

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

(11)

191739

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

A bejelentés napja: (22) 1984. XII. 21. (21) 4805/84

A bejelentés elsőbbsége:

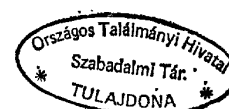
(33) DE (32) 1983. XII. 22. (31) (P 33 47 126.6)

A közzététel napja: (42) 1985. X. 28.

Megjelent: (45) 1987. XII. 16

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO.

C 07 J 1/00
C 07 J 41/00
C 07 J 43/00
C 07 J 31/00
C 07 J 63/00
A 61 K 31/565
A 61 K 31/58



(72) dr. Rohde Ralph, dr. Neef Günter, dr. Wiechert Rudolf,
dr. Beier Sybille, dr. Elger Walter, dr. Henderson David,
Nyugat-Berlin, dr. Annen Klaus, Münster-Albachten,
DE

(73) Schering AG., Nyugat-Berlin, WB., és Bergkamen,
DE

(54)

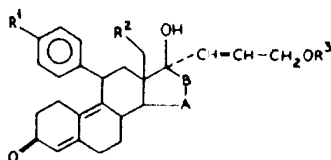
Eljárás 11 β -aril-ösztradién-származékok, valamint az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
11 β -aril-ösztradién-származékok – ahol
R¹ jelentése hidrogénatom olyan (IV) általános
képletű csoport melyben R^I és R^{II} jelentése
hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport
vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoport, vagy
R^I és R^{II} együttes jelentése a nirtogén-
atommal együtt valamely 5- vagy 6 tagú
telített gyűrű mimellett a gyűrűben a
nitrogénatom is lehet vagy R^I és R^{II} együt-
tes jelentése a nitrogénatom közbezárással
metilcsoporttal diszubsztituált pirrolgyűrű,
OR^{III} általános képletű csoport ahol
R^{III} jelentése metil-, etil vagy propilcsoport,
–SR^{IV} általános képletű csoport ahol
R^{IV} jelentése metil-, etil vagy propilcsoport,

–SiR^V általános képletű csoport ahol
R^V jelentése metil-, etil-, propil vagy
butilcsoport,
jelentése hidrogénatom
R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénato-
mos alkanoil csoport és
B jelentése (VI) (IX) (XIV) képletű vagy
A (VII) vagy (VIII) általános képletű csoport,
mimellett R⁴ jelentése α vagy β helyzetű
1–4 szénatomos alkilcsoport és R⁵ jelentése
valamely E- vagy Z-konfigurációjú alkilidén-
csoport és a C₂₀/C₂₁ kettőskötés Z vagy
E-konfigurációjú

Az eljárással előállított új 11 β -aril-ösztradién-
származékok antigesztagén és antiminerálcortikoid
hatásúak.



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 11 β -aril-ösztadién származékok előállítására a képletben

R^I jelentése hidrogénatom olyan (IV) általános képletű csoport, melyben R^I és R^{II} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport vagy R^I és R^{II} együttes jelentése a nitrogénatommal együtt valamely 5- vagy 6 tagú telített gyűrű, mimellett a gyűrűben a nitrogénatomon kívül egy további oxigénatom is lehet, vagy R^I és R^{II} együttes jelentése a nitrogénatom közbezárással metilcsoporttal diszubsztituált pirrolgyűrű,
 $-OR^{III}$ általános képletű csoport ahol R^{III} jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport,
 $-SR^{IV}$ általános képletű csoport, ahol R^{IV} jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport,
 $-SiR^V$ általános képletű csoport, ahol R^V jelentése metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport,
 R^2 jelentése hidrogénatom,
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport és
 B jelentése (VI), (IX) (XIV) képletű vagy
 A (VII) vagy (VIII) általános képletű csoport, mimellett R^4 jelentése α vagy β helyzetű 1-4 szénatomos alkilcsoport és R^5 jelentése valamely E- vagy Z konfigurációjú alkilidén-csoport és a C_{20}/C_{21} kettőskötés Z- vagy E-konfigurációjú.

A találmány kiterjed az említett vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

A 11-aril-szteroidok már ismertek így például a 11 β -aril-17 α -propinil- és -etinil-4-9(10) ösztadiéneket a 82400025 1 sz. (005 7115 sz közlemény) európai szabadalmi bejelentés, és a 4 386 085. sz. Észak-Amerikai Egyesült Államok belső szabadalmi leírás, mint antigesztagen és antiglukokortikoid tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket írja le.

Azt találtuk, hogy az új (I) általános képletű vegyületeknek antigesztagen és antiminerálkortikoid hatásuk van. Egyidejűen fellépő antigesztagen és antiminerálkortikoid hatást eddig még egy anyagnál sem írtak le. Meglepetésszerűen az új vegyületeknél mindkét hatás orális adagolásnál is fellép a technika állása szerinti vegyületekkel összehasonlítható erősséggel, mimellett egyes, a találmány szerinti vegyületeknél az antigesztagen, másoknál az antiminerálkortikoid hatás van túlsúlyban. Az (I) általános képletű új vegyületek ilyen módon elvileg mind fogamzásgátlásra mind olyan betegségi állapotok kezelésére alkalmasak melyekben része van egy hiperaldoszteronizmusnak is.

A technika állása szerinti vegyületeknél talált antiglukokortikoid hatás a találmány szerinti vegyületeknél már nem lép fel.

Az antigesztagen hatás jellemzésére az abortív hatást határoztuk meg.

A kísérleteket kb. 200 g súlyú nőstény patkányokon végeztük. Párosítás után a terhesség kezdetét spermáknak a vaginális kenetből végzett kimutatásával biztosítottuk. A spermakimutatás napja a terhesség első napjának számít (= d1 p.c.)

Az állatoknak a mindenkor vizsgálandó anyaggal, illetve az oldószerrel történő kezelése a Blastocysták

niditációja után a d5 p.c. és d7 p.c. napok között történt. A d9 p.c. napon megöltük és az uterusokat implantátumokra és resorptiós helyekre megvizsgáltuk. Minden uterus-ról fényképeket készítettünk. Az implantátumok hiányát abortus-ként értékeltük.

A vizsgálati anyagokat egy benzilbenzoát ricinusolajelegetben (arány 1:9) oldottuk. A hordozóanyag térfogat pro egységnyi dózis 0.2 ml volt. A kezelést szubkután végeztük.

A találmány szerinti vegyületek többfélehatását a 82 400 025.1. sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt 11 β (4 dimetilamino fenil) 17 β hidroxi 17 α (propin-1-il) 4-9(10) ösztadién-3-on (B) és C 11 β (4 dimetilamino-fenil) 17 β hidroxi 17 α (3 hidroxi prop-1(Z)-enil)-4,9(10) ösztadién-3 on (A) 11 β (4 dimetilamino-fenil)-17 β -hidroxi 17 α (3 hidroxi prop-1(Z)-enil)-16 β metil-4-9(10) ösztadién 3 on (C) 17 β hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β (4 dimetilamino-fenil)-4-9(190) ösztadién 3 on (D), és 11 β -(4-dimetilamino-fenil) 17 α hidroxi-17 α (3 hidroxi-prop-1(Z)-enil)-D homo-4-9-16-ösztadién-3-on (E) biológiai tulajdonságainak összehasonlítása útján kívánjuk kimutatni.

I. Táblázat

Vemhes patkányok abortív tesztje

Anyag	Dózis mg/állat/nap s.c.	n abortus-pozítív/n összes
A	10,0	4/4
	3,0	4/4
	1,0	4/4
B	10,0	4/4
	1,0	2/4
C	3,0	4/4
	1,0	4/4
D	3,0	4/4
	1,0	4/4
E	3,0	4/4
	3,0	4/4

Az I táblázatból látható, hogy csak a találmány szerinti A C D és E vegyületek hatnak teljesen abortívan 1,0 mg-os dózisban.

A glükokortikoid illetve antiglukokortikoid hatás jellemzésére a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek az egér lymphocellák DNS-szintézisére gyakorolt hatását határoztuk meg. Az elv a T lymphocyták glükokortikoid-érzékenységen alapszik, ez az érzékenység az azokból leszármazó S 49 1 lymphon törzsénél megmarad és a 3H thimidin beépítésével kvantitatívan könnyen meghatározható. A kultúrákhoz történő kortizolhozzáadás után a sejtek dózistól függő DNS-szintézis-gátlást mutatnak (lásd az 1 ábrát), mimellett 50%-os gátlást kb 10^{-6} mól kortizollal érünk el.

Azért hogy a vizsgált anyagok potenciális agonisztikus és antagonisztikus hatásai megnyilvánuljanak, a sejteket egyidejűleg 10^{-6} mól kortizollal és megfelelő mennyiségű vizsgálati anyaggal kezeltük (a kortizolt

és a vizsgálati anyagokat etanolban oldottuk. Ezek koncentrációja az etanolban 1% volt A kontroll-mintákhoz csak etanolt adtunk).

Az ismert B antiglukokortikoid a kortizolgátló hatást dózistól függően megszünteti ekvivaláris koncentrációban alkalmazva 10^{-6} mól kortizol hatását semlegesíteni képes (lásd a 2. ábrát). A találmány szerinti eljárással előállított A vegyület ezzel szemben nem mutat mérhető antiglukokortikoid hatást (lásd a 2. ábrát). A B vegyület, ha azt önmagában adjuk a kultúrákhoz, nem mutat agonisztikus (kortikoidhoz hasonló) hatást (lásd az 1. ábrát). Az A vegyületnek egy gyenge sajátságos hatása is van, ami a kortikoid-hatás mindössze 1%-át teszi ki (lásd a 2. ábrát).

Az 1. és 2. ábrán az ordináta a nem befolyásolt ^3H -thimidin-beépülés %-a szerepel az abszcisszán az anyag-koncentráció, az EtOH kontroll % ában

1. ábra

A vizsgált anyagok önhatása S 49.1 sejtekre

▲ Cortisol = kortizol

△ B

○ A

2. ábra

Antiglukokortikoid-hatásra történt vizsgálat
△ B

○ A

A szaggatott vonal 10^{-6} mól kortizol gátló hatását mutatja.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antiminerálkortikoid hatásosságának értékelésére az antialdoszteron-teszt szolgál. Ennél a teszt-nél adrenál-ektonált, fluorokortolonnal és fluorokortolon-kapronáttal kezelt éhezett Wistar patkányokat állatonként 1,0–2,0–4,0 mg vizsgálati anyaggal kezeltünk. A vizsgálati anyagot NaCl/Myrj 53 kristálysuszpenzióban orálisan alkalmaztuk. Az alkalmazást követő 1 óra múlva az állatok egyenként és óránként 0,15 μg aldosteronnal adalékolt fiziológias konyhasóoldatból tartós intravénás infúziót kaptak. A harmadik órától a tizedik óráig a Na- és K- sókiválasztást óránként mértük, és meghatároztuk a Na/K, valamint a $\log \text{Na}(100)/\text{K}$ kvocienst.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antiminerálkortikoid hatása ugyanolyan nagyságrendű, mint a spirono-laktoné.

A technika jelenlegi állása szerint ismert vegyületekhez képest a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek erősebb antigesztagén hatásúak, és nem antiglukokortikoid, hanem antiminerálkortikoid hatásúak.

Mint antigesztagének a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak a terhesség megszüntetésére, illetve egy menstruáció kiváltására. Az alkalmazásuk következtében fellépő antiminerál kortikoid hatás nem káros és hiperaldosteranizmus fennforgása esetén éppenséggel kívánatos.

Az aldosteronizmus bizonyos formái, a hypertónia, az ödémák, és egyéb, aldosteron által meghatározott zavarok kezelése lehet az (I) általános képletű vegyületek fő alkalmazási területe is.

A találmány szerinti farmakológiai aktív, (I) általános képletű vegyületek a galenika önmagában ismert módszereivel dolgozhatók fel orálisan és paren-terálisan alkalmazható gyógyszerkészítményekké.

A találmány szerinti vegyületek dózisa emberek esetében 10–1000 mg/nap.

Az új 11β -aril-ösztadiének a szteroidváz 17α -helyzetében egy Z- illetve E-konfigurációjú kettőskötést tartalmazó 3-hidroxi- illetve aciloxi-prop-1-enil-oldalláncot tartalmaznak. Acilcsoport alatt 1–4 szénatomos alkanoilcsoportok értendők, mint például az acetil-, propionil- és a butirilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben a szteroidváz 11β -helyzetében levő arilcsoport valamely parahelyzetben R^1 -csoporttal szubsztituált fenilcsoport. Abban az esetben, ha R^1 jelentése (IV) általános képletű csoport, akkor R^1 és R^{II} jelentése általában 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport. A (IV) általános képletű csoport képezhet valamely telített öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot is, amely az N- és C-atomokon kívül még egy oxigénatomot is tartalmazhat példaként említjük a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- és oxazolidino-gyűrűt.

Előnyös R^1 csoportok a dimetil-amino- és a formil-amino-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben az R^4 szubsztituens jelentése valamely 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, R^5 jelentése valamely alkilidencsoport, előnyösen etilidencsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületben – a képletben

R^1, R^2 és B jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatos – a latban megadott,

Z jelentése etilén- vagy 2,2-dimetil-trimetilén-csoport,

R jelentése hidrogénatom vagy valamely, savas közegben vagy hidrogenolitikusan könnyen lehasítható szerves csoport –

valamely dezaktivált nemesfém-katalizátor – előnyösen palládium – jelenlétében az acetilénes hármaskötést Z-konfigurációjú $\text{C}_{20}/\text{C}_{21}$ -kettőskötéssé hidrogénezzük vagy az acetilénes hármaskötést – előnyösen litium-alumínium-hidriddel – E-konfigurációjú $\text{C}_{20}/\text{C}_{21}$ kettőskötéssé redukáljuk, majd híg sávvall – előnyösen ecetsavval –, vagy valamely erős sav piridiniumsóival vagy egy savas ioncserélővel végzett kezeléssel lehasítjuk a 3-helyzetű ketál-védőcsoportot, eltávolítjuk az adott esetben jelenleg, sávvall lehasítható R védőcsoportot és a 4,9(10)-dién-3 on-rendszer kialakítása mellett vizet hasítunk le, majd kívánt esetben a 22-helyzetű szabad hidroxicsoportot acilezzük.

A találmány szerinti eljárás első lépéseként a 17α -(oxigénezett 1-propinil)-vegyület hármaskötését Z- vagy E-konfigurációjú kettőskötéssé (III) hidrogénezzük, illetve redukáljuk.

A Z-konfigurációjú kettőskötéssel rendelkező vegyület akkor képződik, ha az acetilénes hármaskötést valamely dezaktivált nemesfém-katalizátorral hidrogénezzük [(J. Fried, J. A. Edwards Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Company kiadás, (1972), 134. old., és H. O. House Modern Synthetic Reactions, (1972), 19. oldal).] Dezaktivált nemesfém katalizátorként szóba jöhet például 10%-os, bárium-szulfát-hordozóra felvitt palládium, valamely amin jelenlétében vagy 5%-os, kalciumkarbonátra felvitt palládium ólom(II)-acetát hozzáadása mellett. A hidrogénezést az ekvivalensnyi hidrogén felvétele után abbahagyjuk.

Az E-konfigurációjú kettős kötéssel rendelkező

vegyület akkor keletkezik ha az acetilénés hármaskötést önmagában ismert módon, a kívánságnak megfelelően redukáljuk. Az irodalomban egész sor módszert írtak le alkinek transz-olefinekké történő átalakítására, például a nátriummal folyékony ammóniában [(J. Am. Chem. Soc. 63. köt., 216. old. (1941)], a nátriumammal folyékony ammóniában [(J. Chem. Soc. 1955, 3558. old.)], litiummal kis molekulású aminosokban [(J. Am. Chem. Soc. 77. köt., 3378. old. (1955)], boránokkal [(J. Am. Chem. Soc., 93. köt., 3395 (1971), és 94. köt. 6560 old., (1971), diizobutil-alumínium-hidriddel és metil-litiummal [(J. Am. Chem. Soc. 89. köt., 5085 (1967)], és különösen a litium-alumínium-hidrid/alkohollal [(J. Am. Chem. Soc. 89. köt., 4245. old., (1967)] végzett redukciót.

Egy további lehetőség a hármaskötés redukciója króm(II)-szulfáttal víz vagy dimetil-formamid jelenlétében gyezően savas közegben [(J. Am. Chem. Soc. 86. köt., 4358. old., (1964)] valamint általában az átmeneti fémek vegyületeivel végzett redukció, az oxidációs fok cseréjével.

A 4,9(10)-dién-3-on-rendszer kialakulásához szükséges vízlehasítás és az azzal egyidejű ketálhasítás, valamint az adott esetben a 22-helyzetben jelenlevő R hidroxivédőcsoport eltávolítása céljából ezután a (III) általános képletű csoportot tartalmazó 17 α -hidroxipropenil-17 β -hidroxivagyületet savval, valamely piridiniumsóval vagy savas ioncserélő gyantával kezeljük.

A (II), illetve (III) általános képlet R hidroxivédőcsoportja egy savas közegben vagy hidrogenolitikusan könnyen lehasítható csoport, mint például metoxi-metil-, etoxi-metil-, tetrahidropiranil- vagy benzilcsoport.

A savas kezelést önmagában ismert módon úgy hajtjuk végre, hogy a (III) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet, amely egy 3-helyzetű ketálcsoportot, egy 5 α -hidroxivagyületet, valamint egy, adott esetben 0-védett 17 α (3-hidroxipropenil)-csoportot tartalmaz, valamely vízzel elegyedő oldószerben, mint vizes metanolban, etanolban, vagy acetoneban oldjuk, és az oldatot katalitikus mennyiségű ásványi vagy szulfonsavval, mint sósavval, kénsavval, foszforsavval, perklorosavval vagy p-toluol-szulfonsavval vagy valamely szerves savval, mint ecetsavval addig kezeljük, míg víz hasad le és a védőcsoportokat eltávolítjuk. A reakció, amely 0–100 °C közötti hőmérséketen megy végbe, különösen jó kitermeléssel hajtható végre valamely piridiniumsóval, mint piridinium-toziláttal vagy valamely savas ioncserélővel. A reakció lefolyása analitikai módszerekkel, például vékonyréteg-kromatográfiás mintákkal követhető.

A 22-helyzetű hidroxicsoprot acilezése önmagában ismert módon, például a savanhidriddel piridinben, szobahőmérsékleten végrehajtott reakcióval végezhető.

A (II) általános képletű kiindulási anyag előállítását az 1. reakcióséma szerint történik.

A 82 400 025.1. európai szabadalmi bejelentés (00 57 115. sz. közlemény) szerint az oxiránokat (1) a propargilalkohol fémszármazékaival, például 1-litium-3-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-propin-1-el a 17 α -[3-oxigénezett-1-propinil]-17 β -hidroxivagyületekké (2) alakítják át. A 11 β -arilcsoportnak a (2) általános képletű vegyületbe történő bevezetése vagy a megfelelő aril-magnézium-halogenidekkel Cu(II)-

katalizált Grignard-reakcióval [(Tetrahedron Letters 2051, (1979)], vagy R₂Cu(CN)Li típusú vegyes szerves kuprátokkal végzett reakcióval [(J. Am. Chem. Soc. 103. köt., 7672 (1979)] történik. Végül megemlíttük, hogy egy (3) képletű az 57115 sz. európai szabadalmi leírás szerint, szabad propargilalkohollal, bázisok, mint kálium-etilát, kálium-terc-butilát vagy butillitium jelenlétében, ugyancsak (II) általános képletű vegyületté alakítható át.

A következőkben néhány (II) általános képletű kiindulási vegyület előállítását írjuk le részletesen.

1a) 35,7 g 3-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-1-propin 760 ml abszolút tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges-vizes hűtés mellett 208 ml 15%-os hexános n-butillitium-oldatot csepegtetünk. A hozzáadás után az elegyet további 15 percen át 5–10 °C hőmérsékleten keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 23,7 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α -10 α -oxido-9(11)-ösztrén-17-on 470 ml abszolút tetrahidrofurános oldatát. Ezután 20 percig 25 °C-on keverjük, a reakcióelegyet kb. 5 l jeges vízbe öntjük, és ecetészterrel extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot nátrium-szulfát/aktívszénen szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Alumínium-oxidon hexán/etil-acetát eluálószerrel végzett szűréssel 29,3 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α -10 α -oxido-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-propinil]-9(11)-ösztrén 17 β -olt nyerünk színtelen olaj alakjában.

b) 5,28 g magnézium (forgács) 275 ml abszolút tetrahidrofuránnal (THF) készült szuszpenzióhoz egymás után 0,05 ml metil-jodidot és 50,27 g 4-brómdimetil-anilin 245 ml abszolút THF-al készült oldatát adjuk. Az elegyet argon-atmoszférában a magnézium teljes feloldásáig keverjük, miközben a belső hőmérséklet 50 °C fölé nem emelkedhet. Ezután +5 °C-ra hűtjük, a Grignard oldathoz 1,12 g CuCl-t adunk és 15 percig (+5)–(+10) °C-on keverjük. Ezt követően az a) alattiak szerint nyert termék 29,3 g-ját 275 ml abszolút THF-ban oldva hozzácsepegtetjük és 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet kb. 4 l jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az így nyert nyerstermék alumínium-oxidon hexán/etil-acetáttal végzett kromatográfiás 32,6 g 11 β -(4-dimetilamino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-propinil]-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diolt szolgáltat sárgásszínű olaj alakjában.

2. 2,4 g magnéziumból 120 ml abszolút THF-ban és 11,6 ml 4-bróm-anizolból az 1b) alattiak szerint egy Grignard-reagenst állítunk elő, és ahhoz 260 mg CuCl-t adunk. Hozzácsepegtetjük az 1a) alattiak szerint előállított addukt 80 ml abszolút THF-al készült oldatát 0 °C-on. A reakcióoldatot 4 órán át 25 °C-on keverjük, majd az 1b) alattiak szerint fel dolgozzuk. 7,15 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -[3-tetrahidropiran-2-iloxi)-1-propinil]-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diolt nyerünk olajos termék alakjában.

3a) 6,7 g propargil-tetrahidropiranil-éterből 100 ml THF-ban és 40 ml n-butillitiumból (15%-os hexános oldat) az 1a) alattiak szerint előállítjuk a litiumorganikus vegyületet és 4,63 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16 β -metil-5 α , 10 α -oxido-9(11)-ösztrén-17-onnal reagáltatjuk. Kromatográfiás után 4,22 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16 β -metil-5 α , 10 α -oxido-17 α -[3-tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztrén-17 β -olt kapunk kristályos, 156–166 °C

olvadáspontú izomerelegy alakjában.

b) 1,23 g magnéziumforgácsból 100 ml abszolút THF-ban, 11,48 g 4-dimetilamino-fenil-bromidból 50 ml THF-ban, 0,03 metil-jodidból és 230 mg CuCl-ből az 1b) alattiak szerint egy Grignard-reagenst állítunk elő, és azt 3,55 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16β-metil-5α, 10α-oxido-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17β-olal reagáltatjuk. Kromatografálás után 3,56 g 11β-(4-dimetilamino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán)-1,3-dioxi-16β-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5α, 17β-diolt kapunk olajos izomerelegy alakjában.

4. 1,02 magnéziumforgács és 0,05 ml metil-jodid 15 ml abszolút tetrahidrofuranál készült szuszpenziójához 10,5 g 4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-bróm-benzol [(előállítását lásd: J. Chem. Soc. 3155. old. (1951)], 40 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát csepegtetjük oly módon, hogy a reakció hőmérséklete beindulása után 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium feloldódása után az elegyet 0 °C-ra hűtjük, 210 mg CuCl-t adunk hozzá, 15 percig keverjük 0 °C-on, majd hozzácsepegtetjük 4,00 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5α-10α-oxido-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17β-ol 50 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát. A reakcióelegyet ezt követően egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, jeges vízbe öntjük és ecet-észterrel extraháljuk. Al₂O₃-on (semleges, III) hexán/etil-acetát oldószerkeleggel 4,42 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5α, 17β-diolt kapunk halványsárga szilárd hab alakjában.

5. 15 ml abszolút tetrahidrofuranba 1,46 g magnéziumforgácsot és 0,05 ml metil-jodidot adunk. Ezután hozzácsepegtetjük 14,5 g N-(4-brom-fenil)-piperidin [(előállítását lásd J. Am. Chem. Soc. 75. köt., 5280 old. (1953)] 100 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát oly módon, hogy a reakció beindulása után a hőmérséklet 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium feloldódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük 45C mg CuCl-t adunk hozzá 15 percig 0 °C-on keverjük, és végül 6,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5α-10α-oxido-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17β-ol 50 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát adjuk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Al₂O₃-on (semleges, III) hexán/etil acetát oldószerkeleggel végzett kromatografálással 7,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-piperidino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5α, 17β-diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

6. 2,16 g magnéziumforgácsot és 0,05 ml metil-jodidot adunk 15 ml abszolút tetrahidrofuranhoz. Ezután hozzácsepegtetjük 13,5 g N-(4-bróni-fenil)-pirrolidin [(előállítását lásd J. Am. Chem. Soc. 75. köt., 5280. old (1953)] 150 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát, oly módon, hogy a reakció beindulása után a reakcióelegy hőmérséklete 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium feloldása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük 450 mg CuCl-t adunk hozzá 15 percig 0 °C-on keverjük, majd végül 6,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5α, 10α-oxido-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-öszt-

rén-17β-ol 70 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát csepegtetjük hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Al₂O₃-on (semleges, III) hexán/etil acetát oldószerkeleggel végzett kromatografálással 7,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(pirrolidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5α, 17β-diolt kapunk színtelen szilárd hab alakjában.

7. 2,4 g 11β-(4-dimetilamino-fenil)-3,3-etiléndioxi-5α-hidroxi-9(10)-ösztren-17-on [(a megfelelő európai szabadalmi bejelentés közzétételi iratának száma, 57 115 (82)] 36 ml vízmentes tetrahidrofuranál készült oldatához 0 °C-on 9,35 g kálium-etilátot adunk. Az elegyhez 20 perc alatt 3,6 ml propargil-alkohol 3,6 ml tetrahidrofuranos oldatát csepegtetjük és azt 2 órán át szobahőmérsékleten továbbkeverjük argonatmoszféra alatt. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és kb 8 ml jéghideg 30%-os kénsavat adunk hozzá enyhén savas kémhatás eléréséig. Ekkor a lombik tartalmának hőmérséklete a 20 °C-ot nem lépheti túl. Végül az oldatot nátriumhidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, és vízbe öntjük. Etil acetáttal háromszor extraháljuk az extraktumokat semlegesre mossuk nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A nyersterméket 300 g kovasavgélen metilén-klorid aceton oldószerkeleggel (0-25% aceton tartalom gradiens mellett) kromatografáljuk. Kitermelés 1,4 g 130-132 °C olvadáspontú 11β-(4-dimetilamino-fenil)-3,3-etiléndioxi-17α-(3-hidroxi-1-propinil)-9(10)-ösztren-5α-17β-diolt. $[\alpha]_D^{25} = 44^\circ$.

1. példa

11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-ösztren-3-on

a) 2,23 g (3,5 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5α-17β-diolt 100 ml etanollal és 2 ml trietil-amminnal készült oldatát 200 mg (10%-os) Pd/BaSO₄-al szobahőmérsékleten normál nyomáson hidrogénezük. 80 ml hidrogénfelvétel után a hidrogénezést abbahagyjuk, a katalizátort kiszűrjük az elegyet bepároljuk, és a maradékot Al₂O₃-on (III semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerkeleggel kromatografáljuk. 150 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztren-5α, 17β-diolt kapunk színtelen hab alakjában.



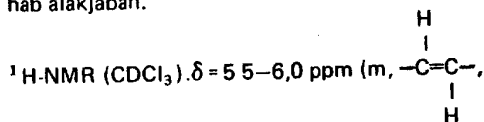
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 5,3–5,8 ppm (m, C=C-, J_{cisz} = 12 Hz), 90 MHz.

b) 1,1 g (1,7 mmól) a) alatti módon nyert terméket 10 ml 70%-os ecetsavval éjszakán át szobahőmérsékleten, argongáz alatt keverünk. Ezután a reakció teljesség tételére 1 órán át 50 °C-on keverjük az elegyet. Feldolgozás céljából 25 g jég és 10 ml koncentrált ammónia-oldat elegyére öntjük és etil acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk és kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerkeleggel kromatografáljuk. 0,42 g 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztren-3-on kapunk. $[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3) = +203,5^\circ$

2. példa

11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(E)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 4,0 g (6,3 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-hidroxi-prop-1-inil]-9(10)-ösztradién-5α, 17β-diolt 100 ml abszolút tetrahydrofuránnal készült oldatához argongáz alatt, részletekben 4,3 g (0,13 mól) litium-alumini-um-hidridet adunk. Ezután a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, majd ezt követően 1 órán át 50 °C-on keverjük. Jégűtés mellett ezután egymást követően 4,8 ml vizet, 4,8 ml 4N NaOH-ot és 14, 4 ml vizet csepegtetünk hozzá. A képződött csapadékot víz/etil-acetát eleggyel szuszpendáljuk, szuorított üvegűzőn leszűrjük és etil-acetáttal alaposan átmossuk. Az etil-acetátos fázis Na₂SO₄-on megszáritjuk, bepároljuk, és n-hexán/etil-acetát eleggyel Al₂O₃-on (III, semleges) kromatografáljuk. 1,05 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-(3-hidroxi-prop-1(E)-enil)-9(10)-ösztradién-5α, 17β-diolt kapunk színtelen hab alakjában.



b) Az a) alattiak szerint nyert termék 1,0 g-ját (1,8 mmól) 30 ml 70%-os ecetsavban éjszakán át argongáz alatt szobahőmérsékleten keverjük, majd 25 g jég és 10 ml koncentrált vizes ammónia-oldat elegyére öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk és kovasavgélen n-hexán/etil-acetáttal kromatografáljuk. 0,59 g 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(E)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont nyerünk citromsárgaszínű szilárd hab alakjában [α]_D (CHCl₃) = +157,3°.

3. példa

17β

3. példa

17β-Hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilamino-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) Az 1a) alattiak szerint előállított termék 2,6 g-jának 100 ml metilén-kloriddal készült oldatához 3,55 g mangán-dioxidot adunk és 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Leszivatás után metilén-kloriddal mossuk, bepároljuk és n-hexán/etil-acetát oldószerrel Al₂O₃-on (III, semleges) kromatografáljuk. 1,3 g kiindulási anyag mellett 0,86 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztradién-5α, 17β-diolt nyerünk színtelen hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint nyert termék 0,86 g-ját 8,6 ml 70% ecetsavban éjszakán át, szobahőmérsékleten, argongáz alatt keverjük. A reakció teljessé tétele céljából az elegyet 1,5 órán át 50 °C-on keverjük. Az elegyet ezután vízre öntjük és koncentrált vizes ammónium-hidroxiddal pH= 10-re állítjuk be. Metilén-kloriddal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk és a maradékot n-hexán/etil-acetát oldószerrel Al₂O₃-on (III, semleges) kromatografáljuk. 0,25 g 17β-hidroxi-

-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilamino-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárgaszínű szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,98; 6,52 (dd, 4H, aromás C-H, J=8 Hz), 5,7-5,6 (m, 2H, -CH=CH-, J_{cisz}=12,5 Hz), 5,74 (s, 1H, H-4), 4,4-4,2 (m, 2H, -CH₂OH), 2,80 (s, 3H, -NCH₃), 0,62 (s, 3H, -CH₃).

Alternatív előállítás

p-Bróm-N-metil-N-trimetilszilil-anilin előállítása

20 g p-bróm-N-metil-anilin 50 ml abszolút tetrahydrofurános elegyéhez védőgáz alatt 100 ml tetrahydrofuránban oldott 12,12 g diizopropil-aminból és 68 ml 1,6 mólos n-butil-litium/n-hexánból előállított litium-diizopropil-amid-oldatot csepegtetünk -50 °C-on, amikor egy színtelen csapadék képződik. A reakcióelegyet további 1 órán át -20 °C-on keverjük, 11,6 g (=13,5 ml) trimetil-szilil-kloridot adunk hozzá, mire a csapadék újra feloldódik. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten további 16 órán át keverjük. A reakcióban képződött litium-kloridot leszivatjuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot vízsugárszivattyúval létesített vákuumban desztilláljuk. 23,9 g p-bróm-N-metil-N-trimetilszilil-anilint kapunk, melynek forráspontja (16 Torr nyomáson) 131-135 °C.

a) 2,25 g magnézium 20 ml abszolút tetrahydrofuránnal és 0,1 ml metil-joddal készült szuszpenzió-jához argongáz alatt 10 ml abszolút tetrahydrofuránban oldott 23,9 g p-bróm-N-metil-N-trimetilszilil-anilint csepegtetünk. Gyengén exoterm reakció figyelhető meg, és magnézium teljes feloldása céljából az elegyet még 4 órán át +50 °C-on keverjük. Ezután +5 °C-re hűtjük le, és 1 g réz-kloridot adunk hozzá. 15 perces utókeverés után 10 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5α, 10α-epoxi-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztrén-17β-olt adunk hozzá 50 ml abszolút tetrahydrofuránban. További 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet 100 g jég/100 ml telített vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az egyesített maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrel eleggyel kromatografáljuk. 10,7 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk színtelen szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint nyert vegyület 10,7 g-ját 250 ml abszolút etanolban és 9,6 ml trietil-aminban 0,96 g palládium/BaSO₄ (10%-os) jelenlétében normál körülmények között hidrogénezük. 300 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, a katalizátort leszűrjük, az elegyet bepároljuk és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/10-70%-os etil-acetáttal kromatografáljuk. 6,3 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt nyerünk színtelen szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,98; 6,52 ppm (dd, 4H, arom. C-H, J=8 Hz), 5,7-5,6 (m, 2H, -CH=CH-, J_{cisz}=12,5 Hz), 90 MHz.

c) A b) alattiak szerint előállított termék 4,25 g-ját 100 ml 70%-os ecetsavban oldjuk és 1 órán át 50 °C-on keverjük. Ezután az elegyet 100 g jég/100 ml

koncentrált vizes ammónium-hidroxidba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,86 g 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilamino-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárgaszínű, szilárd hab alakjában.
[α]_D (CHCl₃) = 196,2°.

4. példa

11β-(4-Amino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 2,64 g magnézium 20 ml abszolút tetrahidrofuranál és 0,05 ml metil-joddal készült szuszpenzióhoz argongáz alatt hozzáadjuk 18,5 g N,N-bisz-[trime-til-szilil]-4-bróm-anilin [J. Org. Chem. 40, köt., 1090. old., (1975)] 50 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát úgy, hogy a reakció beindulása után a hőmérséklet 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium teljes feloldódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, 500 mg CuCl₂-ot adunk hozzá, és 15 percig 0 °C-on keverjük. Ezután hozzásepegtetjük 6,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5α, 10α-epoxi-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-17β-ol 80 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát, és a reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis Na₂SO₄-on végzett szárítása után azt leszűrjük, bepároljuk és a maradékot 4 órán át 50 °C-on argongáz alatt 200 ml 20%-os etanolos kálium-hidroxid-oldattal keverjük. Ezután az elegyet jeges vízbe keverjük bele, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk és Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepárlás után Al₂O₃-on (III, semleges) hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 5,27 g 11β-(4-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt nyerünk szintelen, szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint nyert termék 3,8 g-ját 100 ml etanolban és 3,6 ml trietil-aminban 360 mg palládium/BaSO₄ (10%-os) hozzáadása mellett normál körülmények között hidrogénezzük. 141 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, az elegyből a katalizátort kiszűrjük, azt bepároljuk, és a maradékot n-hexán/ecetészter oldószerrelleggyel Al₂O₃-on (III, semleges) kromatografáljuk. 2,98 g 11β-(4-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3–5,7 ppm (m, -C=C-, J_{cisz} = 12,5 Hz), 90 MHz.

c) Az a) alattiak szerint nyert termék 2,97 g-ját 50 ml 70%-os ecetsavban éjszakán át, argongáz alatt, szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk és a maradékot kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,57 g 11β-(4-amino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárgaszínű szilárd hab alakjában.
[α]_D (CHCl₃) = +185,7°.

5. példa

11β-(4-Dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16β-metil-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 2,67 g 4,1 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-16β-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt 100 ml etanolban 2,3 ml trietil-amin és 235 mg Pd/BaSO₄ (10%-os) normál nyomáson hidrogénezzük. 100 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, a katalizátort leszűrjük, az elegyet bepároljuk, és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,9 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-16β-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3–5,7 ppm (m, -C=C-), 90 MHz.



b) 1,9 g (2,9 mmól) az a) alattiak szerint előállított terméket 40 ml 70%-os ecetsavban éjszakán át szobahőmérsékleten argongáz alatt keverünk. Feldolgozás céljából az elegyet 40 g jég/40 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 0,92 g 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16β-metil-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárga színű szilárd hab alakjában.
[α]_D (CHCl₃) = +210,8°.

6. példa

11β-(4-Dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16α-metil-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 700 mg (1,08 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-16α-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt 100 ml etanolban 0,62 ml trietil-amin és 62 mg Pd/BaSO₄ (10%-os) hozzáadása után szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezzük. 24 ml hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 525 mg 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetil-amino-fenil)-16α-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,4–5,8 ppm (m, -C=C-, J_{cisz} = 12,5 Hz), 90 MHz.

b) 500 mg (0,77 mmól) az a) alattiak szerint előállított terméket 20 ml 70%-os ecetsavban szobahőmérsékleten, argongáz alatt keverünk. Feldolgozás céljából az elegyet 20 g jég/20 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 289 mg 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16α-metil-4,9(10)-ösztradién-3-ont nyerünk citromsárgaszínű, szilárd hab alakjában.
[α]_D (CHCl₃) = +194,6°.

7. példa

17β-Hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 5,3 g (7,9 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt 220 ml etanolban 4,5 ml trietil-amin és 450 mg Pd/BaSO₄ (10%-os) hozzáadása után szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezünk. 180 ml hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 3,41 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3–5,8 ppm (m, –C=C–, J_{cisz} = 12 Hz), 90 MHz.

b) Az a) alattiak szerint nyert termék 3,37 g-ját (5 mmól) 60 ml 70%-os ecetsavban éjszakán át szobahőmérsékleten, argongáz alatt keverünk. Ezt követően a keverést 1 óráig 50 °C-on továbbfolytatjuk. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 60 g jég/60 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatra öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,75 g 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(piperidin-il)-fenil]-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárgaszínű, szilárd hab alakjában.

[α]_D (CHCl₃) = +209°.

8. példa

17β-Hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(pirrolidin-1-il)-fenil]-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 4,36 g (6,6 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(pirrolidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt 200 ml etanolban 3,8 ml trietilamin és 380 mg Pd/BaSO₄ (10%) hozzáadása után szobahőmérsékleten, normális nyomáson hidrogénezünk. 160 ml hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, az elegyet bepároljuk és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 2,91 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(pirrolidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3–5,8 ppm (m, –C=C–, J_{cisz} = 12 Hz), 90 MHz.

b) 2,91 g (4,4 mmól) a) alattiak szerint előállított terméket 70 ml 70%-os ecetsavban 5 órán át 50 °C-on keverünk. Feldolgozás céljából az elegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,66 g 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(pirrolidin-1-il)-fenil]-4,9(10)-ösztradién-3-on kapunk citromsárgaszínű szilárd hab alakjában.

[α]_D (CHCl₃) = +214,1°.

9. példa

11β-[4-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

a) 1,4 g (2,1 mmól) 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt 60 ml etanolban 1,2 ml trietil-amin és 120 mg Pd/BaSO₄ (10%) hozzáadása után szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezünk. 48 ml hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, az elegyet bepároljuk, és a maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 758 mg 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt nyerünk színtelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,4–5,8 ppm (m, –C=C–), 90 MHz.

b) 2,57 g (3,7 mmól) a) alattiak szerint nyert terméket 50 ml etanolban 300 mg p-toluol-szulfonsav-monohidrát hozzáadása után argongáz alatt, szobahőmérsékleten keverünk. Az elegyet feldolgozása céljából 50 ml jeges víz/5 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Na₂SO₄-on végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 0,85 g 11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont nyerünk sárgaszínű szilárd hab alakjában.

[α]_D (CHCl₃) = +152,4°.

10. példa

11β-[4-Dimetilamino-fenil]-16(E)-etilidén-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

a) 29,3 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5(10)-9(11)-ösztradién-17-on és 28,6 g bisz-dimetilamino-terc-butoxi-metán szuszpenzióját argongáz alatt 160 °C-on 60 percig keverjük. Lehűlés után a nyers-terméket eldörzsöljük kb. 50 ml etil-acetáttal, leszűrjük, és a leszűrt anyagot etil-acetáttal átkristályosítjuk. Így módon 27,6 g 16-(dimetilamino-etilén)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5(10)-9(11)-ösztradién-17-ont kapunk, melynek olvadáspontja 208–211 °C.

b) 14,4 g 16-(dimetil-amino-metilén)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5(10)-9(11)-ösztradién-17-on 220 ml toluollal készített oldatához jeges vizes hűtés közben cseppenként hozzáadjuk metil-lítium 5%-os, dietil-éteres oldatának 85 ml-ét. Hozzáadás után az elegyet 15 percig (+5)–(+10) °C-on keverjük, a fölös mennyiségű reagenst kb. 20 ml víz óvatos hozzáadásával elbontjuk, ezután a reakcióoldatot kb. 3 l jeges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A nyers-terméket semleges alumínium-oxidon hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. A főfrakció etil-acetáttal végzett átkristályosítása után 13,0 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16(E)-etilidén-5(10)-9(11)-ösztradién-17-ont kapunk, melynek olvadáspontja 121–123 °C.

c) 9,4 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16(E)-etilidén-5(10)-9(11)-ösztradién-17-on 43 ml metilén-kloriddal, 0,34 ml hexaklor-acetonnal és 0,01 ml piridinrel készített oldatához jeges vizes hűtés közben 4,3 ml 30%-os hidrogénperoxid-oldatot csepegtetünk, és az elegyet ezután 16 órán át 25 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióoldatot kb. 100 ml metilén-kloriddal hígítjuk, egymás után 5%-os

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal és vízzel mossuk, a metilén-kloridos fázist Na_2SO_4 on szárítjuk és bepároljuk. Az így nyert 5,10 epoxidelegyet Al_2O_3 on (III, semleges) hexán/etilacetát oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 4,7 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-16(E)-etilidén-9(11)-ösztrén-17-ont kapunk, melynek olvadáspontja (etil-acetát/diizopropil-éter) 139–141 °C.

d) 1,95 g 3-(tetrahidropiran-2-ilos)-1-propin 41 ml abszolút tetrahidrofuránnal (THF) készült oldatához 0–5 °C közötti hőmérsékleten cseppenként 11,3 ml 15%-os hexános n-butil-litium-oldatot adunk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk 2,25 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-16(E)-etilidén-9(11)-ösztrén-17-on oldatát és 60 percig szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers-terméket diizopropil-éterből kristályosítjuk. 2,8 g 196–198 °C olvadáspontú 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-16(E)-etilidén-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-ilos)-1-propinil]-9(11)-ösztrén-17 β -olt kapunk.

e) 604 g magnézium 10 ml abszolút THF-al készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten egymás után 0,05 ml metil-jodidot és cseppenként 30 ml abszolút THF-al készült 6,42 g 4-bróm-dimetil-anilin-oldatot adunk úgy, hogy a belső hőmérséklet ne lépje túl a 45 °C-ot. A magnézium teljes feloldása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, 124 mg (szilárd) CuCl-ot adunk hozzá, és 15 percig 0 °C-on keverjük. Ezután 3,5 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-16(E)-etilén-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-ilos)-1-propinil]-9(11)-ösztrén-17 β -ol 25 ml abszolút THF-al készült oldatát csepegtetjük hozzá, majd ezután a reakcióelegyet 20 órán át 25 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers-terméket Al_2O_3 -on hexán/etilacetát oldószerkeleggyel kromatografáljuk. Az olajos főfrakciót (4,3 g) a következő lépésben használjuk fel.

f) 4,3 g e) alattiak szerint nyert 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16(E)-etilidén-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-ilos)-1-propinil]-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diol 300 ml etanollal készült oldatát és 7 ml trietil-amint 500 mg Pd/BaSO₄ (10%) hozzáadása után szobahőmérsékleten és normál nyomáson hidrogénezünk. 140 ml hidrogénfelvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, az elegyet a katalizátorból leszűrjük és bepároljuk. 4,3 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16(E)-etilidén-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-ilos)-1-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diolt kapunk színtelen olaj alakjában.

g) 3,63 g f) alattiak szerint előállított termék 17 ml 70%-os vizes ecetsavval készült oldatát 20 órán át argongáz alatt szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet jeges vízbe öntjük, koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával a pH-t kb. 10,5-re állítjuk be, és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers-terméket kovasavgélen hexán/etil-acetát oldószerkeleggyel kromatografáljuk. A főfrakciót hexán/etanol oldószerkeleggyéből kristályosítjuk. 1,3 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-16(E)-etilidén-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk, melynek olvadáspontja 127–130 °C (a vegyület 1 mól etanollal krisályosodik).

11. példa

11 β -(4-Dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

5 a) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-etiléndioxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-9-ösztrén-5 α , 17 β -diol 500 mg 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-etiléndioxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diol 5 m etanollal készült oldatát 5 mg Lindlar-katalizátor (Pd/CaCO₃ (5%) Pb (0-acetil)₂-adalekkal) hozzáadása után 16 órán át szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezük. A hidrogén-felvétel 22,7 ml. A reakcióoldatot Celite-n keresztül leszűrjük, etil-acetáttal után mossuk és vákuumban szárazra pároljuk. A nyers-terméket 100 g kovasavgélen metilén-klorid-aceton-oldószergradienssel (0–20% acetón) tisztítjuk. 420 mg 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-etiléndioxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diolt izolálunk színtelen hab alakjában.

$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$.

20 b) 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on 255 mg 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-3,3-etiléndioxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-9(10)-ösztrén-5 α , 17 β -diol 4 ml etanollal készült oldatát 15 mg piridinium-toliláttal 15 percen át 55 °C fürdőhőmérséklet mellett keverünk. Néhány csepp piridin hozzáadása után az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot 50 g kovasavgélen n-hexán/etil-acetát oldószerkeleggyel kromatografáljuk. 210 mg 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk szilárd hab alakjában.

12. példa

17 α -(3-Acetoxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-4,9(10)-ösztradién-3-on

35 1,1 g 11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont 20 ml piridinben és 10 ml acetanhidridben szobahőmérsékleten védőgáz alatt 3 órán át keverünk. A reakcióelegyet feldolgozás céljából jeges vízbe keverjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymást követően nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után n-hexán/etil-acetát oldószerkeleggyel kovasavgélen kromatografáljuk. 1,15 g 17 α -(3-acetoxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-dimetil-amino-fenil)-17 β -hidrox-4,9(10)-ösztradién-3-ont kapunk citromsárga színű, szilárd hab alakjában.

$[\alpha]_D (\text{CHCl}_3) = +197^\circ$.

13. példa

17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-trimetilszilil-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-on

50 A p-bróm-trimetilszilil-benzol előállítása
94,4 g p-dibróm-benzolt 400 ml abszolút éterben argongáz alatt –20 °C-ra hűtünk le. Hozzácsepegtetjük 255 ml butil-litium 15%-os hexános oldatát oly módon, hogy a hőmérséklet –10 °C fölé ne emelkedjék. Negatív Gilman-teszt [H. Gilman, J. Swiss, J. Am. Chem. Soc. 62. köt., 1847. old. (1940)] után az elegyet ismét –20 °C-ra hűtjük, és hozzácsepegtetünk 46 ml, 200 ml abszolút éterben oldott trimetil-klor-szilánt úgy, hogy a hőmérséklet –10 °C fölé ne emelkedjék. A hozzáadás befejezése után a reakció-elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten, majd még

egy órán át visszafolyatódó hűtő alkalmazása melletti forralás közben keverjük. A képződő csapadékot leszívjuk és étterrel alaposan mossuk. A kapott szűretet bepároljuk, majd ezt követően vízszugárvázattal létesített vákuumban desztilláljuk. 65,52 g p-bróm-trimetil-szilil-benzol nyerünk, melynek forráspontja (16 Torr nyomáson) 103–110 °C.

a) 4,86 g magnézium és 0,1 ml metil-jodid 30 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához argongáz alatt 45,84 g p-bróm-trimetilszilil-benzol 50 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk úgy, hogy a reakció beindulása után a hőmérséklet 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium teljes feloldódása után a reakcióelegyet –20 °C-ra hűtjük, 2 g réz-kloridot adunk hozzá és 15 percig keverjük. Ezután hozzásepegtetjük 19,49 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17 β -ol 130 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített oldatát –20 °C-on. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és még 2 órán át keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 200 g jég/20 ml telített ammónium-klorid elegybe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A bepárlás utáni maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 21,8 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-11 β -(4-trimetilszilil-fenil)-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint nyert termék 2,2 g-ját 50 ml etanolban és 2,2 ml trietil-aminban 0,22 g palládium/BaSO₄ (10%) hozzáadása mellett normál körülmények között hidrogénezük. 74 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, a katalizátort leszűrjük, az elegyet bepároljuk, és a maradékot n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel Al₂O₃-on (III, semleges) kromatografáljuk. 1,62 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-11 β -(4-trimetilszilil-fenil)-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,5–7,15 ppm (qu., 4H, arom. CH, J_{AB} = 5 Hz), 5,8–5,5 (m, 2H, –C=C–, J_{cisz} = 12 Hz), 0,31 (s, 9H, –Si(CH₃)₃).
c) A b) alattiak szerint nyert termék 5,98 g-ját 50 ml 70%-os ecetsavban 3 órán át 50 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónia-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. A bepárolt nyerterméket kovasavgélén n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 3,08 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-trimetilszilil-fenil)-4,9(10)-ösztren-3-ont kapunk szintelen, 198–201 °C olvadáspontú kristályok alakjában. $[\alpha]_D$ (CH₃OH) = +189,3°.

14. példa

17 β -Hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -fenil-4,9(10)-ösztren-3-on

a) 2,43 g magnézium és 0,015 ml metil-jodid 30 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához argongáz alatt 15,7 g bróm-benzol 70 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük úgy,

hogy a belső hőmérséklet ne haladja meg a +45 °C-ot. A magnézium teljes feloldódása után a reakcióelegyhez +5 °C-on 0,54 g réz-kloridot adunk, majd azt még 15 percig keverjük. Ezután hozzásepegtetjük 18,4 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17 β -ol 100 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített oldatát, és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet 20 g jég/20 ml telített vizes ammónium-klorid oldatra öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A bepárlás utáni maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 21,1 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -fenil-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt nyerünk szintelen, szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint előállított anyag 3 g-ját 150 ml abszolút etanol és 3 ml trietil-aminnal 0,3 g palládium/BaSO₄ (10%) hozzáadása mellett, normál körülmények között hidrogénezük. 112 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, az elegyet a katalizátorból leszűrjük és bepároljuk. A maradékot Al₂O₃-on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 2,18 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -fenil-17 α -[3-(tetrahydropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,13 ppm (s, 5H, arom. CH), 5,8–5,4 ppm (m, 2H, –C=C–, J_{cisz} = Hz) 90 MHz.

c) 2,18 g, a b) alattiak szerint előállított vegyületet 50 ml 70%-os ecetsavban oldjuk és szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegy feldolgozását úgy végezzük, hogy a reakcióelegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, majd kovasavgélén n-hexán/20–50%-os etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 0,43 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11 β -fenil-4,9(10)-ösztren-3-ont kapunk szintelen, 245–247 °C olvadáspontú kristályok alakjában. $[\alpha]_D$ (CHCl₃) = +148,1°.

15. példa

11 β -[4-N-formil-N-metil-amino)-fenil]-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztren-3-on

A 3a) alattiak szerint előállított termék 3,15 g-ját argongáz alatt 60 ml abszolút tetrahydrofuránban oldjuk és –20 °C-on, 0,9 ml ecetsav-hangyasav vegyes anhidridet csepegtetünk hozzá nedvesség-kizárás mellett. 1 órá, szobahőmérsékleten végzett reakcióidő után az oldatot 60 g jég/5 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot 100 ml 70%-os ecetsavban 3 órán át 50 °C-on keverjük. Az oldatot ezután 100 g jég/100 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén metilén-klorid/acetón oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 1,84 g 11 β -[4-(N-formil-N-metil-amino)-fenil]-17 β -hidrox-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztren-3-ont kapunk szintelen, szilárd hab alakjában.

tradién-3-ont kapunk.
 $[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_3\text{OH}) = +185,7^\circ$.

16. példa

11 β -(4-(N-acetil-N-metilamino)-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on

3,15 g 3a) alattiak szerint nyert terméket 40 ml abszolút piridinben, argongáz alatt oldunk. +5 °C-on 0,41 ml acetyl-kloridot csepegtetünk hozzá oly módon, hogy a hőmérséklet +10 °C fölé ne emelkedjék. Ezután az elegyet két 1 órán át +5 °C-on keverjük, az oldatot 80 g jég/40 ml koncentrált sósav elegyében folytatjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A nátrium-szulfáton szárított szerves fázisokat bepároljuk, és a nyert maradékot 100 ml 70%-os ecetsavban 3 órán át 50 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából 100 g jég/100 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldat elegyében öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a maradékot kovásvégén metilén-klorid/20–50% acetone oldószer-eleggyel kromatografáljuk. 1,8 g 11 β -(4-(N-acetil-N-metilamino)-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on kapunk.
 $[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_3\text{OH}) = +156,4^\circ$.

17. példa

11 β -(4-formilamino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on

A 4b) alattiak szerint előállított termék 1,2 g-ját 40 ml abszolút tetrahidrofuranban, argongáz alatt oldjuk, és –20 °C-on a nedvesség kizárása mellett 0,52 ml ecetsav-hangyasav-anhidridet adunk hozzá. 30 perc reakcióidő eltelté után az oldatot feldolgozás céljából 30 g jég/5 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldat elegyében keverjük és etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után a kapott nyersterméket 50 ml 70%-os ecetsavban oldjuk és 3 órán át 50 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldat elegyében öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után bepároljuk, és a maradékot kovásvégén metilén-klorid/30–100%-os acetone oldószer-eleggyel kromatografáljuk. 0,62 g 11 β -(4-formilamino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-ont kapunk.
 $[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_3\text{OH}) = +193,7^\circ$.

18. példa

11 β -(4-Acetilamino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on

A 4b) alattiak szerint előállított termék 1,6 g-ját 40 ml abszolút piridinben argongáz alatt oldjuk. +5 °C-on, 0,21 ml acetyl-kloridot csepegtetünk hozzá oly módon, hogy a hőmérséklet +10 °C fölé ne emelkedjék. 4 órás szobahőmérsékleten végzett utókeverés után az oldatot 50 g jég/40 ml koncentrált sósav elegyében keverjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után a kapott nyersterméket 70 ml 70%-os ecetsavban 50 °C-on 3 órán át keverjük. Feldolgozás céljából az oldatot 70 g jég/70 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldat elegyében öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a kapott maradékot kovásvégén

metilén-klorid/50–100% acetone oldószer-eleggyel kromatografáljuk. 0,97 g 11 β -(4-acetilamino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-ont kapunk.
 $[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_3\text{OH}) = +196^\circ$.

19. példa.

11 β -(4-Dimetilamino-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-D-homo-4,9,16-ösztatrién-3-on

a) 22,4 g D-homo-4,9,16-ösztatrién-3, 17 α -dion 225 ml metilén-kloriddal készült oldatához egymás után 22,4 g 2,2-dimetil-propán-1,3-diol, 11,2 ml orto-hangyasav-trimetilésztert, és 20 mg p-toluolszulfonsavat adunk. Az elegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 150 ml metilén-kloriddal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot Al₂O₃-on (semleges, III) hexán/etil-acetát oldószer-eleggyel kromatografáljuk. A főfrakció diizopropilból végzett átkristályosítása után 19,1 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-D-homo-5(10), 9(11), 16-ösztatrién-17 α -ont kapunk, melynek olvadáspontja 154–156 °C.

b) 19,1 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-D-homo-5(10), 9(11), 16-ösztatrién-17 α -on 75 ml metilén-kloriddal, 0,6 ml hexaklor-acetonnal és 0,1 ml piridinnel készült oldatához jeges-vizes hűtés mellett 7,6 ml 30%-os H₂O₂-t adunk. A reakció-elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 100 ml metilén-kloriddal hígítjuk, 5%-os Na₂S₂O₃-oldattal mossuk, és bepároljuk. Az így nyert, 5 α , 10 α -epoxidból és 5 β , 10 β -epoxidból álló elegyet Al₂O₃-on, hexán/etil-acetát oldószer-eleggyel végzett kromatografálással választjuk szét. Etil-acetát/diizopropil-éter oldószer-elegyből végzett átkristályosítás után 9,7 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-D-homo-9(11), 16-ösztadién-17 α -ont kapunk, melynek olvadáspontja 188–191 °C.

c) 9,24 g 3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propin 183 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatához 0 °C-on védőgáz alatt 53 ml n-butil-litium/n-hexán oldatot (1,6 móll/l) adunk, majd az elegyet 15 percig keverjük. Ezután 9,1 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-D-homo-9(11), 16-ösztadién-17 α -on 183 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakció-elegyet 3 órán át 0 °C-on keverjük. Feldolgozás céljából a reakció-elegyet jeges vízzel elbontjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, aktívzenet adunk hozzájuk, Celitén leszivatjuk és bepároljuk. Így módon 17,4 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-17 β -hidroxi-17 α -(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil)-D-homo-9(11), 16-ösztadiént kapunk sárgásszínű olaj alakjában, melyet további tisztítás nélkül használnak fel a következő lépésben.

d) 2,27 g magnézium és 0,05 ml metil-jodid 42 ml abszolút tetrahidrofuranál készült szuszpenziójához hozzácsepegtetjük 24,8 g 4-bróm-N,N-dimetil-anilin 124 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát, úgy, hogy a reakció beindulása után a hőmérséklet 45 °C fölé ne emelkedjék. A magnézium teljes feloldódására a reakció-elegyet még 1 órán át keverjük, ezután 0 °C-ra hűtjük, 480 mg réz(II)-kloridot adunk hozzá, és még 15 percig keverjük. Ezt követően hozzácsepegtetjük a c) alattiak szerint kapott nyers-

termék 17,4 g-jának 83 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát, és a reakcióelegyet további 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, etil-acetátot adunk hozzá, Celit-en szűrjük, és a szűrletet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot Al_2O_3 -on (semleges, III) hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. Így módon 10,8 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -(4-dimetilamino-fenil)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-D-homo-9(10), 16-ösztadién-5 α , 17 β -diolt kapunk világossárgaszínű olaj alakjában.

e) A d) alattiak szerint előállított termék 10,8 g-ját 182 ml tetrahidrofuranban és 5,3 ml piridinben 1,1 g palládium/ BaSO_4 (10%) hozzáadása mellett normál körülmények között hidrogénezzük. 410 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, a hidrogénezett elegyet Celit-en leszivatjuk és bepároljuk. Az így nyert nyertterméket ezt követően 55 ml 70%-os ecetsavban vesszük fel, és 1 órán át 60 °C-on védőgáz alatt keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet lehűlés után jeges vízbe öntjük, koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldattal pH-ját 10–11-re állítjuk be, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen, hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel végzett kromatografálással 5,1 g 11 β -(4-dimetilamino-fenil)-17 β -hidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-D-homo-4,9, 16-ösztadién-3-ont kapunk citromsárgaszínű szilárd hab alakjában.
UV (CH_3OH): $\lambda(\epsilon)$ = 205 nm (36800), 259 nm (17400, 304 nm (21500).

20. példa

17 β -Hidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-metoxi-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-on

a) 970 mg magnézium és 0,01 ml metil-jodid 10 ml abszolút tetrahidrofuranál készült szuszpenziójához argongáz alatt 7,46 g (5 ml) p-bróm-anizol 5 ml abszolút tetrahidrofuranál készített oldatát csepegtetjük úgy, hogy a reakció beindulása után a hőmérsékletet nem hagyjuk 45 °C fölé emelkedni. A magnézium teljes feloldódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és 400 mg réz(II)-kloridot adunk hozzá. További 15 percig 0 °C-on keverjük, majd hozzácsepegtetjük 3,9 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17 β -ol 20 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 40 g jég/10 ml koncentrált vizes ammónium-klorid oldat elegyében öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot Al_2O_3 -on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 4,1 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint nyert termék 4,1 g-ját 50 ml etanolban és 4 ml piridinben 400 mg palládium/ BaSO_4 (10%) jelenlétében normál körülmények

között hidrogénezzük. 150 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, az elegyből a katalizátort kiszűrjük, és a maradékot Al_2O_3 -on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. 3,6 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,2-dioxi)-11 β -(4-metoxi-fenil)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 7,05; 6,75 ppm (dd, 4H, arom. CH, J = 8 Hz), 90 MHz 5,8–5,5 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J_{cisz} = 12 Hz), 3,75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

c) A b) alattiak szerint nyert termék 3,5 g-ját 50 ml 70%-os ecetsavban 2 órán át 50 °C-on, védőgáz alatt keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet 50 g jég/50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldatba keverjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen, n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel végzett kromatografálása útján 2,2 g 17 β -hidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-metoxi-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-ont kapunk halványsárga színű, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 7,03; 6,75 ppm (dd, 4H, arom. CH, J = 8 Hz) 5,8–5,6 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J_{cisz} = 12,5 Hz), 3,77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), $[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3)$ = +178°.

21. példa

17 β -Hidroxil-17 α -(3-hidroxil-prop-1(Z)-enil)-11 β -(4-metilmerkaptó-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-on

a) 486 mg magnézium és 0,01 ml metil-jodid 10 ml abszolút tetrahidrofuranál készült szuszpenziójához argongáz alatt 4,06 g, 10 ml abszolút tetrahidrofuranban oldott 4-bróm-tio-anizolt csepegtetünk úgy, hogy a hőmérséklet a reakció beindulása után a 45 °C-ot ne lépje túl. A magnézium teljes feloldódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és 100 mg réz(II)-kloridot adunk hozzá. 15 perc utókeverés után hozzácsepegtetjük 3,68 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-5 α , 10 α -epoxi-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(11)-ösztren-17 β -ol 20 ml abszolút tetrahidrofuranál készült oldatát, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 40 g jég/40 ml koncentrált vizes ammónium-klorid-oldat elegyében öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a maradékot Al_2O_3 -on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. Így 3,41 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -(4-metilmerkaptó-fenil)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

b) Az a) alattiak szerint előállított termék 3,41 g-ját 50 ml etanolban és 4 ml piridinben 350 mg palládium/ BaSO_4 (10%) jelenlétében normál körülmények között hidrogénezzük. 125 ml hidrogén felvétele után a hidrogénezést abbahagyjuk, a katalizátort leszűrjük, és a maradékot Al_2O_3 -on (III, semleges) n-hexán/etil-acetát oldószerrelleggyel kromatografáljuk. Így módon 3,04 g 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11 β -(4-metilmerkaptó-fenil)-17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztren-5 α , 17 β -diolt kapunk színtelen, szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl_3) δ = 7,05 ppm (s, 4H, arom. CH), 5,75–5,5 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J_{cisz} = 12 Hz) 2,36 (s,

3H, -SCH₃).

c) A b) alattiak szerint nyert termék 2,9 g-ját 40 ml 70%-os ecetsavban 2 órán át 50 °C-on védőgáz alatt keverjük. Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 40 g jég/40 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldat elegyébe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovásvágélen n-hexán/etil-acetát oldószereleggyel kromatografáljuk. 1,58 g 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilmerkaptó-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-ont nyerünk halványsárga-színű szilárd hab alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,03 ppm (s, 4H, arom. CH), 5,8–5,5 (m, 2H, -CH=CH-, J_{cisz} = 12 Hz), 2,35 (s, 3H, -SCH₃).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 11β-aril-ösztradién-származékok – ahol

R^I jelentése hidrogénatom; olyan (IV) általános képletű csoport, melyben R^I és R^{II} jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoport, vagy R^I és R^{II} együttes jelentése a nitrogén atommal együtt valamely 5- vagy 6- tagú telített gyűrű, mimellett a gyűrűben a nitrogén-atomon kívül egy további oxigénatom is lehet, vagy R^I és R^{II} együttes jelentése a nitrogénatom közbezárással metilcsoporttal diszubsztituált pirrolgyűrű

–OR^{III} általános képletű csoport, ahol R^{III} jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport, –SR^{IV} általános képletű csoport, ahol R^{IV} jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport, –SiR^V általános képletű csoport, ahol R^V jelentése metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkanoil csoport és

B jelentése (VI), (IX), (XIV) képletű vagy (VII) vagy (VIII) általános képletű csoport, mimellett R⁴ jelentése α- vagy β-helyzetű 1–4 szénatomos alkilcsoport és R⁵ jelentése valamely E- vagy Z-konfigurációjú alkilidén-csoport, és a C₂₀/C₂₁ kettőskötés Z- vagy E-konfigurációjú előállítására,

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületben – ahol

R¹, R² és B jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatosan megadott,

Z jelentése etilén- vagy 2,2-dimetil-trimetilén-csoport,

R jelentése hidrogénatom vagy valamely savas közegben vagy hidrogenolitikusan könnyen lehasítható szerves csoport –

valamely dezaktivált nemesfém-katalizátor – előnyösen palládium – jelenlétében az acetilénes hármaskötést Z-konfigurációjú C₂₀/C₂₁-kettőskötéssé hidrogénezzük vagy az acetilénes hármaskötést – előnyösen lítium-alumínium-hidriddel – E-konfigurációjú C₂₀/C₂₁-kettőskötéssé redukáljuk, majd – adott esetben a fenilcsoporton levő (IV) általános képletű csoportot N-acilezzük vagy N-dimetilezzük –, míg

savval – előnyösen ecetsavval –, valamely erős sav piridíniumsó-jával vagy savas ioncserélővel végzett kezeléssel lehasítjuk a 3-helyzetű ketál-védőcsoportot, eltávolítjuk az adott esetben jelenlevő, savval lehasítható R védőcsoportot, és a 4,9(10)-dién-3-on-rendszer kialakítása mellett vizet hasítunk le, majd kívánt esetben a 22-helyzetű szabad hidroxicsoporthoz acilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy dezaktivált nemesfém katalizátorként bárium-szulfátra felvitt palládiumot használunk, valamely tercier amin jelenlétében.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy dezaktivált nemesfém katalizátorként kalcium-karbonátra felvitt palládiumot használunk, Pb(O-CO-CH₃)₂ jelenlétében.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(E)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilamino-fenil)-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt vagy 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

7. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-amino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 11β-(4-amino-fenil)-3,3-(2,2)-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

8. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16β-metil-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-16β-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

9. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-16α-metil-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-16α-metil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztrén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

10. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-4,9(10)-ösztradién-3-on előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként

3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

11. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-[4-(pittolidin-1-il)-fenil]-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(pirtolidin-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

12. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

13. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-16(E)-etilidén-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 11β-(4-dimetilamino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-16(E)-etilidén-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-propinil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

14. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17α-(3-acetoxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on alkalmazunk.

15. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-trimetilszili-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-11β-(4-trimetilszili-fenil)-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

16. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-fenil-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-fenil-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

17. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-[4-(N-formil-N-metil-amino)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

18. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-[4-(N-acetil-N-metil-amino)-fenil]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

19. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-formilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 11β-(4-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

20. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-acetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 11β-(4-amino-fenil)-3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1(Z)-enil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

21. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-D-homo-4,9, 16-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-dimetilamino-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-D-homo-9(10)-16-ösztadién-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

22. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metoxi-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metoxi-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

23. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-11β-(4-metilmerkaptó-fenil)-4,9(10)-ösztadién-3-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 3,3-(2,2-dimetil-propán-1,3-dioxi)-11β-(4-metilmerkaptó-fenil)-17α-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-9(10)-ösztérén-5α, 17β-diolt alkalmazunk.

24. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1–23. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³ és B jelentése

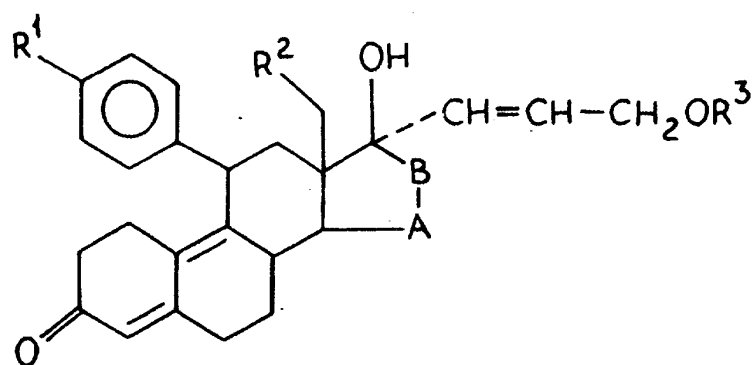
az 1. igény pontban megadottakkal megegyező –, a gyógyszergyártásban szokásos hordozó –, és segésszerekkel tablettákká, kapszulákká, injekciós oldatokká, vagy egyéb gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

11 db ábra

Országos Találmányi Hivatal
F.k. Himer Zoltán

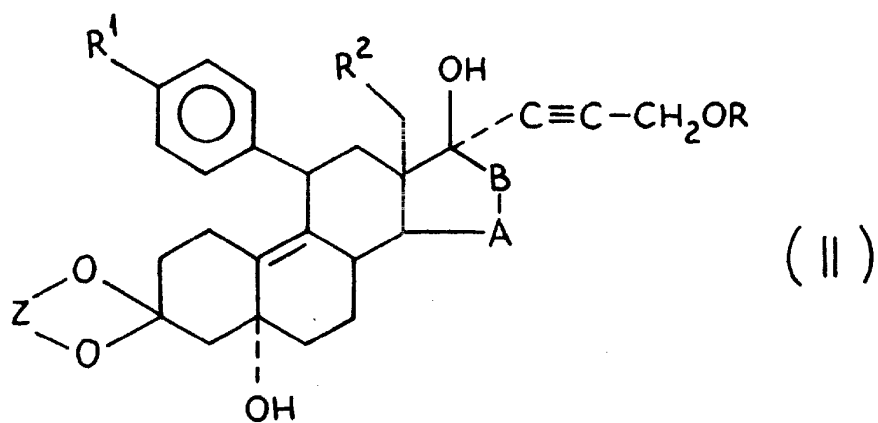
Kódex

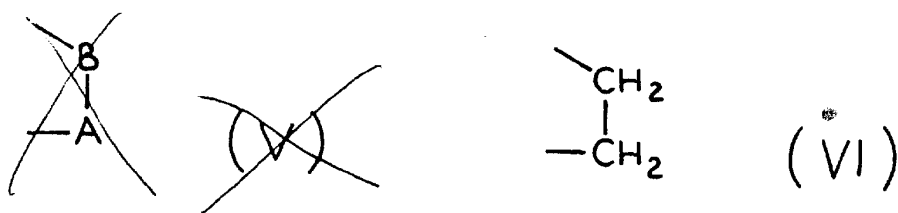
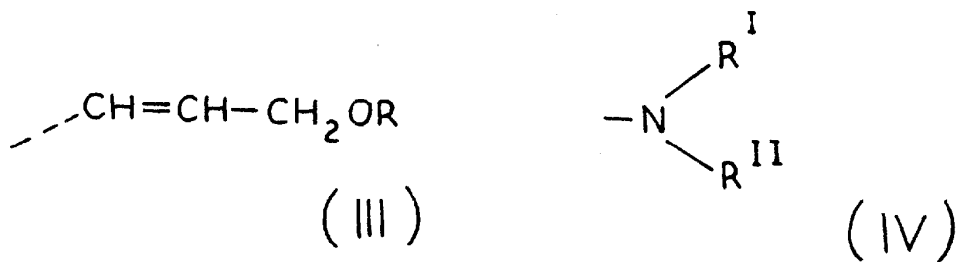
191.739
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 J 1/00
C 07 J 41/00, C 07 J 43/00
C 07 J 31/00, C 07 J 63/00
A 61 K 31/565, A 61 K 31/58



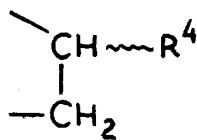
(1)

191.739
 Nemzetközi osztályjelzet: C 07 J 1/00
 C 07 J 41/00, C 07 J 43/00
 C 07 J 31/00, C 07 J 63/00
 A 61 K 31/565, A 61 K 31/58

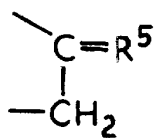




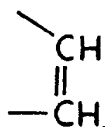
191.739
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 J 1/00
C 07 J 41/00, C 07 J 43/00
C 07 J 31/00, C 07 J 63/00
A 61 K 31/565, A 61 K 31/58



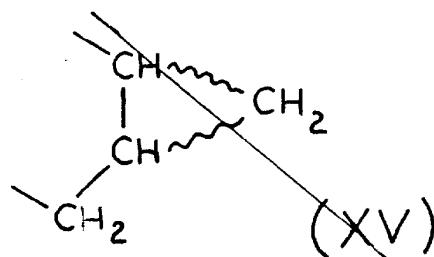
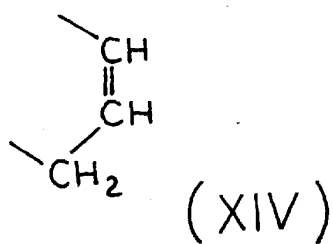
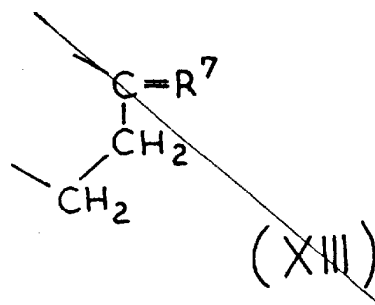
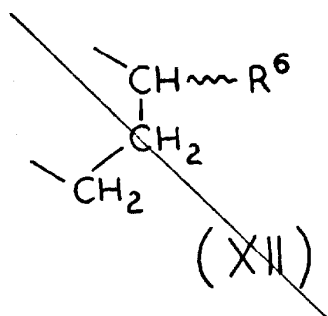
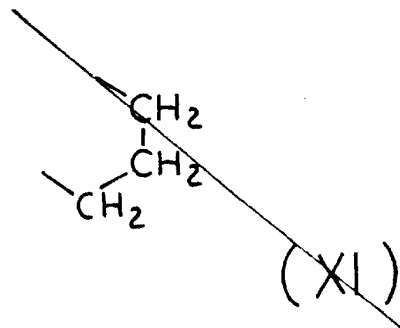
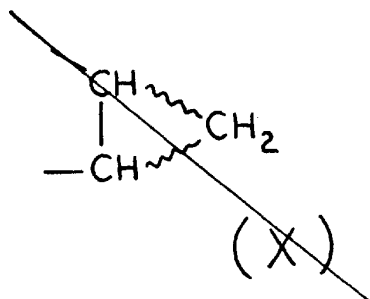
(VII)



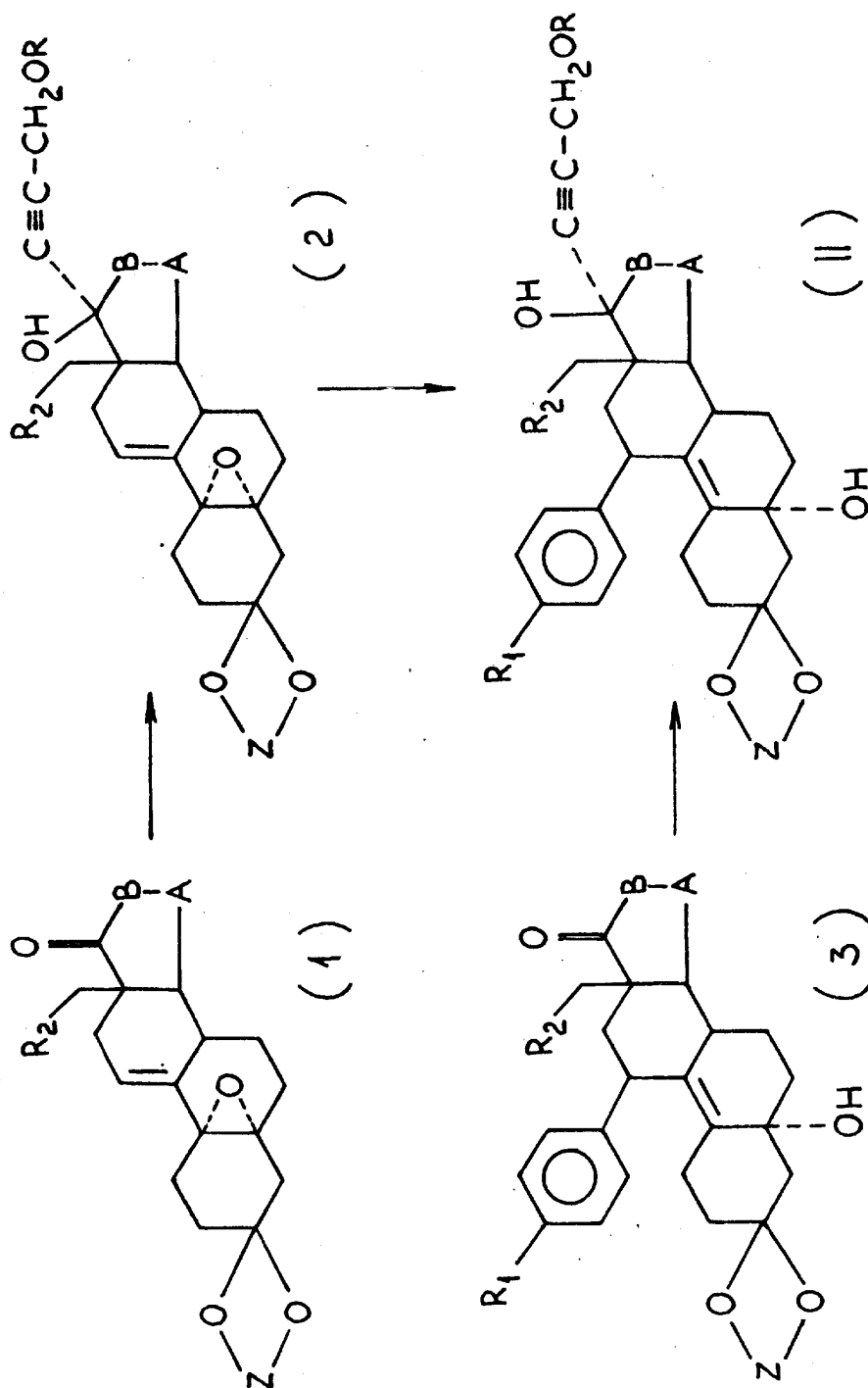
(VIII)



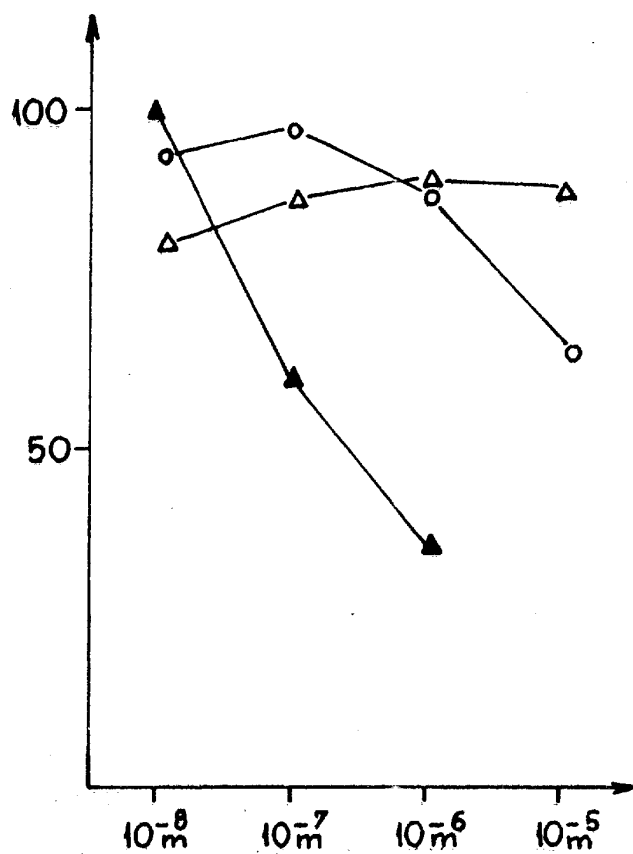
(IX)



1. reakciósema

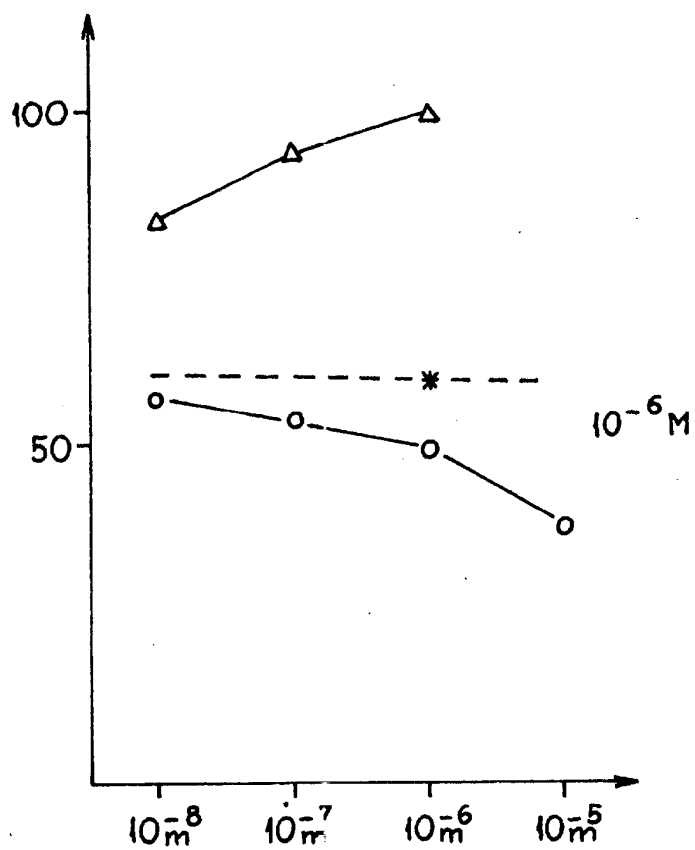


191.739
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 J 1/00
C 07 J 41/00, C 07 J 43/00
C 07 J 31/00, C 07 J 63/00
A 61 K 31/565, A 61 K 31/58



1. ábra

191.739
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 J 1/00
C 07 J 41/00, C 07 J 43/00
C 07 J 31/00, C 07 J 63/00
A 61 K 31/565, A 61 K 31/58



2. ábra