

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176558

Bejelentés napja: 1977. II. 17.

(LE—801)

Elsőbbsége: Nagy-Britannia:
1976. II. 19. (6512/76)

Közzététel napja: 1980. VIII. 28.

Megjelent: 1981. IX. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 J 41/00



Feltalálók:

Fex Hans Jacob vegyészmérnök, Helsingborg,
Hansen Bertil Valdemar vegyész, Helsingborg,
Holmberg Krister Axel vegyész, Ängelholm,
Högberg Knut Bertil vegyészprofesszor, Helsingborg,
Könyves Imre vegyészmérnök, Helsingborg,
Svédország

Szabadalmas:

Aktiebolaget Leo, Helsingborg,
Svédország

Eljárás szteroidok új, N-tartalmú enolésztereinek előállítására

1

A találmány tárgya eljárás szteroidok új, daganatok ellen hatásos enolésztereinek, továbbá e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására.

Ismeretes, hogy bizonyos bisz(2-klóretil)-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó karbonsavak daganatok ellen hatásos szerek.

Ha ezeket a savakat könnyen észterezhető hidroxilcsoportokat tartalmazó szteroidokkal reagáltatják, akkor olyan karbonsavésztereket kapnak, amelyek a sav hatásaként kifejtett daganatellenes tulajdonságon kívül a szteroidrésztől származó értékes hormonális hatásokkal is rendelkezhetnek. Ilyen észterek az irodalomból ismertek [J. Med. Chem. 11, 1106 (1968); 12, 810 (1969); 15, 1158 (1972); és a 3 732 260 számú amerikai szabadalmi leírás].

A fenti észterek alkoholszétét eddig azokra a szteroidokra korlátozták, amelyekben a hidroxilcsoportok telített vagy aromás szénatomokhoz kapcsolódnak.

Egy harmadik és a fentiekől igen eltérő típusú szteroidészterek az enolészterek. Ismeretes, hogy ezek az észterek a szteroidok karbonilcsoportjainak enolizációjával állíthatók elő, de — legjobb tudomásunk szerint — nem állítottak elő olyan enolésztereket, amelyek savrészükben alkilezett csoportot, így a bisz(2-klóretil)-amino-csoportot tartalmaznák, és ilyen észtereket terápiás célokra nem javasoltak.

A találmány szerint ilyen enolésztereket állítottunk elő, és azt találtuk, hogy az új vegyületek állati daganatok ellen igen hatásosak. Azt találtuk továbbá, hogy az új

2

észterek igen kis toxicitással és ennek eredményeképpen igen előnyös terápiás indexszel rendelkeznek.

A szteroid jellegétől függően az új vegyületek magától a szteroidtól származó farmakológiai hatást is mutatnak, így például androgén, anabolikus, gesztagén vagy kortikoid hatással rendelkeznek. Ha a szteroidokat rákos megbetegedésekkel kapcsolatos kezelésre használjuk, akkor a molekula szteroidrészét a kezelendő daganat fajtájának megfelelően választhatjuk meg.

A találmány szerint előállított új vegyületek ezért igen értékesek, főképpen azon szervek daganatainak kezelésére, amelyek célpontjai a szteroidhormonoknak.

A találmány szerint előállított új szteroid-enolészterek a Cancer Chemotherapy National Service Center eljárása szerint vizsgálva [Cancer Chemotherapy Reports, 1959. január és 1962. december] hatásosak daganatok növekedésének a gátlására, például Ehrlich ascites, Melanoma Harding—Passey, Hepatoma AH 130, Lymphoid leukaemia (L 1210) és Walker carcinoma 253 esetében.

A találmány szerint előállított vegyületek alkalmazhatók olyan rendellenességek kezelésére, amelyek daganatellenes és immunszuppresszív szerekkel történő kezelésre reagálnak. A vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban, vagy szilárd vagy folyékony hordozókkal vagy hígítókkal kombinálva. A gyógyszerkészítmények a vegyületek különböző mennyiségeit tartalmazhatják, például tabletták, pirulák, kapszulák, lábdacsok, porok,

kenőcsök, kúpok, vizes és nemvizes szuszpenziók vagy nemvizes oldatok alakjában.

A találmány szerint olyan I általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R az (a) általános képletű csoport, ebben a csoportban:

R^1 2—4 szénatomos, β - vagy γ -helyzetben halogénnel szubsztituált 2—4 szénatomos alkilcsoport, a halogénatom klór- vagy brómatom,

R^2 hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, vagy halogénatom,

A: telített vagy egy kettős kötést tartalmazó, legfeljebb négy szénatomos el nem ágazó szénhidrogénlánc, emellett az A szénhidrogénláncban legfeljebb két hidrogénatomot rövidszénláncú alkilcsoport he-

O

||

lyettesíthet, és a —C— csoporttal szomszédos szénatomhoz kapcsolódó legfeljebb egy hidrogénatomot rövidszénláncú alkanoilaminocsoport helyettesíthet, X jelentése —O— vagy —S— csoport,

k és m értéke egymástól függetlenül zérus vagy 1, k értéke mindig 1, ha $m=1$,

St egy olyan szteroid győke, amely — a szubsztituenseket is beleértve — legfeljebb 40 szénatomos ciklopentano-fenantrén-szén-szén-vázzal rendelkezik, ahol a szén-szén-váz legfeljebb 3 kettős kötést tartalmazó telítetlen gonángyűrűből áll, a szteroidgyök a 3-helyzetű szénatomjával kapcsolódik az R-csoporthoz, és ez a szénatom, amellyel a szteroid gyök az R-csoporthoz kapcsolódik, mindig a gonángyűrű egy olefines kötésének a végén van, ezt a helyzetet a szteroid-nomenklátúra szerint nevezzük el.

Így a találmány szerint előállított vegyületekben R mindig a szteroid A gyűrűjének 3-helyzetéhez kapcsolódik, és a szteroid A gyűrűjének 2- vagy 3-helyzetében kettős kötés van.

St tehát egy olyan szteroid győke, amelyben a hidroxilcsoportok — ha jelen vannak a szteroidmolekulában — szabad alakban vagy karbonsavakkal, mono- (rövidszénláncú)alkil- vagy monofenil-foszforsavakkal vagy szervesen több-bázisú savakkal észterezve, vagy alifás vagy cikloalifás alkoholokkal észterezve vannak. Ha a szteroid több-bázisú savval van észterezve, ami egy vagy több savcsoportot tartalmazó észtert eredményez, akkor ezek az észterek szabad savak vagy sóik alakjában lehetnek jelen. Az észterező vagy észterezőcsoportok előnyösen legfeljebb 15 szénatomot tartalmaznak.

Ha a fenti St szteroidgyök 16- és 17-helyzeteiben hidroxilcsoportok vannak, akkor ezek a hidroxilcsoportok 16,17-acetonid alakjában lehetnek jelen.

A leírásban a „rövidszénláncú” kifejezés 1—4 szénatomos csoportot jelent.

A leírás nomenklatúrája megfelel az I. U. P. A. C. 1957-es szteroid-nomenklátúra szabályainak (Rules for Nomenclature of Steroids). A leírásban — ha más megjelölés nincs — az I általános képlet és A, X, R, R^1 , R^2 , St, k és m jelentése a fenti.

Ha R^1 halogénatom, akkor ez előnyösen β -helyzetben van, és ha alkilcsoport, akkor etil-, n-propil- vagy n-butil-csoport. Kiváltképpen előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 —CH₂—CH₂—Cl csoport.

Az —NR₂¹ csoport előnyösen m- vagy p-helyzetű, főképpen ha k és m értéke zérus, és p-helyzetű, ha $k=1$.

R^2 előnyösen hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

Ha az —NR₂¹ csoport m-helyzetű, akkor R^2 előnyösen p-helyzetben van, és jelentése más mint hidrogénatom, főképpen ha k és m értéke zérus.

Ha A rövidszénláncú alkanoilaminocsoporttal szubsztituálva van, akkor m előnyösen zérus, és A két szénatomos telített lánc.

Előnyös, ha m értéke zérus.

X — ha jelen van — előnyösen oxigénatom.

A fenti St szteroidgyökök előnyösen az alábbi szén-szén-vázzal rendelkeznek: 5-öszt-2-én, 5 α -öszt-3-én, öszt-3,5-dién, öszt-3,5(10)-dién, 5 α -androszt-2-én, 5 α -androszt-3-én, androszt-3,5-dién, 5 α -pregn-2-én, 5 α -pregn-3-én, pregna-3,5-dién, pregna-1,3,5-trién, pregna-2,4,6-trién, pregna-3,5,7-trién, 19-norpregna-3,5,9-trién, 17 α -pregna-3,5-dién és 17 α -pregna-3,5-dién-20-in.

A fenti szén-szén-vázak közül kiváltképpen előnyösek a következők: öszt-3,5-dién, öszt-3,5(10)-dién, 5 α -androszt-2-én, 5 α -androszt-3-én, androszt-3,5-dién, pregna-3,5-dién és pregna-1,3,5-trién.

A legkedvezőbb szén-szén-vázak az öszt-3,5-dién, 5 α -androszt-2-én, androszt-3,5-dién, pregna-3,5-dién és pregna-1,3,5-trién.

Az ilyen típusú szteroidgyökök előnyösen a következő szteroidokból vezethetők le:

3,17-dihidrox-5 α -öszt-2-én,
3-hidrox-5 α -öszt-2-én-17-on,
3,17-dihidrox-5 α -öszt-3-én,
3-hidrox-5 α -öszt-3-én-17-on,
3,17 β -dihidrox-öszt-3,5-dién,
3-hidrox-öszt-3,5-dién-17-on,
3,17 β -dihidrox-öszt-3,5(10)-dién,
3-hidrox-öszt-3,5(10)-dién-17-on,
3,17-dihidrox-5 α -androszt-2-én,
3-hidrox-5 α -androszt-2-én-17-on,
3,17-dihidrox-5 α -androszt-3-én,
3-hidrox-5 α -androszt-3-én-17-on,
3,17 β -dihidrox-androszt-3,5-dién,
3,11 β ,17 β -trihidrox-androszt-3,5-dién,
3-hidrox-androszt-3,5-dién-17-on,
3-hidrox-5 α -pregn-2-én-20-on,
3,17-dihidrox-5 α -pregn-2-én-20-on,
3-hidrox-5 α -pregn-3-én-20-on,
3,17-dihidrox-5 α -pregn-3-én-20-on,
3,17-dihidrox-17 α -pregna-3,5-dién,
3-hidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,17-dihidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,21-dihidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,11 β ,21-trihidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,11 β ,17,21-tetrahidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidrox-pregna-3,5-dién-20-on,
3,21-dihidrox-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
3,17,21-trihidrox-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
3,17-dihidrox-17 α -pregna-3,5-dién-20-in,
3,11 β ,17,21-tetrahidrox-pregna-1,3,5-trién-20-on,
3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidrox-pregna-1,3,5-trién-20-on,
3,17,21-trihidrox-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion,
3,17-dihidrox-pregna-2,4,6-trién-20-on,
3,17-dihidrox-pregna-3,5,7-trién-20-on és
3-hidrox-19-norpregna-3,5,9-trién-20-on.

A fentemlíttettek közül kiváltképpen előnyösek a következőkből levezetett gyökök: a

3,17 β -dihidrox-öszt-3,5-dién-ből,
3,17 β -dihidrox-öszt-3,5(10)-dién-ből,

3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3,11 β ,17 β -trihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból,
 3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból és
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion-ból le-
 vezetettek.

A legelőnyösebbek a következők: a

3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból és
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból
 levezetett gyökök.

Az St szteroidgyök a 3-helyzetű szénatomjával kapcsolódik az R csoportozhoz.

A szteroid szén-szén-vázában jelenlevő további szubsztitúció legfeljebb trisubsztitúció, ahol a szteroid szén-szén vázának 1-, 2-, 4-, 6-, 7-, 9-, 16-, 17-, 18- vagy 21-helyzeteiben legalább egy szubsztituens van, ami előnyösen metil-, etil-, metilén-, allil- vagy etinilcsoport, fluor- vagy klóratom.

Ha a szteroid szén-szén-váza további szubsztituenseket tartalmaz, akkor ezek előnyösen a következők:

a telítetlen öszttránvázak egy vagy két szubsztituenset tartalmaznak, ami 17 α -etil-, 17 α -allil-, 17 α -etinil- vagy 18-metil-csoport;

a telítetlen androsztánvázak egy vagy két szubsztituenset tartalmaznak, ez 2-metil-, 4-metil-, 6-metil-, 7 α -metil-, 9 α -fluor- vagy 17 α -metil-csoport;

a telítetlen pregnán- és norpregnán-vázak egy vagy több, de legfeljebb három szubsztituenset tartalmaznak, ami 1,2-metilén-, 6-fluor-, 6-klór-, 6-metil-, 9 α -fluor-, 16-metil-, 16-metilén-, 17-metil- vagy 21-metil-csoport.

Amikor az élő állati test olyan rákos megbetegedésekben szenved, amelyekről ismeretes, hogy androgén hormonokkal történő kezelésre reagálnak, akkor előnyös St szteroidgyökök a következő szteroidokból vezethetők le; a

3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién-ből,
 17 α -etil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién-ből,
 3,17 α -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3-hidroxi-5 α -androszt-2-én-17-on-ból,
 3,17 β -dihidroxi-2-metil-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-4-metil-5 α -androszt-3-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-6 α -metil-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-6 β -metil-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-17 α -metil-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3-hidroxi-androszta-3,5-dién-17-on-ból,
 3,17 β -dihidroxi-4-metil-androszta-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-6-metil-androszta-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-androszta-3,5-dién-ből,
 9 α -fluor-3,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién-ből és a
 3,17-dihidroxi-17 α -pregna-3,5-dién-ből.

A kiindulási szteroidok közül kiváltképpen előnyösek a következők: a

3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én,
 5 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién,
 3,17 β -dihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién és a
 9 α -fluor-3,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién.

A legelőnyösebbek az alábbi szteroidok: a

10 3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én és
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién.

Amikor az élő állati test olyan rákos megbetegedésekben szenved, amelyekről ismeretes, hogy gesztagén hormonokkal történő kezelésre reagálnak, akkor az előnyös St szteroidgyökök a következő szteroidokból vezethetők le: a

17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién-ből,
 17 α -allil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién-ből,
 20 17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-18-metil-öszttra-3,5-dién-ből,
 17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5(10)-dién-ből,
 3,17-dihidroxi-17 α -pregna-3,5-dién-20-in-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 25 3,17-dihidroxi-6-metil-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-6-metil-pregna-2,4,6-trién-20-on-ból,
 6-klór-3,17-dihidroxi-pregna-2,4,6-trién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-16-metilén-pregna-2,4,6-trién-20-on-ból,
 6-klór-3,17-hidroxi-16-metilén-pregna-2,4,6-trién-20-on-ból,
 30 3,17-dihidroxi-6-metil-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból,
 6-klór-3,17-dihidroxi-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-16-metilén-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból,
 6-klór-3,17-dihidroxi-16-metilén-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból,
 35 3-hidroxi-17,21-dimetil-19-norpregna-3,5,9-trién-20-on-ból és a
 6-klór-3,17-dihidroxi-1 α ,2 α -metilén-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból.

A fenti szteroidok közül kiváltképpen előnyösek a következők: a

17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5-dién,
 17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-öszttra-3,5(10)-dién,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on és a
 45 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on.

Amikor az élő állati test olyan rákos vagy autoimmún megbetegedésekben szenved, amelyekről ismeretes, hogy kortikoid hormonokkal történő kezelésre reagálnak, akkor az előnyös St szteroidgyökök kiindulási szteroidjai: a

50 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on,
 3,11 β ,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on,
 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
 55 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on,
 6-fluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on,
 60 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-6-metil-pregna-1,3,5-trién-20-on,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-16-metilén-pregna-1,3,5-trién-20-on,
 65 -20-on,

6-fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 α -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 6-fluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 α -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 β -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 6,9 α -difluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 α -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 6,9 α -difluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on és
 a 6-fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16-metilén-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on.

A fentemlített szteroidok közül igen előnyösek a következők: a

3,21-dihidroxi-pregna-3,5-di ϵ n-20-on,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-di ϵ n-11,20-dion,
 3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-pregna-3,5-di ϵ n-20-on,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-11,20-dion,
 3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 α -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-16 β -metil-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on és
 9 α -fluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on.

A legelőnyösebb szteroidok az alábbiak: a

3,21-dihidroxi-pregna-3,5-di ϵ n-20-on,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-di ϵ n-11,20-dion,
 3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-pregna-3,5-di ϵ n-20-on,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-11,20-dion és a
 3,11 β ,17,21-tetrahydroxi-pregna-1,3,5-tri ϵ n-20-on.

Ha az St szteroidgyök nem-olefines szénatomjaihoz egy vagy több hidroxilcsoport kapcsolódik, ezek — amint ezt már említettük — nem enolos hidroxilcsoportok, és ilyenkor előnyös, ha ezek a hidroxilcsoportok észterezve vagy éterezve, főképpen észterezve vannak, elsősorban azok, amelyek a 16-, 17- vagy 21-helyzetek közül egy vagy több helyzetet foglalnak el.

Azok a savak, amelyek egy vagy több fenti hidroxilcsoporttal észterek képzésére használhatók, előnyösen a következők: legfeljebb 10 szénatomos alkán-monokarbonsavak, így ecetsav, propionsav, valeriansav, dimetil-propionsav, hexánsav, heptánsav, dekánsav és ciklohexán-karbonsav. Ezek közül igen előnyösek a rövid-szénláncú alkán-monokarbonsavak, így az ecetsav és propionsav, továbbá a legfeljebb 4 szénatomos alkán-dikarbonsavak, így a borostyánkősav, az aromás karbonsavak, így a benzoésav és a szervesetlen több-bázisú savak, például a foszforsav és kénsav.

Lipofil észterek előállítása céljából a következő savak használata igen előnyös: valeriansav, hexánsav, heptánsav és dekánsav.

Hidrofil észterek előállítása céljából, amelyek savas észtercsoportokat tartalmaznak, előnyösen alkalmazható a borostyánkősav és a foszforsav.

Az egy vagy több fentemlített hidroxilcsoporttal étereket képező alkohol közül előnyösek a következők: a legfeljebb hat szénatomot tartalmazó alifás és cikloalifás alkoholok, így metanol, etanol, ciklopentanol, ciklohexanol. Ezek közül is a legelőnyösebbek a metanol és ciklopentanol.

Ha az St gyök több-bázisú savval észterezett egy vagy több hidroxilcsoportot tartalmaz, akkor a megmaradó savcsoport vagy savcsoportok előnyösen megfelelő szervesetlen vagy szerves kationokkal képezett gyógyszerileg elfogadható sók alakjában vannak jelen. Ezek a kationok például a következő fémekből vagy aminokból származnak: fémek: kalcium, kálium, nátrium, aminok: monoetanolamin, dietanolamin, dimetilaminoetanol, N-metil-glükamin, triszhidroximetil-metilamin, morfolin stb.

Az I általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy II általános képletű savat, vagy reakcióképes származékát reagáltatjuk egy B szteroiddal, amely az St—OH vegyület oxo-formája. A továbbiakban B jelölése a fenti.

Az I általános képletű vegyületek szintézise során az alkalmazott kiindulási vegyületek mindegyik csoportjának összeférhetőnek kell lenni a szóban forgó eljárással, vagy — ha szükséges — ezeket egy vagy több reakciólépés alatt meg kell védeni, majd a kívánt csoporttá alakítani [McOmie, J. F. W.: *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenus Press, London 1973; Djerassi, C.: *Steroid Reactions*, Holden-Day, San Francisco, 1963, chapter 1]. A megvédendő csoportok a szteroid hidroxil- és karbonilcsoportjai.

A szteroid karbonilcsoportjainak megvédésére alkalmas csoportok a ketálok, így az 1,3-dioxolánok, a hemitioketálok, például az 1,3-oxatiolánok és a ditioketálok, például az 1,3-ditiolánok. Az 1,3-dioxolán-származékok előállíthatók karbonilvegyületeknek etilénlikollal, savas katalizátor jelenlétében történő kezelésével [Sulzbacher, M., Bergmann, E. D. and Pariser, E. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2827 (1948)] és a karbonilcsoportokat savakkal, így sósavval acetóban végzett kezeléssel újraképezhetjük [Rosenkranz, G. J., Pataki, J. and Djerassi, C.: *J. Org. Chem.* 17, 290 (1952)]. Az 1,3-oxatiolánok 2-merkaptó-etanol és karbonilvegyületek savval katalizált reakciójával állíthatók elő [Fieser, L. F.: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1945 (1954)], és ketonokká visszaalakíthatjuk ezeket savakkal végzett kezeléssel, a sav lehet például sósav dioxánban [Mazur, R. H. and Brown, E. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6670 (1955)]; Raney-nikkelis végezhetjük a visszaalakítást [Rosenkranz, G. J., Pataki J. and Djerassi, C.: *J. Org. Chem.* 17, 290 (1952)]. Az 1,3-ditiolánok karbonilvegyületeknek etánditiollal történő, savval katalizált reakciójával állíthatók elő [Fieser, L. F.: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1945 (1954)], és a karbonilcsoportok azután higany(II)-sókkal képezhetők újra [Corey, E. J. and Mitra, R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2938 (1962)].

Az eljárás szerint úgy járunk el, hogy egy B szteroidot egy II általános képletű savval, vagy ennek reaktív származékával egy vagy több lépésben, előnyösen katalizátor vagy anhidrid jelenlétében reagáltatunk.

A II általános képletű savak reaktív származékai az anhidridek, vegyes anhidridek és savhalogenidek, például savkloridok.

Megfelelő katalizátorok például az erős szerves vagy szervesetlen savak, így arilszulfonsavak vagy perklor-sav. Megfelelő anhidrid például a trifluorecetsavanhidrid.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk, a név szerint megemlített vegyületek azonban a kívánt célra különösen alkalmasak. Ezeket a vegyületeket aláhúzott számokkal jelel-

jük, s a biológiai példákban ezekre a számokra hivatkozunk. Az MMR spektrumok adatait deuterizált kloroformos oldatból, Perkin—Elmer R 12 berendezéssel (60 MHz) vettük fel.

1. példa

82,6 g 4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-bután-sav-anhidrid, 18,6 g 17-acetoxi-pregn-4-én-3,20-dion és 3,8 g 4-toluolszulfonsav keverékét nitrogénatmoszférában 3 órán át 100 C°-on melegítjük, és ezután 200 ml piridin és 60 g jég keverékébe öntjük. 3 óra múlva 1000 ml 5 mólos sósavat adunk hűtés közben az oldathoz, etilacetát és éter 1 : 1 arányú keverékének 3 × 500 ml-ével extraháljuk. A szerves fázist 0,5 mólos vizes káliumkarbonáttal és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Olajat kapunk, amit szilikagéloszlopon kromatografálunk, eluensként toluol és etilacetát 2 : 1 arányú keverékét használva. A 0,5 R_F-értékű eluált frakció adja a 17-acetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-ont (I), amelynek olvadáspontja éter és hexán keverékéből végzett átkristályosítás után 151—152 C°. (Kitermelés 14,6 g.

A termék szerkezetét az MMR és IR spektrum és a klór- és nitrogénanalízis igazolja.

MMR spektrum: δ-értékek ppm-ben: 0,67 (s, 3H, H—18), 1,02 (s, 3H, H—19), 1,04 és 1,11 (szingulettek, 3H mindegyik, 2—COCH₃), 3,68 (s, 8H, 2—CH₂CH₂Cl), 5,42 (széles s, 1H, H—6), 5,72 (széles s, 1H, H—4), 6,70 és 7,09 (dublettek, J=9 Hz, 2H mindegyik, aromás H).

Lényegileg a fentiekkel azonos módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagokból. A vegyületek szerkezetét a fentiek szerint igazoljuk.

- 2 3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-on,
- 3 17β-acetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-acetoxi}-androszta-3,5-dién,
- 4 17β-acetoxi-3-{3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenoxi}-propanoiloxi}-17α-metil-androszta-3,5-dién,
- 5 11β,17β-diacetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-tioacetoxi}-9α-fluor-17α-metil-androszta-3,5-dién,
- 6 17β-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klórpropil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-7α,17α-dimetil-androszta-3,5-dién,
- 7 17β-acetoxi-17α-allil-3-{5-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-pentanoiloxi}-ösztra-3,5-dién,
- 8 17β-acetoxi-3-{3-{2-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-propenoiloxi}-17α-etinil-18-metil-ösztra-3,5-dién,
- 9 21-acetoxi-3-{2-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-2-metil-propanoiloxi}-6-fluor-11β-hidroxi-16α,17-izopropilidéndioxo-pregna-3,5-dién-20-on,
- 10 3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-17β-propanoiloxi-ösztra-3,5-dién,
- 11 17β-acetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-androszta-3,5-dién,
- 12 17β-acetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-androszt-2-én,

- 13 3-{(2S)-2-acetamido-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-propanoiloxi}-17β-propanoiloxi-androszta-3,5-dién,
- 14 17-acetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-acetoxi}-pregna-3,5-dién-20-on,
- 15 17,21-diacetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
- 16 17,21-diacetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-on és
- 17 21-acetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-on.

2. példa

26,2 g 3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoesav és 21,0 g trifluoecetsavanhidrid keverékéhez 16,6 g 17β-acetoxi-5α-androsztán-3-ont adunk. A keveréket 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd toluolt adunk hozzá, és az oldatot vízzel, vizes nátriumhidrogénkarbonáttal és ismét vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Olajat kapunk, amit szilikagéloszlopon kromatografálunk, eluensként toluol és etilacetát 2 : 1 arányú keverékét használva. A 0,5 R_F-értékű eluált frakció adja a 17β-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-androszt-2-ént (I). Kitermelés: 6,2 g.

A termék szerkezetét az MMR és IR spektrum és a klór- és nitrogénanalízis igazolja.

MMR spektrum: δ-értékek ppm-ben: 0,79 és 0,81 (szingulettek, 3H mindegyik, H—18 és H—19), 2,02 (s, 3H, —COCH₃), 3,42 (s, 8H, 2—CH₂CH₂Cl), 4,63 (széles t, 1H, H—17), 5,18 (széles s, 1H, H—2), 7,27 és 7,78 (dublettek, J=8, 1H mindegyik, aromás H), 7,87 (s, 1H, aromás H).

Lényegileg a fentiekkel azonos módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagokból. A vegyületek szerkezetét a fentiek szerint igazoljuk.

- 2 17β-acetoxi-3-{4-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-17α-etinil-ösztra-3,5-dién,
- 3 3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-17β-metoxi-ösztra-3,5-dién,
- 4 17β-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-benzoiloxi}-17α-etil-ösztra-3,5-dién,
- 5 3-{5-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-pentanoiloxi}-2-metil-17β-propanoiloxi-androszt-2-én,
- 6 3-{3-[N,N-bisz(2-brómetil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-17β-hexanoiloxi-4-metil-androszt-3-én,
- 7 17β-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-17α-etinil-ösztra-3,5(10)-dién,
- 8 3-ész-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-21-ciklopentiloxi-pregna-3,5-dién-20-on,
- 9 3-{3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenoxi}-propanoiloxi}-17,21-dipropanoiloxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion,
- 10 11β,17,21-triacetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-acetoxi}-pregna-3,5-dién-20-on,
- 11 17-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-on és
- 12 17-acetoxi-3-{4-klór-3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-benzoiloxi}-pregna-3,5-dién-20-on.

3. példa

19,1 g 17-acetoxi-16-metilén-pregna-4,6-dién-3,20-dion, 24,4 g 3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoilklorid és 80 ml piridin keverékét 4 órán át 50 °C-on melegítjük. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük, jég és víz keverékébe öntjük, és az oldatot toluol és etilacetát 1:1 arányú keverékével (3×100 ml) extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 2 mólos sósavval, vízzel, vizes nátriumhidrogénkarbonáttal, majd ismét vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit szilikagéloszlopon kromatografálunk, eluensként toluol és etilacetát 2:1 arányú keverékét használva. A 0,5 R_F-értékű eluált frakció adja a 17-acetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-16-metilén-pregna-3,5,7-trién-20-ont (1). Kitermelés 2,7 g.

A termék szerkezetét az MMR és IR spektrum és a klór- és nitrogénanalízis igazolja.

MMR spektrum: δ -értékek ppm-ben: 0,76 (s, 3H, H—18), 1,12 (s, 3H, H—19), 2,05 és 2,15 (szingulettok, 3H mindegyik, 2—COCH₃), 3,43 (s, 8H, 2—CH₂CH₂Cl), 5,35—6,30 (széles jelek, 5H, H—4+H—6+H—7+CH₂—16), 7,27 és 7,77 (dublettek, J=8, 1H mindegyik, aromás H), 7,85 (s, 1H, aromás H).

Lényegileg a fentiekkel azonos módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagokból. A vegyületek szerkezetét a fentiek szerint igazoljuk.

- 2 17-benzoiloxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-acetoxi}-6-metil-pregna-3,5,7-trién-20-on,
- 3 17-acetoxi-6-klór-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-1 α ,2 α -metilén-pregna-3,5,7-trién-20-on,
- 4 11 β ,17,21-triacetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-klórpropil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-9 α -fluor-16 β -metil-pregna-1,3,5-trién-20-on,
- 5 17,21-diacetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil-tioacetoxi}-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion,
- 6 11 β ,17,21-triacetoxi-3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-pregna-1,3,5-trién-20-on,
- 7 11 β ,17,21-triacetoxi-3-{3-[N,N-bisz(2-brómetil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-9 α -fluor-16 α -metil-pregna-1,3,5-trién-20-on,
- 8 11 β ,21-diacetoxi-3-{3-{2-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-propenoiloxi}-9 α -fluor-16 α ,17-izopropilidéndioxipregna-1,3,5-trién-20-on,
- 9 3-{4-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-fenil}-butanoiloxi}-androszta-3,5-dién-17 β -foszfát és
- 10 3-{3-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-4-metil-benzoiloxi}-androszta-3,5-dién-17 β -foszfát.

4. példa

Ezzel a példával az I általános képletű vegyületek gátló hatását szemléltetjük daganatok növekedésére.

A példában LD₅₀ az állatoknál 50%-os halálozást előidéző dózis és ED₅₀ a daganat nagyságát 50%-ban csökkentő dózis.

Az alábbi adatokból nyilvánvaló, hogy a vegyületek igen kis toxicitásúak, és terápiás indexük (T. I.), vagyis az LD₅₀/ED₅₀ hányados igen nagy.

A kísérleteket a CCNSC által kiadott szabványok szerint végeztük [Cancer Chemotherapy Reports, 1959. január és 1962. december].

A kapott kísérleti eredmények egy részét az 1. és 2. táblázat szemlélteti. A vegyületeket az a : b számkóddal nevezzük meg, ahol a jelenti a példát, amelyben az illető vegyület előállítását leírjuk, és b a példa szerint előállított vegyület sorszáma. Így az 1 : 2 vegyület az 1. példa szerint előállított 2. vegyületet jelenti. A vegyületek szisztematikus neveit a példákban közöljük.

Az alábbi kísérletek azt mutatják, hogy a táblamány szerint előállított új vegyületek használhatók daganatok növekedésének megállítására, sőt némely esetben a daganatok teljes javulását segítik elő. Így alkalmazhatók rákellenes és immunszuppresszív szerekkel történő kezelésre reagáló rendellenességekben szenvedő élő állati test kezelésére.

1. táblázat: Walker carcinosarcoma 256

Kísérleti állatok: Sprague—Dawley patkányok.

Daganatbeültetés: 2—4 mm átmérőjű daganatdarabkák szubkután.

Terápia: p. o. kezelés naponta, 5 napon át, a beültetést követő napon kezdve.

Befejezés: az állatokat a 9. napon leöljük.

Kiértékelés: A kísérleti állatok daganatainak a súlya összehasonlítva a kontrollállatokéval.

Tájékoztató eredmények:

Vegyület	LD ₅₀	ED ₅₀	T. I.
1 : 1	> 5 × 250	5 × 2	> 125
1 : 2	5 × 125	5 × 1,5	83
2 : 2	5 × 20	5 × 0,5	40
1 : 11	5 × 150	5 × 3	50
1 : 12	5 × 150	5 × 1	150
1 : 14	5 × 250	5 × 2	> 125
1 : 16	> 5 × 125	5 × 4	> 30

Az előző kísérletben a következő vegyületek mutattak még daganatellenes hatást: 1 : 3—1 : 9, 2 : 1, 2 : 3—2 : 11 és 3 : 1—3 : 8.

2. táblázat: Hepatoma AH 130

Kísérleti állatok: Sprague—Dawley patkányok.

Daganatbeültetés: 5 × 10⁶ daganatsejt i. p.

Terápia: 1 injekció i. p., a beültetést követő napon.

Befejezés: az állatokat a 8. napon leöljük.

Kiértékelés: a kísérleti állatok daganatainak a súlya összehasonlítva a kontrollállatokéval.

Tájékoztató eredmények:

Vegyület	LD ₅₀	ED ₅₀	T. I.
1 : 2	1 × 800	1 × 60	13
2 : 2	> 1 × 250	1 × 25	> 10
2 : 11	> 1 × 250	1 × 50	> 5
1 : 11	> 1 × 250	1 × 20	> 12
1 : 12	> 1 × 250	1 × 30	> 8
1 : 14	> 1 × 250	1 × 8	> 30

Az előző kísérletben daganatellenes hatást mutattak még a következő vegyületek: 1:1, 1:8—1:10, 1:13, 1:15—1:17, 2:9—2:10 és 3:5—3:10.

3. táblázat: Ehrlich ascites, ELD hiperdiploid (46 kromoszóma)

Kísérleti állatok: SPF NMRI egerek.

Daganatbeültetés: 2×10^6 daganatsejt i. p.

Terápia: egy injekció i. p., a beültetést követő napon.

Befejezés: az állatokat a 8. napon leöljük.

Kiértékelés: a kísérleti állatok daganatainak a súlya összehasonlítva a kontrollállatokéval.

Eredmények:

Vegyület	Dózis (mg/kg)	Halálozás	Daganat súlya kezelt/kontroll (%)
1:1	500	0/12	1
2:11	1000	0/12	2

Az előző kísérletben daganatellenes hatást mutattak még a következő vegyületek: 1:2—1:6, 1:14—1:17, 2:1—2:5, 3:1—3:3 és 3:9—3:10.

5. példa

Ezzel a példával azt mutatjuk be, hogy a találmány szerint előállított vegyületek, ha hormonális hatású szteroidokból származnak, maguk is hormonális hatással rendelkeznek.

Az élő állati test számos típusú daganata, így a mellrák, prosztatarák és leukémia reagál hormonális kezelésre. Ezért az új vegyületek értékes tulajdonsága, hogy a molekula szteroidrészét a kezelendő daganat fajtájának megfelelően választhatjuk meg.

Az androgén hatást ismert módon állapítjuk meg [például Dorfman, R.: *Methods in Hormone Research*, Vol. II. Acad. Press. New York and London 1962. p. 275].

Kísérleti módszerek:

Az androgén hatást kasztrált hímpatkányokon állapítottuk meg. Két héttel a kasztrálást követően kezdve az állatoknak 7 napon át naponta egy injekcióban beadtuk a vegyületeket. 8 nap múlva meghatároztuk a ventrális prosztata súlyát.

A tájékoztató kísérletek szerint az 1:3, 1:11 és 1:12 vegyületek jelentékeny hatást mutattak mind szubkután, mind intraperitoneális kezelés után.

Timolitikus hatás:

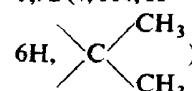
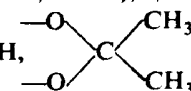
A tájékoztató kísérletekben a timolitikus hatást A. C. Hilger módszerével [Endocrine Bioassay Data, Part IV, Issue 2, May 1968 (assay 8)] vizsgálva, azt találtuk, hogy jelentékeny hatással rendelkeznek az 1:15, 1:16 és 1:17 vegyületek.

Progesztionális hatás:

Az 1:1, 1:2, 1:14, 2:2 és 2:11 vegyületek progesztionális hatását vizsgáltuk a Clauberg tesztben, az eredetileg Elton és Edgren által ismertetett eljárást [Endocri-

nology 63, 464 (1958)] követve, és Mc Phail standard skáláját [J. Physiol., London, 8, 145 (1934)] használva. A tájékoztató kísérletek azt mutatják, hogy a vegyületek jelentékeny hatással rendelkeznek.

5 A példákban fizikai állandókkal nem jellemzett vegyületek azonosítási adatait az alábbiakban közöljük:

A vegyület jele	Jellemző NMR-spektrum
10 1:2	0,66 (s, 3H, H—18), 1,00 (s, 3H, H—19), 2,11 (s, 3H, —COCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,68 (széles s, 1H, H—4), 6,62 (d, 2H, aromás H), 7,10 (d, 2H, aromás H).
15 1:3	0,83 (s, 3H, H—18), 1,02 (s, 3H, H—19), 2,02 (s, 3H, —COCH ₃), 3,60 (s, 2H, —CH ₂ COO—), 3,66 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,65 (t, 1H, H—17), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,64 (d, 2H, aromás H), 7,18 (d, 2H, aromás H).
20 1:4	0,71 (s, 3H, H—18), 1,01 (s, 3H, H—19), 1,20 (s, 3H, —CH ₃), 2,10 (s, 3H, —COCH ₃), 2,80 (t, 2H, —CH ₂ COO—), 3,60 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 3,95 (t, 2H, —CH ₂ —OPh—), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,65 (széles s, 1H, H—4), 6,65 (d, 2H, aromás H), 6,95 (d, 2H, aromás H).
25 1:5	1,05 (s, 3H, H—18), 1,11 (s, 3H, H—19), 1,22 (s, 3H, —CH ₃), 2,10 és 2,15 (szingulett, mindegyik 3H, 2—COCH ₃), 3,60 (s, 2H, —CH ₂ COO—), 3,70 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,35 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,61 (d, 2H, aromás H), 7,35 (d, 2H, aromás H).
30 1:6	0,71 (s, 3H, H—18), 1,03 (s, 3H, H—19), 1,12 és 1,15 (dublett, 3H, CH ₃ —CH ₂ —), 2,15 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,42 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 5,50 (széles s, 1H, H—6), 5,88 (széles s, 1H, H—4), 7,35 (d, 1H, aromás H).
35 1:7	0,90 (s, 3H, H—18), 2,12 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,05 (m, 2H, =CH ₂), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,68 (széles s, 1H, H—4), 5,85 (m, 1H, —CH=CH ₂), 6,70 (d, 2H, aromás H), 7,10 (d, 2H, aromás H).
40 1:8	0,75 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂ —), 2,02 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,57 (s, 1H, =CH), 3,60 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 6,35 és 8,15 (dublettek, J=16 Hz, mindegyik 1H, olefin H).
45 1:9	0,92 (s, 3H, H—18), 1,26 (s, 3H, H—19), 1,52 (s, 6H, ) , 1,75 (s, 6H, ) , 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,60 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,60 és 5,02 (dublettek, J=16 Hz, 2H, —COCH ₂ —OCO—), 5,75 (s, 1H, H—4), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,07 (d, 2H, aromás H).
50 1:10	0,82 (s, 3H, H—18), 1,15 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂ —), 3,60 s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,42 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,66 (d, 2H, aromás H), 7,08 (d, 2H, aromás H).

A vegyület jelölése	Jellemző NMR-spektrum
1: 11	0,83 (s, 3H, H—18), 1,03 (s, 3H, H—19), 2,03 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,65 (t, 1H, H—17), 5,41 (széles s, 1H, H—6), 5,71 (széles s, 1H, H—4), 6,64 (d, 2H, aromás H), 7,10 (d, 2H, aromás H).
1: 12	0,79 (s, 3H, H—18), 0,84 (s, 3H, H—19), 2,03 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,67 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,63 (t, 1H, H—17), 5,28 (széles s, 1H, H—2), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,12 (d, 2H, aromás H).
1: 13	0,82 (s, 3H, H—18), 1,06 (s, 3H, H—19), 1,17 (t, 3H, —CH ₂ CH ₃), 1,95 (2, 3H, —NHCOCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,73 (széles s, 1H, H—4), 6,66 (d, 2H, aromás H), 7,12 (d, 2H, aromás H).
1: 14	0,67 (s, 3H, H—18), 0,99 (s, 3H, H—19), 2,03 és 2,10 (szingulett, mindegyik 3H, —COCH ₃), 3,58 (s, 2H, —CH ₂ Ph—), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,38 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,63 (d, 2H, aromás H), 7,18 (d, 2H, aromás H).
1: 15	0,61 (s, 3H, H—18), 1,22 (s, 3H, H—19), 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,14 (s, 3H, —COCH ₃), 3,60 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,60 és 5,05 (duplettek, J=16 Hz, 2H, —COCH ₂ OCO—), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,10 (d, 2H, aromás H).
1: 16	0,67 (s, 3H, H—18), 1,01 (s, 3H, H—19), 2,03 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,10 (s, 3H, —COCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,67 (széles s, 1H, H—6), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,08 (d, 2H, aromás H).
1: 17	0,66 (s, 3H, H—18), 1,02 (s, 3H, H—19), 2,06 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,42 (széles s, 1H, H—6), 5,69 (széles s, 1H, H—4), 6,64 (d, 2H, aromás H), 7,08 (d, 2H, aromás H).
2: 2	0,89 (s, 3H, H—18), 2,03 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,60 (s, 1H, ≡CH), 3,66 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,50 (széles s, 1H, H—6), 5,78 (széles s, 1H, H—4), 6,66 (d, 2H, aromás H), 7,11 (d, 2H, aromás H).
2: 3	0,86 (s, 3H, H—18), 2,41 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 3,41 (s, 3H, —OCH ₃), 3,48 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,45 (széles s, 1H, H—6), 5,86 (széles s, 1H, H—4), 7,31 (d, 1H, aromás H), 7,80 (d, 1H, aromás H), 7,86 (s, 1H, aromás H).
2: 4	0,85 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂ —), 0,90 (s, 3H, H—18), 2,04 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,69 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,45 (széles s, 1H, H—6), 5,76 (széles s, 1H, H—4), 7,05 (d, 1H, aromás H).
2: 5	0,78 (s, 3H, H—18), 0,85 (s, 3H, H—19), 1,14 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂ —COO—), 1,79 (s, 3H, CH ₃ —), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,60 (t, 1H, H—7), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,08 (d, 2H, aromás H).
2: 6	0,80 (s, 3H, H—18), 0,90 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂ —), 0,94 (s, 3H, H—19), 1,63 (s, 3H, CH ₃ —), 2,39

A vegyület jelölése	Jellemző NMR-spektrum
5	(s, 3H, CH ₃ —Ph—), 3,60 (széles s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Br), 4,52 (t, 1H, H—17), 7,18 (d, 1H, aromás H).
2: 7	0,86 (s, 3H, H—18), 2,04 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,44 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 2,62 (s, 1H, ≡CH), 3,50 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,72 (s, 1H, H—4), 7,28 és 7,78 (duplettek, mindegyik 1H, aromás H), 7,83 (s, 1H, aromás H).
2: 8	0,70 (s, 3H, H—18), 1,06 (s, 3H, H—19), 2,41 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 3,47 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,25 (s, 2H, —CO—CH ₂ —O—), 7,27 és 7,76 (duplettek, mindegyik 1H, aromás H), 7,80 (s, 1H, aromás H).
2: 9	0,61 (s, 3H, H—18), 1,20 (s, 3H, H—19), 3,57 (s, 8H, 2—CH ₂ —CH ₂ Cl), 4,0 (t, 2H, —Ph—O—CH ₂ —), 4,58 és 5,05 (duplettek, J=16 Hz, 2H, —COCH ₂ OCO—), 5,42 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,66 (d, 2H, aromás H), 6,95 (d, 2H, aromás H).
2: 10	0,77 (s, 3H, H—18), 1,06 (s, 3H, H—19), 2,01 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,14 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,56 (s, 2H, —CH ₂ Ph—), 3,66 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,60 és 5,07 (duplettek, J=16 Hz, 2H, —COCH ₂ OCO—), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,17 (d, 2H, aromás H).
2: 11	0,68 (s, 3H, H—18), 1,08 (s, 3H, H—19), 2,05 (s, 3H, —COCH ₃), 2,12 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,52 (s, 3H, —Ph—CH ₃), 3,46 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,45 (széles s, 1H, H—6), 5,86 (széles s, 1H, H—4), 7,31 (d, 1H, aromás H), 7,81 (d, 1H, aromás H), 7,87 (széles s, 1H, aromás H).
2: 12	0,68 (s, 3H, H—18), 1,07 (s, 3H, H—19), 2,05 (s, 3H, —COCH ₃), 2,11 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,45 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,45 (széles s, 1H, H—6), 5,85 (széles s, 1H, H—4), 7,31 (d, 1H, aromás H), 7,86 (d, 1H, aromás H), 7,91 (széles s, 1H, aromás H).
3: 2	0,73 (s, 3H, H—18), 1,27 (s, 3H, H—19), 1,86 (s, 3H, CH ₃ —C≡), 2,09 (s, 3H, —COCH ₃), 3,56 (s, 2H, —Ph—CH ₂ —COO—), 3,67 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,90 (s, 1H, H—4), 6,00 (széles s, 1H, H—7), 6,64 (d, 2H, aromás H), 7,20 (d, 2H, aromás H), 7,50—7,65 (m, 3H, aromás H), 7,90 (m, 2H, aromás H).
3: 3	0,72 (s, 3H, H—18), 1,35 (s, 3H, H—19), 2,02 (s, 3H, —COCH ₃), 2,10 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,55 (s, 2H, —Ph—CH ₂ —COO—), 3,67 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 5,85 (s, 1H, H—4), 5,97 (széles s, 1H, H—7), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,17 (d, 2H, aromás H).
3: 4	1,02 (d, 3H, C—16—CH ₃), 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,15 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,20 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,38 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 3,75 (d, 2H, >N—CH ₂ CH<), 4,60 és 5,05

A vegyület jele	Jellemző NMR-spektrum
3 : 5	(dublettek, 1H, —COCH ₂ OCO—), 7,30 (d, 1H, aromás H), 7,78 (d, 1H, aromás H), 7,88 (s, 1H, aromás H). 0,76 (s, 3H, H—18), 1,26 (s, 2H, H—19), 2,02 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,55 (s, 2H, —S—CH ₂ —COO—), 3,65 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,60 és 5,05 (dublettek, J=16 Hz, 1H, —COCH ₂ OCO—), 6,58 (d, 2H, aromás H), 7,38 (d, 2H, aromás H).
3 : 6	0,87 (s, 3H, H—18), 1,25 (s, 3H, H—19), 2,05 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,11 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,15 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,66 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,57 és 5,03 (dublettek, 1H, —COCH ₂ OCO—), 5,10 (széles s, 1H, H—11), 6,67 (d, 2H, aromás H), 7,12 (d, 2H, aromás H).
3 : 7	1,10 (d, 3H, C—16—CH ₃), 2,01 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,07 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,15 (s, 3H, —OCOCH ₃), 2,36 (s, 3H, CH ₃ —Ph—), 3,52 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Br), 4,60 és 5,05 (dublettek, 1H, —COCH ₂ OCO—), 5,12 (széles s, 1H, H—11), 7,26 (d, 1H, aromás H), 7,74 (d, 1H, aromás H), 7,87 (s, 1H, aromás H).
3 : 8	1,72 (s, 6H, (CH ₃) ₂ C— ) , 2,09 és 2,15 (s, 3H, —OCOCH ₃), 3,60 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,65 és 5,07 (dublettek, 1H, —COCH ₂ OCO—), 5,12 (széles s, 1H, H—11), 6,30 és 7,65 (dublettek, J=15 Hz, 1H, olefinés H), 7,00—7,40 (m, 3H, aromás H), 7,52 (d, 1H, aromás H).
3 : 9	0,85 (s, 3H, H—18), 1,01 (s, 3H, H—19), 3,66 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,30 (t, 1H, H—17), 5,40 (széles s, 1H, H—6), 5,70 (széles s, 1H, H—4), 6,65 (d, 2H, aromás H), 7,13 (d, 2H, aromás H).
3 : 10	0,86 (s, 3H, H—18), 1,03 (s, 3H, H—19), 2,40 (s, 3H, —Ph—CH ₃), 3,48 (s, 8H, 2—CH ₂ CH ₂ Cl), 4,32 (t, 1H, H—17), 5,45 (széles s, 1H, H—6), 5,85 (széles s, 1H, H—4), 7,30 (d, 1H, aromás H), 7,80 (d, 1H, aromás H), 7,87 (széles s, 1H, aromás H).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új szteroid-enolészte-
rek előállítására — ebben a képletben

R (a) általános képletű csoport, és ebben a csoportban
R¹ 2—4 szénatomos, β- vagy γ-helyzetben halogén-
atommal szubsztituált, 2—4 szénatomos alkilcso-
port atom és a halogénatom klór- vagy brómatom,
R² hidrogén- vagy halogénatom vagy rövidszénláncú
alkilcsoport,

A telített vagy egy kettős kötést tartalmazó, leg-
feljebb négy szénatomos, egyenes szénhidrogénlánc,
emellett az A szénhidrogénláncban legfeljebb két
hidrogénatomot rövidszénláncú alkilcsoport helyet-
tesíthet, és a O csoporttal szomszédos szénatom-



hoz kapcsolódó legfeljebb egy hidrogénatomot rö-
vidszénláncú alkanoilaminocsoport helyettesíthet,
X jelentése —O— vagy —S— csoport,

k és m értéke egymástól függetlenül zérus vagy 1, de
k értéke mindig 1, ha m értéke 1,

St egy olyan szteroid gyöke, amely — a szubsztituense-
ket is beleértve — legfeljebb 40 szénatomos ciklo-
pentano-fenantrén-szén-szén-vázzal rendelkezik,
ahol a szén-szén-váz legfeljebb három kettős kötést
tartalmazó telítetlen gonángyűrűből áll, a szteroid-
gyök a 3-helyzetű szénatomjaival kapcsolódik az
R-csoporthoz, és ez a szénatom, amellyel a szteroid-
gyök az R-csoporthoz kapcsolódik, mindig a gonán-
csoport egy olefinés kötésének a végén van —,

15 azzal jellemezve, hogy egy B szteroidot, amely az elő-
állítani kívánt I általános képletű enolészternek meg-
felelő St—OH enolvegyület oxoalakja, egy II általános
képletű savval — ahol A, X, R¹, R², k és m a fenti
jelentésűek — vagy ennek reakcióképes származékával,
előnyösen egy anhidrid, célszerűen trifluorecetsavanhid-
rid, egy katalizátor, előnyösen valamely erős szerves
vagy szervetlen sav, célszerűen arilszulfonsav vagy per-
klórsav, vagy egy tercier amin, előnyösen piridin jelen-
létében reagáltatunk, mimellett a fenti reakció folyamán
szükséges esetben a B szteroid érzékeny hidroxil- és
25 karbonilcsoportjait átmenetileg megvédjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási
módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására,
amelyek képletében R jelentése az 1. igénypont szerinti
és az St szteroidgyök szén-szén-váza az 5α-öszt-2-én,
30 5α-öszt-3-én, öszt-3,5-dién, öszt-3,5(10)-dién, 5α-
androszt-3-én, 5α-androszt-2-én, androszt-3,5-dién,
5α-pregn-2-én, 5α-pregn-3-én, pregna-3,5-dién, pregna-
-1,3,5-trién, pregna-2,4,6-trién, pregna-3,5,7-trién, 19-
35 norpregna-3,5,9-trién, 17α-pregna-3,5-dién vagy 17α-
pregna-3,5-dién-20-in szén-szén-váza,

továbbá ahol az St szteroidgyök nem-olefinés szén-
atomjaihoz kapcsolódó hidroxilcsoportok, vagyis a
nem-enolos hidroxilcsoportok legfeljebb tíz szénatomos
40 alkán-monokarbonsavakkal, legfeljebb négy szénato-
mos alkán-dikarbonsavakkal, legfeljebb tíz szénatomos
aromás karbonsavakkal, vagy szervetlen több-bázisú
savakkal észterezve lehetnek, és a fenti több-bázisú
savak fennmaradó egy vagy több szabad savcsoportja
szabad formában, gyógyászati lag elfogadható szerves
vagy szervetlen kationnal képzett só formájában, vagy
legfeljebb hat szénatomos alifás vagy cikloalifás alko-
hollal éterezett alakban van jelen,

50 azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat,
ahol A, X, R¹, R², k és m jelentése az 1. igénypont
szerinti, a tárgyi körben meghatározott szteroid oxoalak-
jával reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási mód-
ja a

- 55 3,17-dihidroxi-5α-öszt-2-én-ből,
3-hidroxi-5α-öszt-2-én-17-on-ból,
3,17-dihidroxi-5α-öszt-3-én-ből,
3-hidroxi-5α-öszt-3-én-17-on-ból,
3,17 β-dihidroxi-öszt-3,5-dién-ből,
60 3-hidroxi-öszt-3,5-dién-17-on-ból,
3,17 β-dihidroxi-öszt-3,5(10)-dién-ből,
3-hidroxi-öszt-3,5(10)-dién-17-on-ból,
3,17-dihidroxi-5α-androszt-2-én-ből,
3-hidroxi-5α-androszt-2-én-17-on-ból,
65 3,17-dihidroxi-5α-androszt-3-én-ből,

3-hidroxi-5 α -androszt-3-én-17-on-ból,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3,11 β ,17 β -trihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3-hidroxi-androszta-3,5-dién-17-on-ból,
 3-hidroxi-5 α -pregn-2-én-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-5 α -pregn-2-én-20-on-ból,
 3-hidroxi-5 α -pregn-3-én-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-5 α -pregn-3-én-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-17 α -pregna-3,5-dién-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,11 β ,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion-ból,
 3,17-dihidroxi-17 α -pregna-3,5-dién-20-in-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból,
 3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-2,4,6-trién-20-on-ból,
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5,7-trién-20-on-ból és a
 3-hidroxi-19-norpregna-3,5,9-trién-20-on-ból
 leszármaztatható, I általános képletű olyan szteroidok előállítására, amelyek 3-helyzetéhez a 2. igénypont szerinti R csoport kapcsolódik, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű vegyületet, ahol A, X, R¹, R², k és m jelentése a 2. igénypont szerinti, a tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek képletében St jelentése az 1. igénypont szerinti és R olyan (a) csoportot jelent, melyben

R¹ β -helyzetben halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, előnyösen β -halogén-etil-, -n-propil- vagy -n-butyl-csoport,

R² hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, téke zérus,
 NR₂ csoport m- vagy p-helyzetű, ha k értéke zérus, p-helyzetű, ha k = 1,

R² — ha az —NR₂ csoport m-helyzetű — p-helyzetben van, és

A, ha szubsztituálva van rövidszénláncú alkanoilaminocsoporttal, két szénatomos telített szénhidrogénláncot jelent,

azzal jellemezve, hogy a kiindulási szteroidot olyan II általános képletű savval reagáltatjuk, amelynek képletében R¹, R², A, k és m a tárgyi körben megadott jelentésű.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek képletében St és R a 4. igénypontban megadott jelentésű, azzal a feltétellel, hogy R¹ β -klóretilcsoport, azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű savat reagáltatunk, amelynek képletében R¹ β -klóretilcsoport, R², A, k és m pedig a 4. igénypontban megadott jelentésű.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek szteroidgyöke a

3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből vagy a
 3,11 β ,17 β -trihidroxi-androszta-3,5-dién-ből
 5 származtatható le és a szteroid szén-szén-vázában jelenlevő további szubsztitúció 9- vagy 17-helyzetű, és a szubsztituens metilcsoport vagy fluoratom, s R jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat olyan szteroiddal reagáltatjuk, amely a tárgyi körben meghatározott.

7. Az 1—6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek szteroidgyöke a
 3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5-dién-ből,
 15 3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5(10)-dién-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból vagy a
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból
 származtatható le és a szteroid szén-szén-vázában jelenlevő további szubsztitúció 6- vagy 17-helyzetű, és a szubsztituens metilcsoport, etinilcsoport vagy klóratom, s R jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat a tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

8. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek szteroidgyöke a
 3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból,
 3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-trién-20-on-ból és a
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-trién-11,20-dion-ból
 35 származtatható le, és a szteroid szén-szén-vázában jelenlevő további szubsztitúció 9- vagy 16-helyzetű, és a szubsztituens metilcsoport vagy fluoratom, és R jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat a tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek St szteroidgyöke a
 3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-5 α -androszt-2-én-ből,
 3,17 β -dihidroxi-androszta-3,5-dién-ből,
 3,17 β -dihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién-ből vagy a
 9 α -fluor-3,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metil-androszta-3,5-dién-ből
 származtatható le, és R jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat a tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek St szteroidgyöke a
 55 17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5-dién-ből,
 17 α -etinil-3,17 β -dihidroxi-ösztro-3,5(10)-dién-ből,
 3-hidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból vagy a
 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból
 származtatható le, s R jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat a tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű szteroidok előállítására, amelyek St szteroidgyöke a

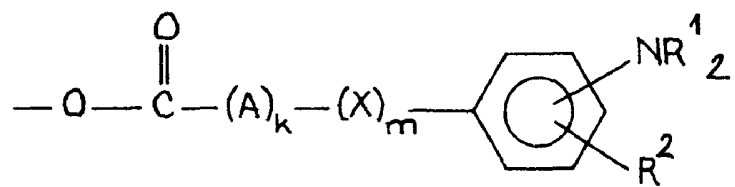
3,21-dihidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-3,5-dién-11,20-dion-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-3,5-dién-20-on-ból,
 3,17,21-trihidroxi-pregna-1,3,5-triέν-11,20-dion-ból,
 3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,3,5-triέν-20-on-ból,
 9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-16 α -metil-pregna-
 -1,3,5-triέν-20-on-ból,

9 α -fluor-3,11 β ,17,21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregna-
 -1,3,5-triέν-20-on-ból vagy a
 9 α -fluor-3,11 β ,16 α ,17,21-pentahidroxi-pregna-1,3,5-
 -triέν-20-on-ból
 5 származtatható le, és R jelentése az 1. igénypont szerinti,
 azzal jellemezve, hogy a II általános képletű savat a
 tárgyi körben meghatározott szteroiddal reagáltatjuk.

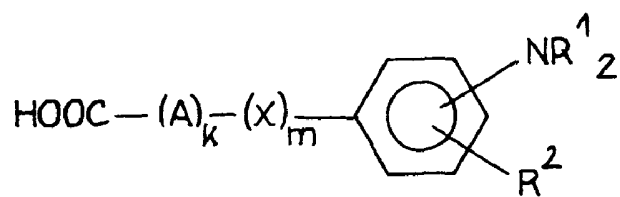
Egy lap képletekkel

St—R

I



a



II

176558
Nemzetközi osztályozás:
C 07 J 41/00