjük, majd 2,72 ml (19,50 mmól) trietil-amint adunk hozzá. Az elegyet 5 percen át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 50 ml diklórmetán, valamint 50 ml víz elegyébe öntjük. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 20 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 15 ml 0,5n sósavval, 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldattal, majd 25 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. A kapott szilárd maradékot 2 ml diklórmetánban oldjuk, majd gyorskromatográfia segítségével etil-acetát-

-hexán 35 : 65 eluens alkalmazásával tisztítjuk. Így 1,07 g (85 % kitermelés) (2) képletű 3,3,17,17-bisz(1,2-
-etilén-dioxi)-androszt-5-én-19-al kivánt aldehidet kapunk, fehér, szilárd anyag. Olvadáspont: 168-170°C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{32}O_5$ képlet alapján:

számított: C: 71,11, H: 8,30 %;

mért: C: 71,21, H: 8,40 %.

1H -NMR ($CDCl_3$), delta: 9,69 (s, 1H, CHO), 5,81-5,87
(m, 1H, vinyl H), 3,78-4,02 (m, 8H, 2x OCH_2CH_2O),
0,79 (m, 3H, 18- CH_3).

MS: (EI), m/z: rel.intenzitás): 388 (M^+ , 2), 360 (4),
359 (3), 298 (18), 297 (22), 253 (8), 235
(7), 99 (100).

(CI/ CH_3), m/z (rel.intenzitás): 389 (MH^+ , 100), 361
(13), 327 (20), 299 (9), 99 (11).

2. példa

10 β -[(R)-oxirani] és 10 β -[(S)-oxirani]-vegyületek (3)

27 ml (1,52 m, 41,11 mmól) nátrium-dimzilát kevert oldatát argonatmoszférában szobahőmérsékleten 80 ml tetrahydrofuránnal hígítjuk, majd jeges sós fürdővel az oldatot lehütjük. Az elegyhez lassan 8,39 g trimetil-szulfónium-jodid (41,11 mmól) 32 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adagoljuk. 10 perc elteltével 3,55 g (9,14 mmól) 1. példa szerinti vegyület 35 ml tetrahydrofuránban készült

oldatát adjuk a keverékhez. Az elegyet 1 órán át jeges-sós fürdővel hűtjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet 75 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 850 ml dietil-éter és 350 ml víz elegyébe öntjük. A rétegeket elválasztjuk, és a szerves fázist 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat 2x300 ml vízzel, majd 150 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, majd bepároljuk, így olajos habot kapunk. A habos anyagot dietil-éter-hexán oldószer-elegyből átkristályosítjuk és így 10 β -[(R)-oxirani]l- és 10 β -[(S)-oxirani]l-vegyületet kapunk. (1,12 g diasztereomer keverék; arány 19R:19S:9:1). A szűrletet gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk etil-acetát/hexán 3:1 eluens alkalmazásával és így további (3) képletű vegyületet kapunk (1,62 g diasztereomer keverék; 19R:19S 9:1).

Elemanalízis a $C_{23}H_{34}O_5$ képlet alapján:

számított: C: 71,61 H: 8,71 %

mért: C: 71,67, H: 8,71 %.

1H -NMR ($CDCl_3$), delta: 5,56-5,61 és 5,49-5,56 (két m, 1H, vinyl H), 3,80-4,00 (m, 8H, $2 \times OCH_2CH_2O$), 3,04 és 2,95 (d és t, 1H, OCH), 2,52-2,78 (m, 3H), 0,94 és 0,86 (két s, 3H, $18-CH_3$).

MS: (EI), m/z (rel.intenzitás): 402 (M^+ , 27), 358 (3), 99 (100).

(Cl/CH₄), m/z: (rel. intenzitás): 403 (MH⁺, 100),
 402 (M⁺, 20), 401 (27), 385 (32), 373 (45), 341 (57),
 323 (18), 311 (20), 99 (30).

3. példa

10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3, 17-dion (4)

165 mg (0,41 mmól) 2. példában előállított anyag 3 ml acetonban készült kevert oldatához 0,5 ml 48 %-os vizes hidrogén-bromidot adunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyet 25 ml vízzel hígítjuk, majd 35 ml diklór-metán és 25 ml víz elegyébe öntjük. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 15 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat 35 ml vízzel, és ezután 20 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és bepároljuk. Fehér, olajos és viaszos (4) képletű nyers brómhidrint 10-(2-bróm-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3, 17-diont kapunk. Ezt a terméket 1 ml diklór-metánban oldjuk, majd 2x12 cm szilikagél oszlopra visszük, és gyorskromatográfiával tisztítjuk etil-acetát-hexán (40/60) eluens alkalmazásával, aminek során 15 ml térfogatú frakciókat gyűjtünk. A 8-14 frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 131 mg fehér, viaszos szilárd terméket kapunk. ¹H-NMR-spektrum szerint a brómhidrin mindkét diasztereomert tartalmazza kb. 6 : 1 arányban. A 8-14. frakcióból kapott szilárd anyagot több ml dietil-éterrel eldolgozzuk és a lombik oldaláról lekaparjuk, majd leszűrjük és így 103 mg terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), delta: 5,97 és 5,93 (két s, 1H, vinyl H),
 4,38 és 4,08-4,16 (dt és m, 1H, CHO), 3,81 és
 3,50 és 3,44 és 3,41 (négy dd, 2H, CH_2Br), 2,59
 és 2,57 (két d, 1H, OH), 0,97 és 0,96 két s,
 3H, 18- CH_3), arány: 19R:19S 9 : 1).

4. példa

10-(2-klór-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-dion (4)

A 2. példában előállított 0,25 g vegyület
 (0,62 mmól) 5 ml acetonban készült kevert oldatához 1 ml
 30 %-os vizes sósavat adunk. 30 perc elteltével a reakció-
 elegyet 25 ml vízzel higitjuk, majd 50 ml diklór-metánt
 és 40 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe visszük. A ré-
 tegeket elválasztjuk és a vizes fázist további 15 ml
 diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldato-
 kat 40 ml vízzel, majd 20 ml telített sóoldattal mossuk,
 megszáritjuk és bepároljuk. 0,20 (4) képletű 10-(2-klór-
 -1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-diont kapunk, viaszos,
 fehér szilárd anyag, amelyet 1 ml diklór-metánban oldunk
 és 2x12 cm méretű szilikagél oszlopra visszük, majd etil-
 acetát/hexán (50 : 50) eluens alkalmazása vagy gyorskro-
 matográfia segítségével tisztítjuk, aminek során 15 ml
 térfogatú frakciókat gyűjtünk. Az 5-7. frakciót egyesít-
 jük és bepároljuk, így 163 mg viaszos, fehér szilárd anya-
 got kapunk. Ehhez a termékhez 5 ml dietil-éter/hexán

(2 : 1) elegyet adunk, és a szilárd terméket a lombik faláról lekaparjuk, majd leszűrjük és nagyvákuumban visszafolytatás mellett forralt aceton felett szárítjuk. Gyenge szín eltűnést találunk a szilárd anyag esetében a melegítés közben, így a melegítést folytatjuk. Ezután a mintát további két órán át melegítés nélkül nagyvákuumban szárítjuk.

Elemanalízis a $C_{20}H_{27}ClO_3$ képlet alapján:

számított: C: 68,46, H: 7,76 %;

mért: C: 68,27, H: 7,94 %.

1H -NMR ($CDCl_3$), delta: 5,97 és 5,92 (két s, 1H, vinyl H), 4,33 és 4,09 (két dt, 1H, CHO), 3,90 és 3,47-3,61 (dd, és m, 2H, CH_2Cl), 2,64 és 2,62 (két d, 1H, OH), 0,97 és 0,96 (két s, 3H, 18- CH_3), arány: 19R:19S 9:1).

MS: Cl/CH_3 , m/z (rel.intenzitás): 353 (20), 352 (17), 351 (100), 315 (21), 273 (54).

IR(KBr): 3456, 2956, 2932, 2882, 2854, 1738, 1664, 1616, 746, 692 cm^{-1} .

5. példa

10-(2-jód-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-dion (4)

0,25 g 2. példában előállított vegyület kevert 5 ml acetonban készült oldatához 1 ml 50 %-os hidrogén-jodid oldatot adunk, 20 perc elteltével a reakcióelegyet

25 ml vízzel hígítjuk, és elválasztó tölcésérbe visszük, amely 35 ml diklór-metánt és 60 ml vizet tartalmaz. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist további 2x10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot 25 ml 10 %-os vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal, majd 20 ml tetilitett sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, majd bepároljuk és így (4) képletű nyers jóhidrin narancsszínű olajos 10-(2-jód-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-diont nyerünk. Ehhez a termékhez dietil-étert adunk, és az elegyet bepároljuk, így 0,26 g sárga, szilárd anyagot kapunk. A terméket 1 ml diklór-metánban oldjuk és 2,5x12 cm szilikagél oszlopra visszük, majd gyorskromatográfia segítségével etil-acetát-hexán (50 : 50) eluens alkalmazásával tisztítjuk. 15-20 ml térfogatú frakciókat szedünk és a 6-10. frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk, így 220 mg fehér, szilárd terméket kapunk. Ehhez a termékhez 4,5 ml dietil-éter/hexán (2:1) elegyet adunk, és a lombik faláról lekaparva, majd leszűrve 171 mg fehér, szilárd terméket kapunk. Ezt nagyvákuumban 4 órán át szárítjuk, és így 166 mg kiványegyületet nyerünk.

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{IO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 54,31, H: 6,15 %;

mért: C: 54,41, H: 6,25 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), delta: 5,97 és 5,93 (két s, 1H, vinyl H),
4,40 és 4,13 (két ddd, 1H, CHO), 3,66 és 3,20-3,40
(dd, és n, 2H, CH_2I), 0,97 és 0,96 (két s, 3H,

18-CH₃), arány: 19R:19S 9 : 1.

MS: (Cl/CH₄), m/z (rel intenzitás): 443 (32), 317 (20),
315 (30), 273 (100).

IR(KBr): 3452, 2880, 2852, 1736, 1662, 1616, 668, 638 cm⁻¹.

6. példa

10-(2-bróm-acetil)-ösztra-4-én-3, 17-dion (5)

45 mg (0,11 mmól) 3. példában előállított vegyület 6 ml acetonban készült kevert oldatához annyi Jones reagenst (CrO₃/H₂SO₄/H₂O) csepegtetünk, amíg a fluszóban a piros-barna szín 5 percig fennmarad. A feleslegben adagolt Jones reagenst izopropil adagolásával megbontjuk, majd a reakcióelegyet 35 ml diklór-metán és 50 ml víz elegyével hígítjuk. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist további 15 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml vízzel, majd 15 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Halványsárga, olajos(5) képletű nyers 10-(2-bróm-etil)-ösztra-4-én-3, 17, 19-triont nyerünk. A terméket 1 ml diklór-metánban oldjuk, majd 2x8 cm szilikagél oszlopra visszük és gyorskromatográfia segítségével etil-acetát/hexán 50 : 50 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 15 ml térfogatú frakciókat gyűjtünk és az 5-8. frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk és 36 mg fehér, habos (5) képletű terméket kapunk.

HRMS: MH⁺ számított a C₂₀H₂₅BrO₃ képlet alapján = 393,1065;
mért: MH⁺ = 393,1045; hiba = -5,0 ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 6,06 (s, 1H, vinyl H), 4,19 és

4,07 (két d, 2H, CH_2Br), 0,99 (s, 3H, 18- CH_3).

MS: (Cl/CH_4), m/z (rel. intenzitás): 395 (97), 393 (97),

377 (13), 375 (13), 343 (12), 315 (100), 297 (16),

273 (25), 272 (13), 271 (22).

IR(KBr): 2940, 2856, 1736, 1674 cm^{-1} .

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

Eljárás a (32) vagy (33) vagy (34) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

- jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
 X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 R jelentése hidroximetil-csoport, vagy karbonil-csoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkil-csoport, oxocsoport vagy hidroxilcsoport,
 R₂ jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,
 Z jelentése oxocsoport, metilidén-csoport, hidroxil-csoport, vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és
 Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, ahol amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport és R₁ jelentése nem lehet oxocsoport vagy hidroxil-csoport,

azzal j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő vegyületeket, amelyekben - X-CH₂-R-csoport egy (35) képletű csoport, és bármely oxocsoport vagy hidroxilcsoport megfelelőképpen

védett lehet valamely XH' általános képletű savval reagáltatjuk inert oldószerben, majd kívánt esetben oxidációt végzünk, és így olyan vegyületet állítunk elő, amelyben R jelentése az általános képletben karbonilcsoport,

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (32) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben

<u>----</u>	jelentése egyszeres kötés vagy kétszeres kötés,
X	jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R	jelentése hidroximetilcsoport vagy karbonilcsoport,
R ₁	jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, oxocsoport, vagy hidroxilcsoport,
R ₂	jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport, vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és
Z	jelentése oxocsoport, metilidén-csoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő vegyületet reagáltatjuk, ahol az általános képletben X-CH₂-R- jelentése a (35) általános képletű csoport, és bármely oxocsoport vagy hidroxilcsoport kivánt esetben védőcsoporttal ellátott, egy HX általános képletű savval inert oldószerben, majd a terméket kivánt esetben oxidáljuk, és olyan vegyületet

állítunk elő, amelyben R jelentése oxocsoport,

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (36) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben

---- jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
 X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 azzal jellemezve, hogy a (37) képletű epoxidot, ahol a karbonilcsoportok kivánt esetben védőcsoporttal ellátottak, HX általános képletű savval, inert oldószerben reagáltatjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (32) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben

---- jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
 X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 R jelentése hidroximetilcsoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, oxocsoport vagy hidroxilcsoport,
 R₂ jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és
 Z jelentése oxocsoport, metilidén-csoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (32) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az ál-

talános képletben

<u>----</u>	jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
X	jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R	jelentése hidroximetin-csoport,
R ₁	jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport,
R ₂	jelentése oxocsoport vagy hidroxilcsoport és
Z	jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kin-
dulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (38) álta-
lános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános
képletben

X	jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R	jelentése hidroximetin-csoport,
R ₂	jelentése oxocsoport vagy hidroxilcsoport, és
Z	jelentése oxocsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kin-
dulási anyagokat alkalmazzuk,

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 10-(2-
-klór-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3, 17-dion előállítására,
azzal jellemezve, hogy a 3,3, 17, 17-bisz(etilén-dioxi)-
-10β-oxiranyl-ösztra-5-én vegyületet sósavval, inert oldó-
szerrel reagáltatjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 10-(2-brom-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy a 3,3,17,17-bisz(etilén-dioxi)-10β-oxiranyl-ösztra-5-én vegyületet hidrogén-bromiddal inert oldószerben reagáltatjuk,

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 10-(2-jód-1-hidroxi-etil)-ösztra-4-én-3,17-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy a 3,3,17,17-bisz(etilén-dioxi)-10β-oxiranyl-ösztra-5-én vegyületet hidrogén-jodiddal, inert oldószerben reagáltatjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 10-(2-brom-acetil)-ösztra-4-én-3,17-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (33) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

<u>----</u>	jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
X	jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R	jelentése hidroxi-metin-csoport vagy karbonil-csoport,
R ₁	jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, oxocsoport vagy hidroxilcsoport,
Z	jelentése oxocsoport, metilidén-csoport, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és

Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és ahol, amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport és R_1 jelentése nem lehet oxocsoport vagy hidroxilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk,

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (33) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

--- jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
 X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 R jelentése hidroximetilcsoport,
 R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport,
 Z jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és
 Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és ahol, amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport,
 azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (33) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 R jelentése hidroximetin-csoport,
 Z jelentése oxocsoport és
 Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy
 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,
 azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (34) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

 jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
 X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
 R jelentése hidroximetin-csoport, vagy oxocsoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, oxocsoport vagy hidroxilcsoport,
 Z jelentése oxocsoport, metilidén-csoport, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és
 Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, és amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxil-

csoport vagy 1-4 szénatomszámu alkanoil-oxi-
-csoport, Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport
és R₁ jelentése nem lehet oxocsoport vagy hidroxil-
csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindu-
lási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (34) ál-
talános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános
képletben

---- jelentése egyszeres vagy kétszeres kötés,
X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R jelentése hidroximetin-csoport,
R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámu
alkilcsoport,
Z jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport vagy 1-4
szénatomszámu alkanoil-oxi-csoport, és
Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy
1-4 szénatomszámu alkanoil-oxi-csoport, és
amennyiben Y jelentése hidrogénatom, hidroxil-
csoport vagy 1-4 szénatomszámu alkanoil-oxi-
-csoport, Z jelentése nem lehet hidroxilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiin-
dulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (39) ál-
talános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános
képletben

X jelentése brómatom, klóratom vagy jódatom,
R jelentése hidroximetin-csoport,
Z jelentése oxocsoport és
Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy
1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport,
azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiin-
dulási anyagokat alkalmazzuk,

17. Eljárás aromatáz aktivitás inhibiálására,
azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti aktív
vegyület aromatáz inhibiálásban alkalmazható hatásos mennyi-
ségét adagoljuk aromatáz enzimhez,

18. Eljárás magas vér-oestrogén tartalom keze-
lésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen jellemzőkkel ren-
delkező betegnek az 1. igénypont szerinti vegyület aromatáz
inhibiálásban hatásos mennyiségét adagoljuk,

19. Eljárás oestrogén indukált vagy oestrogén
stimulált betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az
ilyen betegségben szenvedő betegnek az aromatáz inhibiálás-
ban hatásos mennyiségű, 1. igénypont szerinti aktív ható-
anyagot adagoljuk,

20. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal
jellemezve, hogy az aromatáz inhibitor aktív hatóanyaggal
megtermékenyítés-ellenes hatást fejtünk ki,

21. Eljárás magas vérnyomás vagy ödéma kezelésére,
azzal jellemezve, hogy az ilyen betegségben szenvedő beteg-
nek az 1. igénypont szerinti aktív hatóanyag 19-hidroxiláz

inhibiálásban hatásos mennyiségét adagoljuk.

22. Eljárás hyperaldoszteronizmusban szenvedő beteg kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk,

23. Eljárás vizelethajtás megindítására, azzal jellemezve, hogy a betegnek, aki ilyen kezelésre szorul, az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (3) képletű vegyületet hidrogén-halogenid-
del, azzal hidrogén-bromiddal, hidrogén-kloriddal vagy hidrogén-jodiddal reagáltatjuk acetonban, és így az 1. igénypont szerinti vegyületeket állítjuk elő.

A meghatalmazott

Sauli

Kun

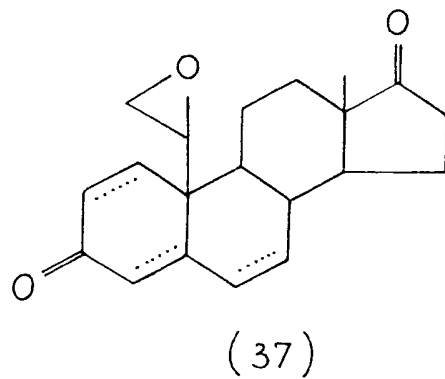
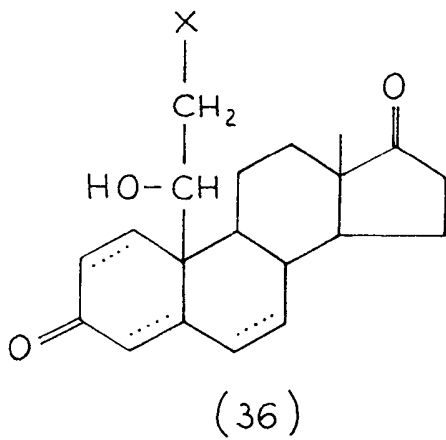
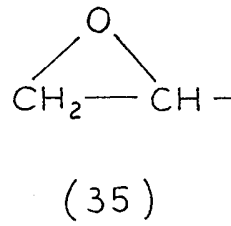
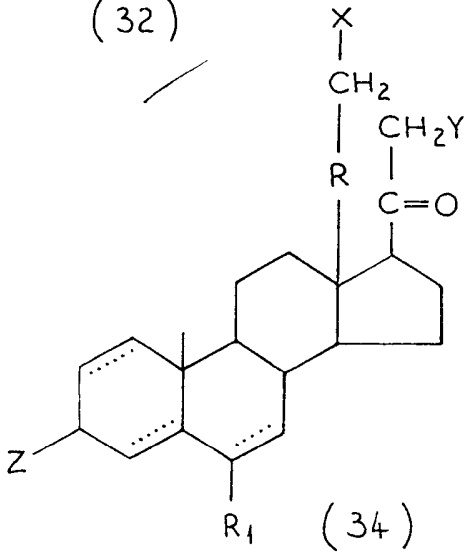
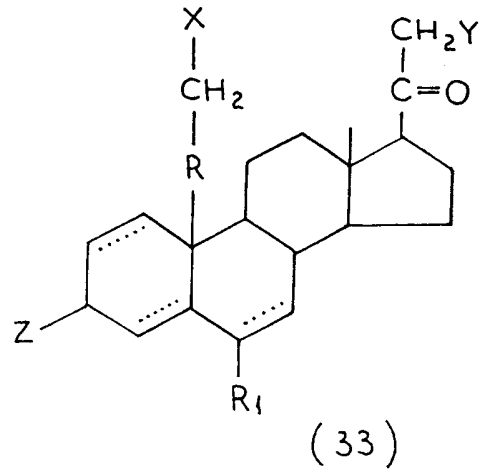
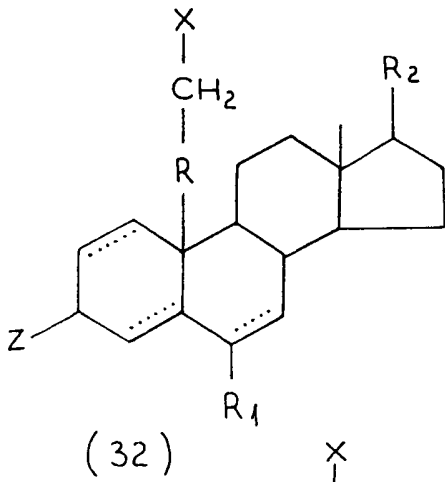
S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 183-3733

L

10 rajz

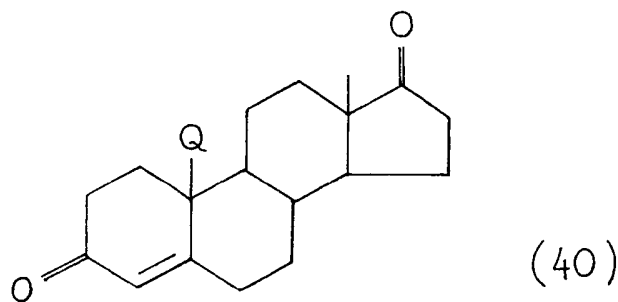
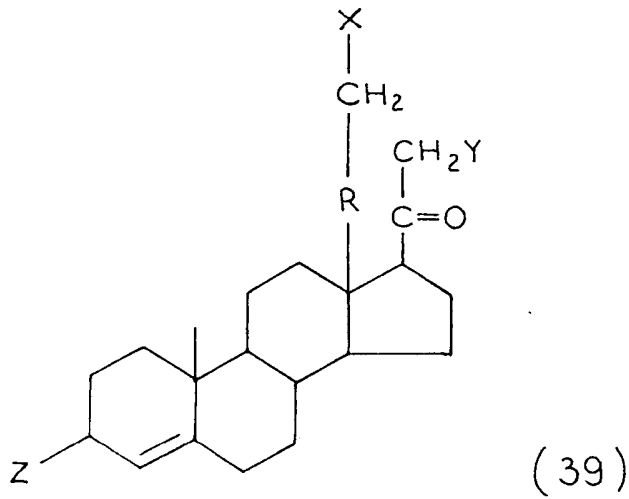
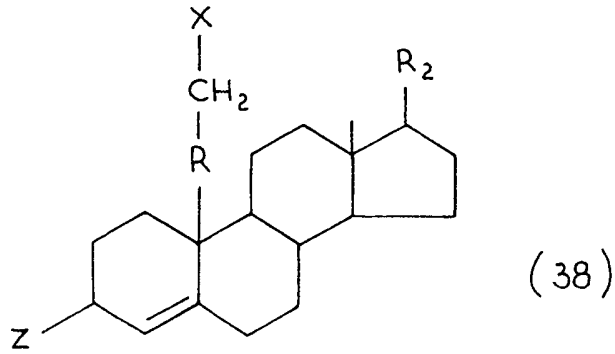
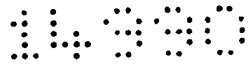
**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

10/1



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

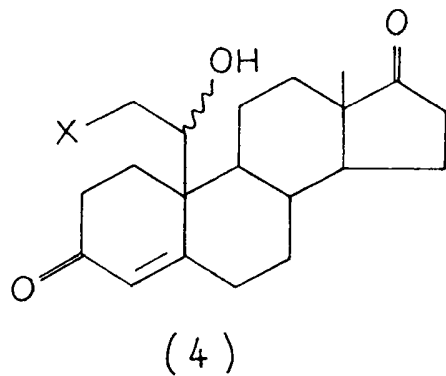
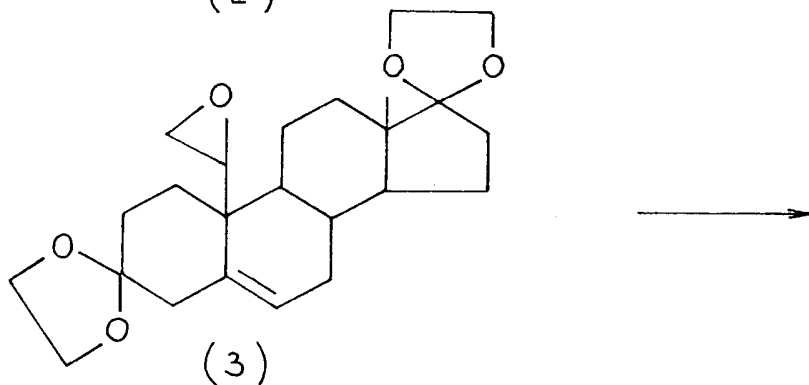
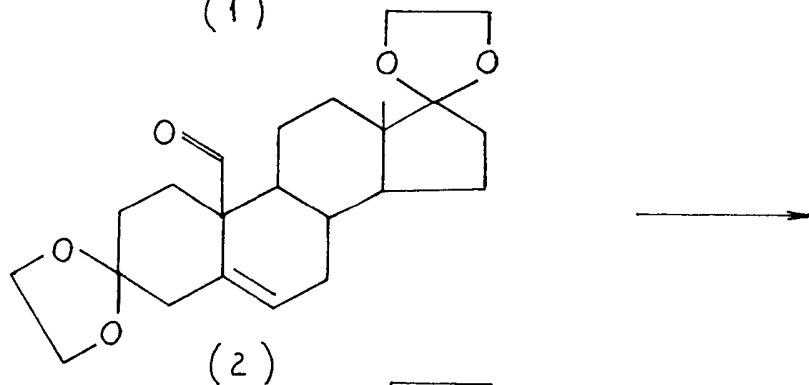
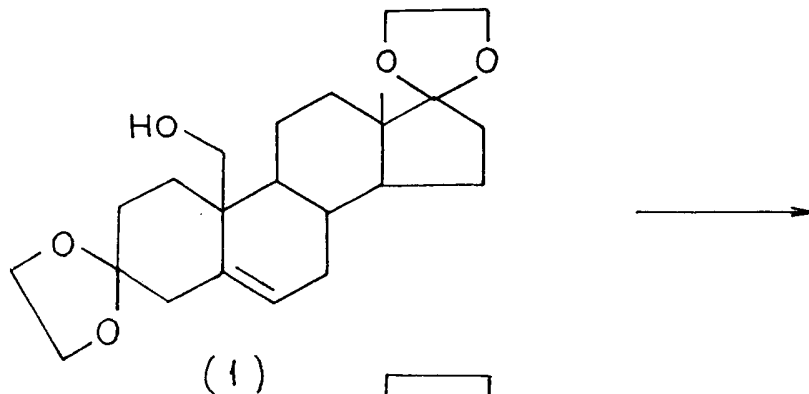
Sauls



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10/3

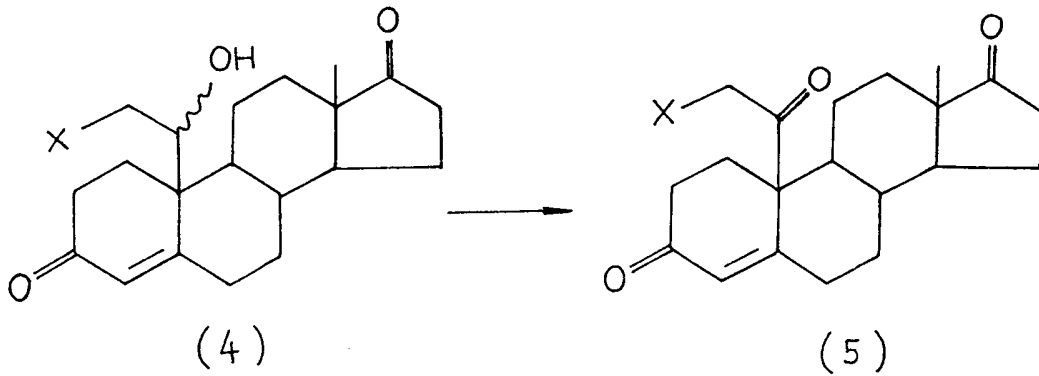
1. reakcióvázlat



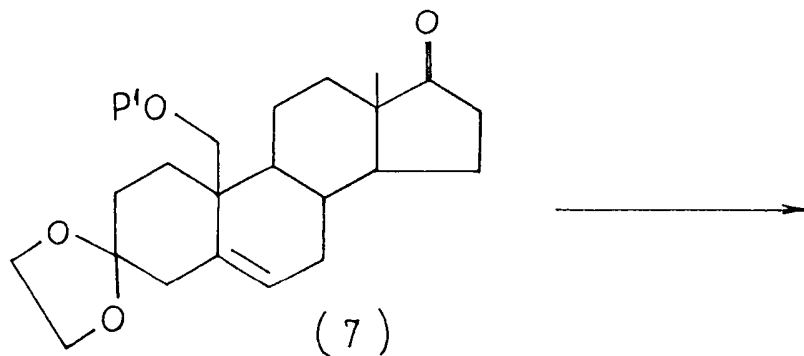
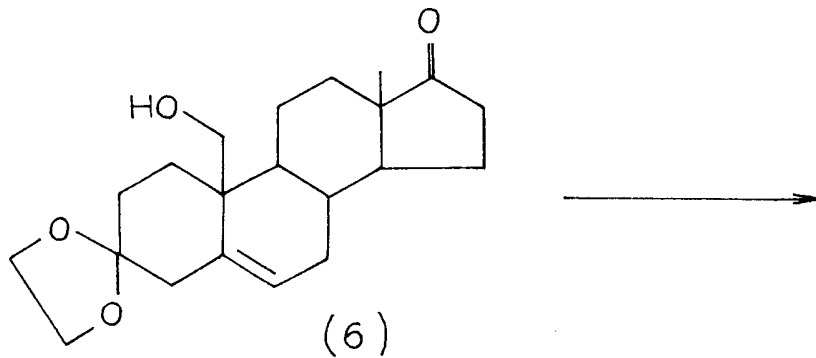
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

10/4

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

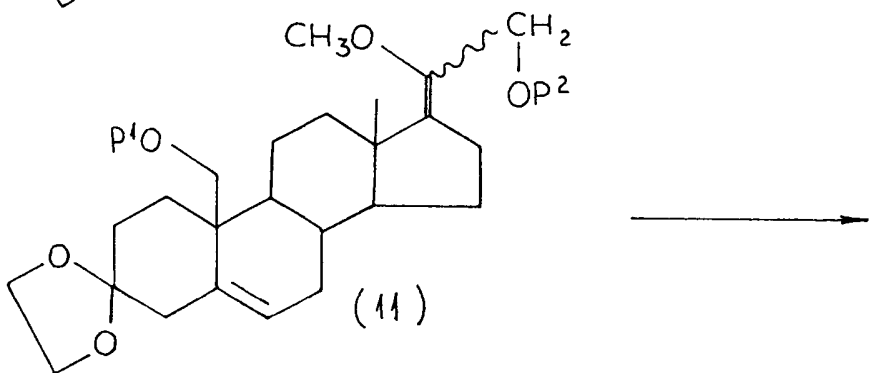
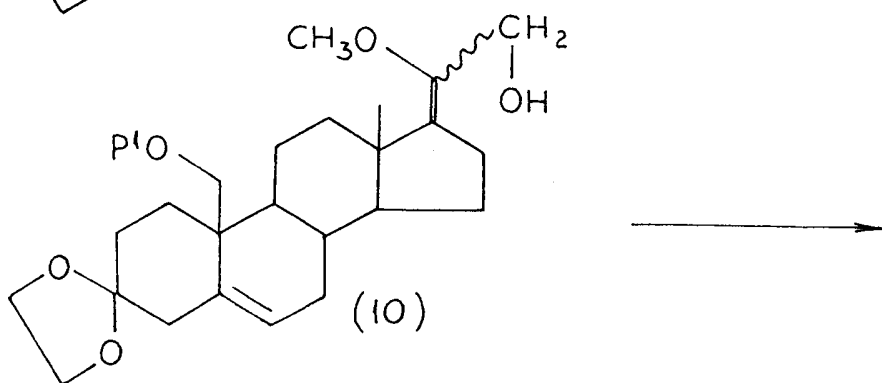
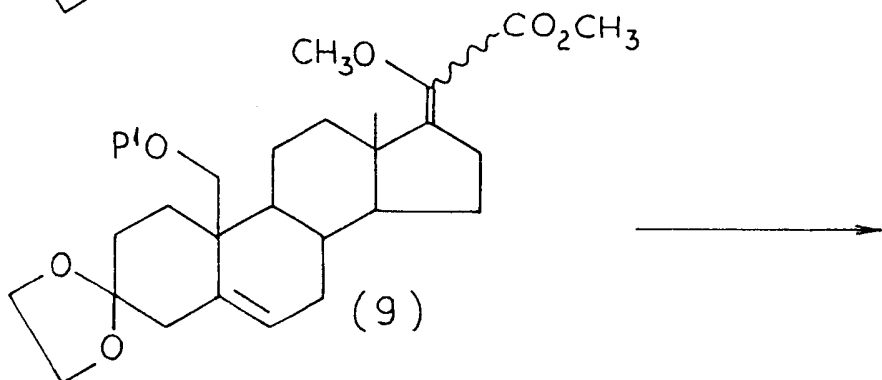
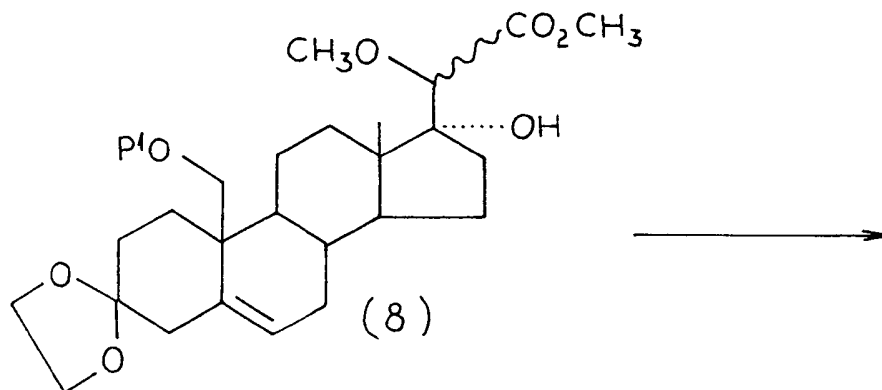


/.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10/5

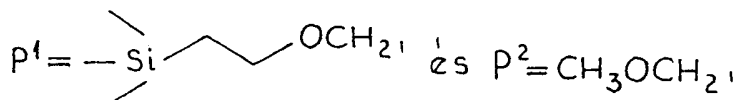
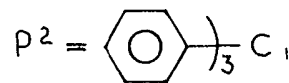
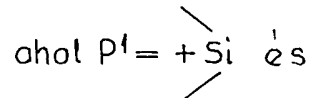
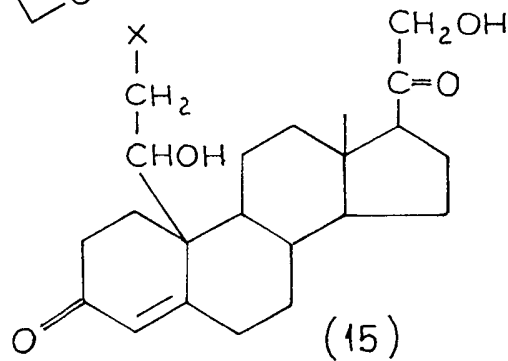
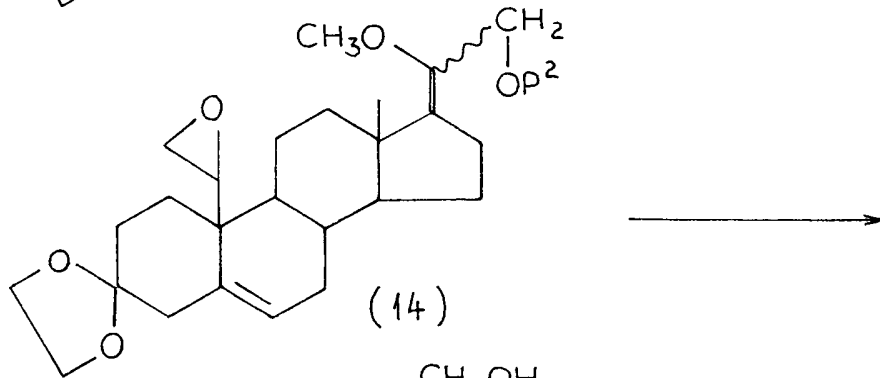
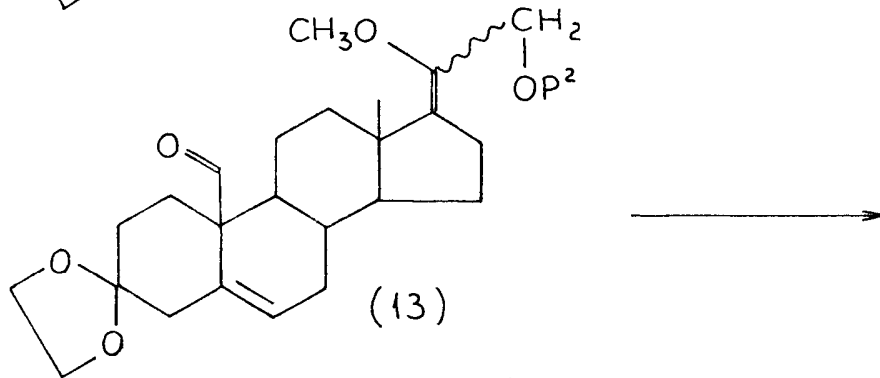
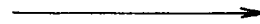
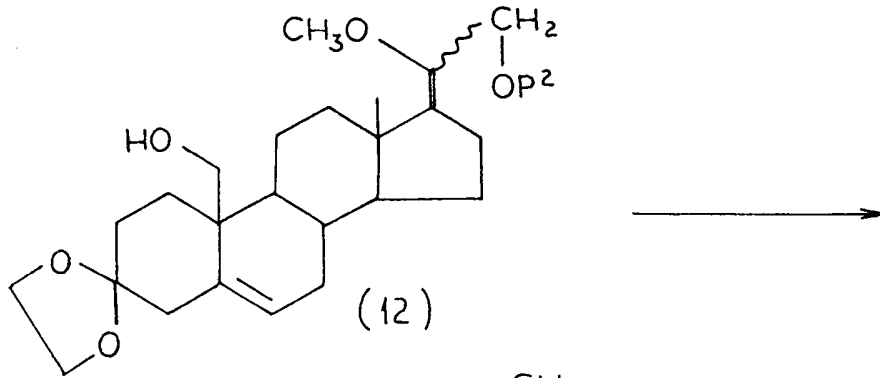
3. reakcióvázlat (folytatás)



**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

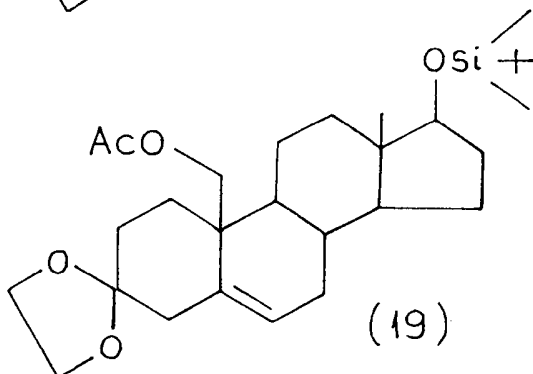
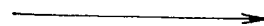
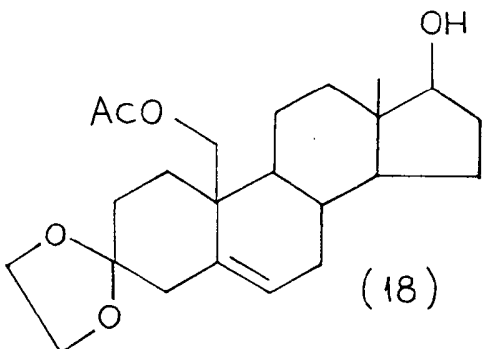
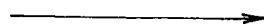
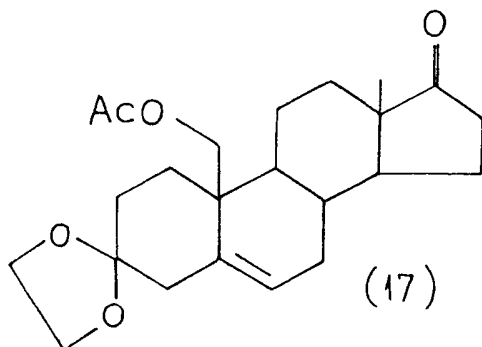
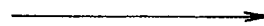
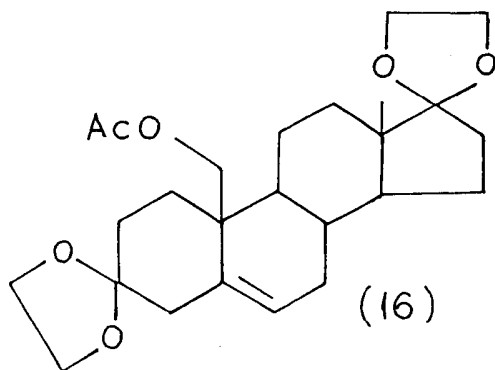
10/6

3. reakcióvázlat (folytatás 2)

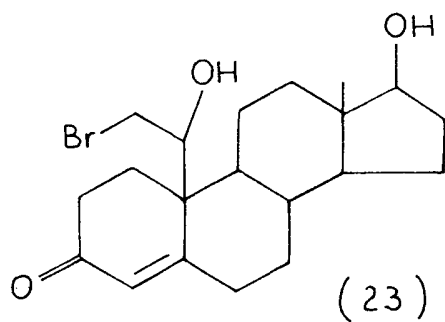
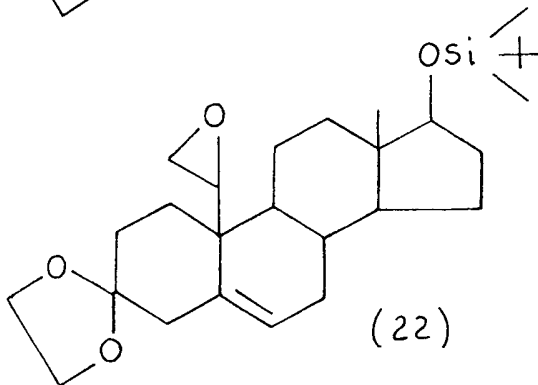
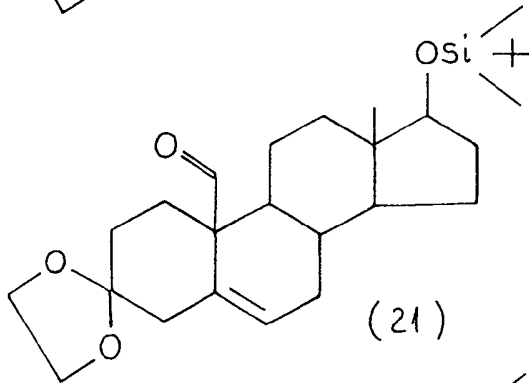
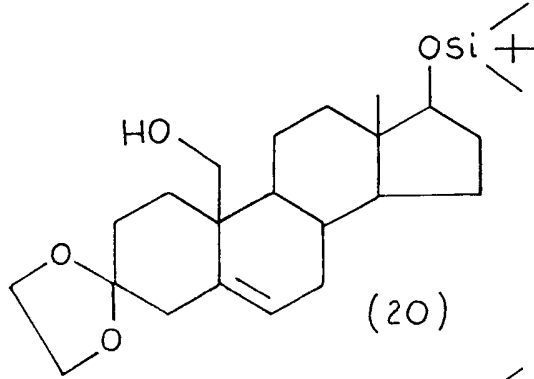


X = Br, Cl vagy I.

10/7

4. reakcióvázlat

/.

4. reakcióvázlat (folytatás)


1038/91

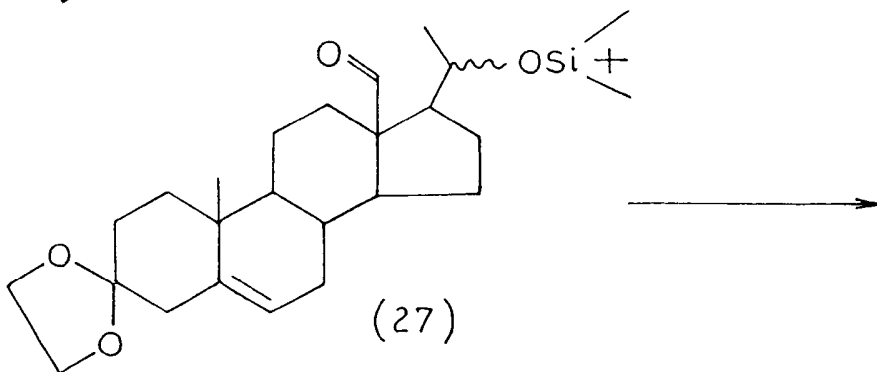
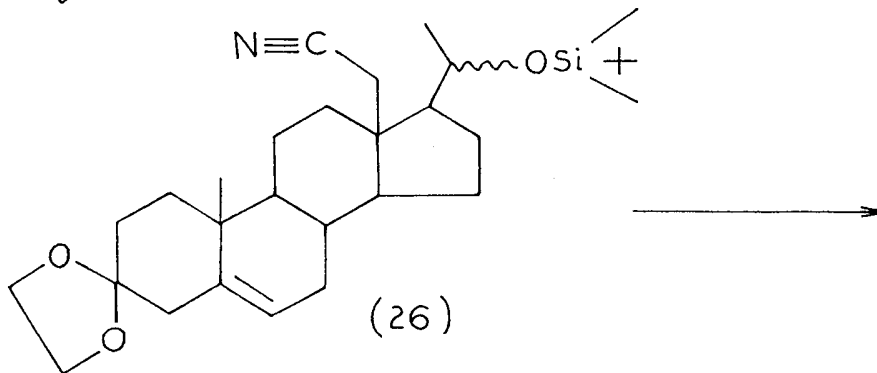
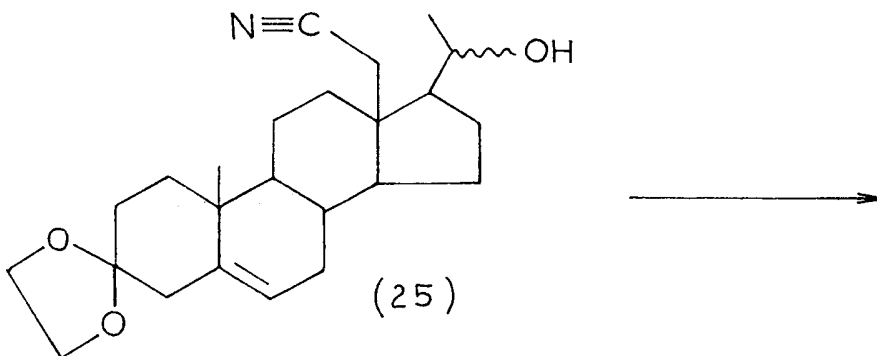
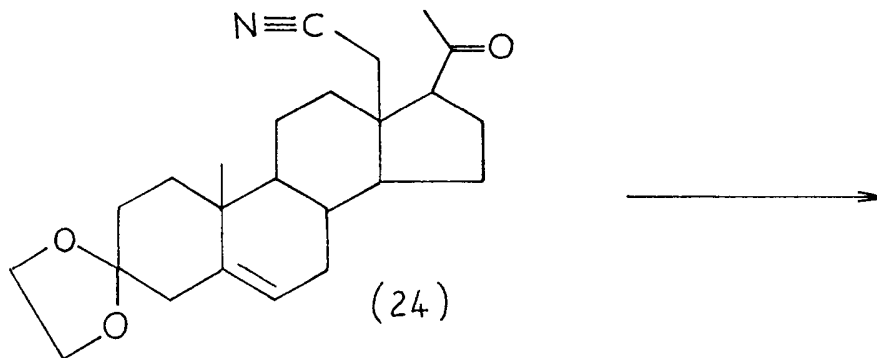
14990

52058/60

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

10/9

5. reakcióvázlat



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3734

S. Cs. K.

5. reakcióvázlat (folytatás)

