



HU000230492B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 492**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 03515**(22) A bejelentés napja: **1997. 04. 30.**(40) A közzététel napja: **2000. 03. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2016. 08. 29.**(51) Int. Cl.: **C07J 41/00** (2006.01)**A61K 31/57** (2006.01)**C07J 5/00** (2006.01)**C07J 51/00** (2006.01)**C07J 71/00** (2006.01)**C07J 7/00** (2006.01)**C07J 21/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 97/07373

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9741145

(30) Elsőbbségi adatok: 60/016,628 1996. 05. 01. US	(73) Jogosult(ak): The Government of the United States of America, Bethesda, Maryland (US)
(72) Feltaláló(k): Acosta, Carmie K., San Antonio, Texas (US) Blye, Richard P., Highland, Maryland (US) Cessac, James W., San Antonio, Texas (US) Kim, Hyun K., Bethesda, Maryland (US) Rao, Pemmaraju N., San Antonio, Texas (US)	(74) Képviselő: Baranyi Éva, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Új progesztációt gátló szerként használható 21-helyzetben szubsztituált progeszteron-származékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, alkalmazásuk**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol

R¹ jelentése -OCH₃, -SCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, -CHO, -COCH₃ és -CHOHCH₃ képletű csoport közül van kiválasztva;

R² jelentése halogénatom, alkil-, acil-, hidroxil-, alkoxi-, aciloxicsoprot, alkil-karbonát-, cipionil-oxi-, S-alkil- és S-acil-csoport közül van kiválasztva,

R³ jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- és aciloxicsoprot közül van kiválasztva;

R⁴ jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva; és

X jelentése =O és =N-OR⁵ képletű csoport közül van kiválasztva, ahol

R⁵ jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva, ahol az alkalmazott „alkil” kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely szubsztituált alkilcsoport egy vagy több funkciós csoportot tartalmaz, amelyek 1-6 szénatomos alkil-, aril-, acilcsoport, halogénatom, trifluorometil-, hidroxil-, hidroximetil-, amino-, alkilamino-, acilamino-, aciloxi-, alkoxi- és merkaptocsoport közül van kiválasztva; az „aril” kifejezés egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport fenil-, naftil-, bifenil-, difenilmetil-, 2,2-difenil-1-etil-, tienil-, piridil- és kinoxalilcsoport közül van kiválasztva, amely szubsztituált arilcsoport egy vagy több funkcióscsoportot tartalmaz halogénatom, nitro-, karboxil-, alkoxi- és fenoxicsoprot közül kiválasztva, az „alkoxi” kifejezés -OR képletű csoportot jelent, ahol R jelentése

szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „acil” kifejezés $-C(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „alkil-karbonát” kifejezés $-O-C(O)OR'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti, az „S-alkil” kifejezés $-S-R''$ képletű csoportot jelent, ahol R'' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, és az „aciloxi” kifejezés $-OC(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti.

A találmány a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazására is vonatkozik.

ÚJ PROGESZTÁCIÓT GÁTLÓ SZERKÉNT HASZNÁLHATÓ 21-HELYZETBEN SZUBSZTITUÁLT PROGESZTERON-SZÁRMAZÉKOK, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ALKALMAZÁSUK

A TALÁL MÁNY SZAKTERÜLETE

A találmány a szteroidok témakörére vonatkozik általában, közelebbről pedig olyan új 11β -szubsztituált-21-szubsztituált-19-norprogeszteron analógokra, amelyek minimális antiglikokortikoid hatás mellett erőteljes progesztációt gátló hatással rendelkeznek.

SZAKIRODALMI HÁT TÉR

Az elmúlt néhány évtizedben számos próbálkozás történt antihormonális hatással rendelkező szteroidok előállítására. Ezek a próbálkozások kielégítő sikerrel jártak az antiösztrógenek és az antiandrogének esetében. Hatékony progesztációt gátló és antiglikokortikoid szteroidok előállítása azonban a szteroid kémiával foglalkozó szakemberek számára igen nehéz feladatnak bizonyult. Már néhány évvel ezelőtt felismerték, hogy az progesztációt gátló szteroidokat széleskörűen lehetnek alkalmazni a népesség-szabályozásban, az antiglikokortikoidok pedig rendkívül hasznosak lennének például a Cushing-szindróma vagy más, túlzott endogén kortizon termelést kísérő állapotok kezelésére. Az elmúlt évtizedben főként a Roussel-Uclaf (Franciaország) csoporthoz tartozó Teutsch és munkatársai erőfeszítései révén olyan új 19-nortesztozteron-származékokat állítottak elő, amelyek erős affinitással rendelkeznek a progeszteron és a glükokortikoid receptorokkal szemben, és in vivo határozott progesztációt gátló és antiglikokortikoid hatásúak. Ezzel a jelentős felfedezéssel vált ismertté, hogy a progeszteron/glükokortikoid receptorokban létezik egy olyan üreg, amely képes bizonyos 19-nortesztozteron-származékokon a 11β -helyzetben lévő nagyméretű szubsztituensek befogadására. A szubsztituensek megfelelő kiválasztásával antihormonális tulajdonságú szteroidokat tudtak előállítani.

A G. Teutsch: Adrenal Steroid Antagonism. 43-75. oldal, M.K. Agarwal, Walter de Gruyter and Co., Berlin kiadó (1984) irodalmi helyen összefoglaló tanulmány található Teutsch és munkatársainak az progesztációt gátló és antiglikokortikoid szteroidok szintézisére vonatkozó úttörő vizsgálatairól. Leírják itt azt a munkát, amely az RU-38,486 számú vegyület, vagyis az első ilyen típusú klinikai kifejlesztésre kiválasztott szteroid felfedezéséhez vezetett. Az RU 38,486 vagy más néven mifepriszton hatékonynak bizonyult progesztációt gátló/kontragesztatív szerként, ha a vegyületet a terhesség korai stádiumában adagolták (lásd IPPF Medical Bulletin 20; No. 5, 1986). Az említett progesztációt gátló tulajdonságokon kívül a mifepriszton jelentős antiglikokortikoid hatással is rendelkezik, sikerrel alkalmazzák ezért a Cushing-szindróma kezelésében (lásd Nieman és munkatársai: J. Clin. Endocrinology Metab. 61:536, 1985). A legtöbb szteroid hormon analóghoz hasonlóan a mifepriszton további számos biológiai tulajdonsággal is rendelkezik. Például növekedésgátló tulajdonságokat mutat az ösztrogénnel szemben érzéketlen T47/Dco humán emlőrák sejtekkel szemben (lásd Horwitz, Endocrinology 116:2236, 1985). Bizonyos kísérleti vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy a mifeprisztonból származó bomlástermékek hozzájárulnak annak progesztációt gátló és antiglikokortikoid tulajdonságaihoz (lásd Heikinheimo és munkatársai: J. Steroid Biochem. 26:279, 1987).

Fogamzásgátlás céljára előnyös volna, ha olyan vegyületekkel rendelkeznenek, amelyek progesztációt gátló hatásúak, anélkül, hogy antiglükokortikoid hatást is mutatnának (vagy csak minimális ilyen hatással rendelkeznenek. Bár számos próbálkozás történt annak érdekében, hogy a mifepriszton szerkezetét úgy módosítsák, hogy az progesztációt gátló hatást el lehessen választani az antiglükokortikoid hatástól, ezt a célt mindeztideig nem sikerült elérni. Fennáll tehát az igény olyan új szteroidok kifejlesztésére, amelyek minimális antiglükokortikoid hatás mellett progesztációt gátló hatásúak.

A TALÁLTMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A találmány olyan új szteroidokra vonatkozik, amelyek erős progesztációt gátló hatással rendelkeznek minimális antiglükokortikoid hatás mellett. Közelebbről a találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, ahol

- R^1 jelentése $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ és $-CHOHCH_3$ képletű csoport közül van kiválasztva;
- R^2 jelentése halogénatom, alkil-, acil-, hidroxil-, alkoxi-, aciloxicsoprot, alkil-karbonát-, cipionil-oxi-, S-alkil- és S-acil-csoport közül van kiválasztva,
- R^3 jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- és aciloxicsoprot közül van kiválasztva;
- R^4 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva; és
- X jelentése $=O$ és $=N-OR^5$ képletű csoport közül van kiválasztva, ahol
- R^5 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva,

ahol az alkalmazott „alkil” kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely szubsztituált alkilcsoport egy vagy több funkciós csoportot tartalmaz, amelyek 1-6 szénatomos alkil-, aril-, acilcsoport, halogénatom, trifluometil-, hidroxil-, hidroximetil-, amino-, alkilamino-, acilamino-, aciloxi-, alkoxi- és merkaptocsoport közül van kiválasztva; az „aril” kifejezés egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport fenil-, naftil-, bifenil-, difenilmetil-, 2,2-difenil-1-etil-, tienil-, piridil- és kinoxalilcsoport közül van kiválasztva, amely szubsztituált arilcsoport egy vagy több funkcióscsoportot tartalmaz halogénatom, nitro-, karboxil-, alkoxi- és fenoxicsoprot közül kiválasztva, az „alkoxi” kifejezés $-OR$ képletű csoportot jelent, ahol R jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „acil” kifejezés $-C(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „alkil-karbonát” kifejezés $-O-C(O)OR'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti, az „S-alkil” kifejezés $-S-R''$ képletű csoportot jelent, ahol R'' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, és az „aciloxi” kifejezés $-OC(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előnyösen használhatók többek között endogén progeszteron antagonizálására; menstruáció kiváltására; endometriózis kezelésére; diszmenorrea kezelésére; endokrin hormonfüggő tumorok kezelésére; méhfibroma kezelésére; méh nyálkahártya burjánzás gátlására; szülés megindítására; valamint fogamzásgátlásra.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek felsorolt hatással rendelkező gyógyszerkészítmények előállítására történő alkalmazására is vonatkozik.

A következőkben részletesen ismertetjük a találmányt, a részletes leírásból megismerhetők a találmány egyéb jellemzői, céljai és előnyei.

AZ ÁBRÁK RÖVID ISMERTETÉSE

A mellékelt 1-3. reakcióvázlaton az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló szintetikus reakcióvázlatokat mutatjuk be.

A TALÁLMA NY ÉS ANNA K ELŐNYÖS MEGVALÓSÍTÁSI MÓDJAI ISMERTETÉSE

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol

R^1 jelentése $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ és $-CHOHCH_3$ képletű csoport közül van kiválasztva;

R^2 jelentése halogénatom, alkil-, acil-, hidroxil-, alkoxi-, aciloxicsop ort, alkil-karbonát-, cipionil-oxi-, S-alkil- és S-acil-csoport közül van kiválasztva,

R^3 jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- és aciloxicsop ort közül van kiválasztva;

R^4 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva; és

X jelentése $=O$ és $=N-OR^5$ képletű csoport közül van kiválasztva, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva,

ahol az alkalmazott „alkil” kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely szubsztituált alkilcsoport egy vagy több funkciós csoportot tartalmaz, amelyek 1-6 szénatomos alkil-, aril-, acilcsoport, halogénatom, trifluormetil-, hidroxil-, hidroximetil-, amino-, alkilamino-, acilamino-, aciloxi-, alkoxi- és merkaptocsoport közül van kiválasztva; az „aril” kifejezés egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport fenil-, naftil-, bifenil-, difenilmetil-, 2,2-difenil-1-etil-, tienil-, piridil- és kinoxalilcsoport közül van kiválasztva, amely szubsztituált arilcsoport egy vagy több funkcióscsoportot tartalmaz halogénatom, nitro-, karboxil-, alkoxi- és fenoxicsop ort közül kiválasztva, az „alkoxi” kifejezés $-OR$ képletű csoportot jelent, ahol R jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „acil” kifejezés $-C(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „alkil-karbonát” kifejezés $-O-C(O)OR'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti, az „S-alkil” kifejezés $-S-R''$ képletű csoportot jelent, ahol R'' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, és az „aciloxi” kifejezés $-OC(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti.

A leírásban „alkilcsoport”-on egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, egyértékű, 1-12, előnyösen 1-6 szénatomos szénhidrogén-csoportot értünk. Amikor az alkilcsoport 1-6 szénatomos, azt „rövid szénláncú alkilcsoport”-nak nevezzük. A megfelelő alkilcsoportok közül példaként a következőket említjük: metil, etil, n-propil, izopropil, 2-propenil (vagy allil), n-butil, terc-butil, izobutil (vagy 2-metil-propil) stb. A leírásban az „alkilcsoport” kifejezés magában foglalja a szubsztituált alkilcsoportokat is. A „szubsztituált alkilcsoport”-on olyan alkilcsoportot értünk, amely egy vagy több reakcióképes csoportot, például rövid szénláncú alkil-, aril-, aralkil-, acilcsoportot, halogénatomot (vagyis halogénezett alkilcsoportot, például CF_3 csoportot), hidroxil- (például hidroxil-metil-), amino-, alkil-amino-, acil-amino-, acil-oxi-, alkoxi- (például metoxi-metil-), merkaptó- és hasonló csoportot értünk. Ezek a csoportok a rövid szénláncú alkilcsoport bármely szénatomjához kapcsolódhatnak.

A leírásban "alkoxicsoporth"-on olyan -OR általános képletű csoportot értünk, ahol R jelentése rövid szénláncú alkil-, szubsztituált rövid szénláncú alkil-, aril-, szubsztituált aril-, aralkil vagy szubsztituált aralkilcsoport. Az alkalmazható alkoxicsoporthok közül példaként a következőket említjük: metoxi-, etoxi-, viniloxi-, fenoxi-, terc-butoxi- (például metoxi-etoxi-, metoxi-metoxi-csoport stb.) stb.

A leírásban "aciloxicsoporth"-on olyan szerves csoportot értünk, amely egy szerves savból egy hidrogénatom eltávolításával keletkezik. A szerves csoport szubsztituálva lehet egy vagy több reakcióképes csoporttal, például alkil-, aril-, aralkil-, acil-, halogén-, amino-, tiol-, hidroxil-, alkoxi- stb. csoporttal. Az ilyen szubsztituált szerves csoportok közül példaként a glicinátot (például $-OC(O)CH_2NH_2$) említjük. Az alkalmazható aciloxicsoporthok közül példaként az acetoxi- vagyis CH_3COO- csoportot említjük, amely az ecetsavból származik, a formil-oxi-, vagyis a $H.CO.O-$ csoportot említjük, amely a hangyasavból képződik, továbbá megemlítjük a cipioniloxicsoporthot, amely a 3-ciklopentil-propionsavból származik.

A leírásban "halogénatom"-on fluor-, bróm-, klór- és jódatomot értünk.

A leírásban "hidroxicsoporth"-on az -OH csoportot értjük.

A leírásban "acilcsoport"-on egy $-C(O)R$ általános képletű csoportot értünk, ahol R jelentése alkil- vagy szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport (ezek definícióját lásd fentebb ill. az alábbiakban).

A leírásban "arilcsoport"-on olyan aromás szubsztituenset értünk, amely lehet egyetlen gyűrű, vagy több kondenzált gyűrű, amely kovalensen kapcsolódnak, vagy egy közös csoporthoz, például etilén- vagy metilénecsoporthoz kapcsolódnak. Az aromás gyűrűk közül megemlítjük a fenil-, naftil-, bifenil-, difenil-metil-, 2,2-dimetil-1-etil-csoportot, ezek heteroatomot is tartalmazhatnak, ezek közül példaként a tienil-, piridil- és kinoxalilcsoportot említjük. Az arilcsoport halogénatommal vagy más csoportokkal, például nitro-, karboxil-, alkoxi-, fenoxi- és hasonló csoportokkal is lehetnek szubsztituálva. Ezenkívül az arilcsoport a molekula többi részéhez az arilcsoport bármely helyzetében kapcsolódhat, amelyet egyébként hidrogénatom foglalna el (például 2-piridil-, 3-piridil- vagy 4-piridil-csoport).

A leírásban az "alkil-karbonát" kifejezésen az $OC(O)OR$ általános képletű csoportot értjük, ahol R jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

A leírásban "S-alkil-csoport"-on az -SR általános képletű csoportot értjük, ahol R jelentése rövid szénláncú alkil- vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport.

A leírásban "S-acil-csoport"-on tioészter-csoportot értünk, amely egy tioészter és egy acilészter reakciójából keletkezik. Az S-acil-csoportok közül példaként az S-acetil-, S-propionil- és S-pivaloil-csoportot említjük. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az S-acil-csoport ezekre a tioészterekre az előállítási eljárásuktól függetlenül vonatkozik.

A leírásban az "N-oxim-" és "N-alkil-oxim" kifejezés a $=N-OR^5$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol R^5 lehet például hidrogénatom (N-oxim) vagy alkilcsoport (N-alkil-oxim). A szakember számára nyilvánvaló, hogy ezek az oximok előfordulhatnak szin-izomer, anti-izomer vagy a szines anti-izomer keveréke formájában.

Az (I) általános képletben bizonyos szubsztituensek előnyösek, például előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; azok ahol R^2 jelentése halogénatom vagy alkoxicsoporth; azok, ahol R^3 jelentése aciloxicsoporth; azok, ahol R^4 jelentése alkil-, például metil- vagy etilcsoport; és azok, ahol X jelentése $=O$ vagy $=N-OR^5$ csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport. Még előnyösebben azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése halogénatom; R^3 jelentése

aciloxicsoport; és R^4 jelentése alkilcsoport. Ezek közül a vegyületek közül is különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése fluor-, bróm- vagy klóratom; és R^4 jelentése metilcsoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése alkoxicsoport; R^3 jelentése aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Ezek közül a vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében R^2 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport; és R^3 jelentése acetoxicsoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése hidroxilcsoport; R^3 jelentése aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 és R^3 jelentése egyidejűleg aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Ezek közül a vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése acetoxicsoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése S-acil-csoport; R^3 jelentése hidroxil- vagy aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Szintén előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése cipioniloxicsoport; R^3 jelentése acetoxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=O$ csoport. Ugyancsak előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $N(CH_3)_2$ csoport; R^2 jelentése metoxicsoport; R^3 jelentése acetoxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=N-OR^5$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése például hidrogénatom vagy alkilcsoport, például metil-, etil- vagy hasonló csoport. Szintén előnyösek azok a vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport; R^2 és R^3 jelentése acetoxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése $=N-OR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése például hidrogénatom vagy alkil-, például metil-, etil- vagy hasonló csoport.

Az előnyös vegyületek közül név szerint is megemlíjük a következőket: 17α -acetoxi-21-fluor- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -acetoxi-21-klór- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -acetoxi-21-bróm- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α ,21-diacetoxi- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -hidroxil-21-acetil-tio- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -acetoxi-21-acetil-tio- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -acetoxi-21-etoxi- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17α -acetoxi-21-metil- 11β -(4-N,N-dimetil-amino-

-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17 α -acetoxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17 α -acetoxi-21-etoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17 α -acetoxi-21-(3'-ciklopentil-propionil-oxi)-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17 α -acetoxi-21-hidroxil-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion, 17 α ,21-diacetoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion-3-oxim és 17 α -acet-oxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion-3-oxim.

A találmány szerinti vegyületek számos hagyományos szintetikus kémiai eljárással könnyen előállíthatók. A találmány szerinti vegyületeket rendszerint az 1., 2. és 3. reakcióvázlaton bemutatott szintetikus úton állítjuk elő. Általában különböző reakcióképes csoportokat, például fluor-, klór-, brómatomot, metil-, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, acil-oxi-, cipionil-oxi- vagy acil-tio-csoportot viszünk be a C-21 helyzetbe, az alapvegyületbe, amely a 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion (CDB-2914 vagy C-21H vegyület), az 1., 2. és 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárással. Például valamennyi 21-helyzetben halogénezett vegyület előállítására a 21-fluor-származék kivételével az (5) képletű 11 β -ciano-hidrint a szilíciumos nukleofil gyűrűzárásos eljárással (SNAP) reagáltatjuk. A fluorszármazékot a 21-metilátból lehet könnyen előállítani kálium-fluoriddal acetonitrilben korona-éter jelenlétében. Ezen kívül a 17 α -acetoxi-21-ol-származékot [(41) képletű vegyület] szelektíven állítottunk elő a (18) képletű etoxi-etilidén-dioxi-származékból pufferolt hidrolízissel, míg a (8) képletű 17 α -ol-21-acetát-származékot úgy állítottuk elő, hogy a 21-helyzetben halogénnel szubsztituált származékot kálium-acetáttal reagáltattunk. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy mind a 21-acetátból, mint a 17-acetátból a (9) képletű 17 α -21-diol keletkezik bázissal katalizált metanolízis útján. Ezután a 17 α -21-diolt könnyű átalakítani vegyes anhidrid eljárással a (15) képletű 17 α -21-diacetáttá. A (40) képletű 17 α -acetoxi-21-cipionát előállításával kapcsolatban megjegyezzük, hogy a (9) képletű 17 α -21-diol C-21 helyzetű hidroxilcsoportját először a megfelelő (39) képletű cipionáttá alakítottuk, és ezután acetileztük a 17 α -hidroxil-csoportot. A (17) képletű 17 α -acetoxi-21-tio-acetátot úgy állítottuk elő, hogy a megfelelő (7B) képletű brómvegyületből in situ előállított 21-jód-származékot kálium-tioacetáttal reagáltattunk, majd a 17 α -alkoholt acetileztük az 1. reakcióvázlaton bemutatott módon.

Ezen kívül a (28) képletű 21-metil-analógot a 2. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állítjuk elő. Ezen a reakcióvázlaton a kulcsreakciók a következők: (1) a 17 α -ciano-hidrin átalakítása 17 α -trimetil-szilil-oxi-17 β -aldehiddé és (2) a 21-metil-progeszteron váz kialakítása (21) képletű vegyületből (22) képletű vegyület előállítására.

A (38) képletű 21-metoxi analógot a 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állítjuk elő. Ezen a reakcióvázlaton a kulcslépés a C-3 és C-20 helyzetben védett 17 α ,21-diol reakciója a Meerwein-féle trimetil-oxónium-tetrafluor-borát-sóval a szterikusan jobban gátolt, kevésbé nukleofil protonmegkötő bázis, az 1-8-bisz(dimetil-amino)-naftalin jelenlétében, így szelektíven metilezzük a kevésbé gátolt 21-hidroxil-csoportot. A (34) képletű nyers 21-metoxi-vegyületet ezután epoxidáljuk, így az α - és β -epoxidok 2:1 arányú keverékét kapjuk (ezt ^1H NMR eljárással mutatjuk ki). A (35) képletű nyers epoxidot közvetlenül reagáltatjuk a réz(I)-vegyülettel katalizált konjugált Grignard-addícióban, feltéve, hogy a nyers epoxid 66%-a volt a kívánt α -epoxid, ezután hidrolízist és acetilezést végzünk, így a (38) képletű 21-metoxi-származékhoz jutunk 98 %-os tisztasággal. Hasonló eljárással állítjuk elő a (46) képletű 21-etoxi-származékot trietil-oxónium-tetrafluor-borátsó felhasználásával. A (15) képletű 21-acetát és a (38) képletű 21-metoxi-származékot hidroxil-amin-

-hidrokloriddal reagáltatjuk, majd a pH-t 7-re állítjuk be, így a kívánt (47), illetve (48) képletű 3-oximot állítjuk elő szín- és anti-izomerek keveréke formájában. Ilyen körülmények között a sztérikusan gázolt C-20 keton nem reagál, ezt IR spektroszkópiás eljárással mutatjuk ki. A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazott szintézis részletesebb ismertetése a későbbiekben a példákban történik.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatékony progesztációt gátló vegyületek, ugyanakkor minimális az antiglikokortikoid hatásuk. Az progesztációt gátló hatásuk révén az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen lehet felhasználni többek között a következőkre: közelebbről az progesztációt gátló hatású vegyületekre az jellemző, hogy a progeszteron hatását antagonizálják. Mivel a találmány szerinti vegyületek ilyen hatásúak, különösen előnyösen alkalmazhatók a menstruációs ciklus hormonális szabálytalanságainak a szabályozására endometriózis és dizmenorrea kezelésére és menstruáció kiváltására. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók hormonterápia végzésére akár önmagukban, akár ösztrogén anyagokkal kombinálva menopauzában lévő nőknél vagy olyan nőknél, akiknél a petefészek hormontermelése másképpen gátolt.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók ezen kívül a teljes reprodukciós ciklus alatt termékenység szabályozására. Hosszútávú fogamzásgátlás céljából a találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk folyamatosan vagy szakaszosan a dózistól függően. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek különösen előnyösen használhatók aktus utáni fogamzásgátlóként úgy, hogy a méhet beágyazódásra alkalmatlanná teszik, továbbá alkalmazhatók havi egyszeri fogamzásgátlószerként is. A vegyületeket alkalmazhatjuk prosztaglandinokkal, oxitocinokkal és hasonló vegyületekkel együtt is.

A találmány szerinti vegyületek egy további fontos alkalmazási területe azon alapul, hogy a vegyületek képesek hormonfüggő rákok növekedésének lassítására. Ilyen rákfélék például a vese-, emlő-, endometrium-, petefészek-rákok, továbbá a prosztata-rák, amelyekre jellemző, hogy progeszteron receptorokkal rendelkeznek, és várható, hogy reagálnak a találmány szerinti vegyületekre. A találmány szerinti vegyületek további felhasználási területei az emlő- és a méhfibroma megbetegedések kezelése.

A fenti találmány szerinti alkalmazási területekhez megfelelő vegyületek könnyen azonosíthatók olyan in vitro és in vivo vizsgálati módszerekkel, amelyek szakember számára jól ismertek, és amelyeket szakemberek rendszeresen alkalmaznak. Például egy adott vegyület progesztációt gátló tulajdonságainak meghatározására alkalmazható például az anti-McGinty tesz és/vagy az anti-Clauberg tesz, amelyeket a későbbiek során a példákban ismertetünk. Ezen kívül könnyen meghatározhatjuk egy adott vegyület képességét a progeszteron és/vagy a glükokortikoid receptorokhoz történő kötődésre a példákban ismertetett módszerekkel. Könnyű meghatározni továbbá egy adott vegyület képességét rosszindulatú tumorsejtek növekedésének gátlására vagy rosszindulatú sejtek daganatképződési hajlamának megszüntetésére in vitro vagy in vivo. Például tumor sejtvonalakat különböző koncentrációjú vizsgált vegyülettel hozunk érintkezésbe, majd különböző előre meghatározott időpontokban megmérhetjük a sejtek életképességét. Erre a célra alkalmazhatjuk például az úgynevezett Alamar Blue® vizsgálatot (ez kereskedelmi forgalomban beszerezhető a BioSource, International of Camarillo, Kalifornia cégtől). A találmány szerinti alkalmazási területeken felhasználható vegyületek kiválasztásához egyéb, szakember számára ismert vizsgálatot is alkalmazhatunk.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk bármely melegvérű emlősnek, így embernek, háziállatoknak és a mezőgazdaságban tenyésztett állatoknak. A háziállatok közé tartoznak a macskák, kutyák

stb., a mezőgazdaságban tenyésztett állatok közé tartoznak a tehenek, lovak, sertések, juhok, kecskék és hasonlóak.

A közvetlenül adagolható gyógyszerkészítmények előállításához a vívőanyagokkal összekeverendő hatóanyag mennyisége függ a kezelt betegségtől, az emlős fajtájától, és az adagolás módjától. Például egy szteroid dózisegység előnyösen tartalmazhat 0,1 mg és 1 g közötti hatóanyagot. Különösen előnyösen a dózisegység 0,001 és 0,5 g közötti hatóanyagot tartalmaz. Magától értetődik azonban, hogy egy adott beteg esetében az adott dózist számos tényező határozza meg, ezek közé tartozik az alkalmazott adott vegyület hatékonysága, a kezelt egyed életkora, testtömege, általános egészségi állapota, neme és táplálkozása; az adagolás időtartama és módja, a kiválasztás sebessége, egyéb korábban adagolt hatóanyagok és a kezelt betegség súlyossága, amint az szakember számára nyilvánvaló.

A találmány szerinti vegyületeket számos módon adagolhatjuk, így például azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek orálisan hatékonyak, adagolhatjuk oldat, szuszpenzió, emulzió, tabletta, beleértve a nyelv alatti és intrabukkális tablettát is, lágy zselatinkapszula, beleértve a lágy zselatin-kapszulában alkalmazott oldatokat is, vizes vagy olajos szuszpenzió, emulzió, pirula, szögletes tabletta, pasztilla, szirup, elixír vagy hasonló formában. Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek parenterális adagolással hatékonyak, depót injekció, implantátum (beleértve a Silastic TM és biodegradálható implantátumokat is (intramuszkuláris vagy intravénás injekció formában adagolhatjuk).

Készítményeket bármely gyógyszerkészítmények előállítására használatos eljárással előállíthatunk, az ilyen készítmények tartalmazhatnak egy vagy több édesítőszert, ízesítőszer, színezéket vagy konzerválószer is. Alkalmazhatunk olyan tablettákat, amelyek a hatóanyagot olyan nem-toxikus gyógyszerészetiileg alkalmazható segédanyagokkal együtt tartalmazzák, amelyek alkalmasak tablettagyártáshoz. Ezek közül a segédanyagok közül megemlítjük az inert hígítószerket, például a kalcium-karbonátot, nátrium-karbonátot, laktózt, kalcium-foszfátot vagy nátrium-foszfátot, a granuláló és szétesést elősegítő szereket, például a kukoricakeményítőt vagy az alginátot; a kötőanyagokat, például a keményítőt, zselatint vagy akáciagumit; és a síkosítószereket, például a magnézium-sztearátot, sztearinsavat és talkumot. A tabletta lehet bevonat nélküli vagy elláthatjuk ezeket bevonattal ismert eljárással abból a célból, hogy késleltessük a tabletta szétesését és a gyomor-bélrendszerben történő felszívódását, ezáltal hosszabb időn keresztül nyújtott hatást érjünk el. Például a hatás késleltethető gliceril-monosztearáttal vagy gliceril-disztearáttal önmagában vagy valamely viasszal együtt.

Az orális alkalmazásra szánt készítmények lehetnek keményzselatin kapszulák is, ilyenkor a hatóanyagot inert szilárd hígítószerrel, például kálium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal vagy kaolinnal keverjük el, vagy a készítmények lehetnek lágy zselatinkapszulák, ahol a hatóanyag vízzel vagy olajos közeggel, például mogyoróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal van elkeverve.

A találmány szerinti vizes szuszpenziók a hatóanyagot vizes szuszpenziók gyártásához alkalmas vívőanyagokkal elkeverve tartalmazzák. Ilyen vívőanyagok például a szusz-pendálószerke, például a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, metil-cellulóz, hidroxí-propil-metil-cellulóz, nátrium-alginát, polivinil-pirrolidon, tragantmészga vagy gumiakácia. Ilyen szereket továbbá a diszpergáló- vagy nedvesítőszerke, például a természetben előforduló foszfatidok, például a lecitin, valamely alkilén-oxid és egy zsírsav kondenzációs terméke (például polietoxi-sztearát), etilén-oxid és hosszú szénláncú alifás alkohol kondenzációs terméke (például heptadeca-etilén-oxi-cetanol), etilén-oxid és zsírsavból és hexitből származó parciális észter kondenzációs terméke (például polietoxi-szorbit-monooléat) vagy etilén-oxid és egy zsírsav és valamely hexit-anhidrid

parciális észtere kondenzációs terméke (például polietoxi-szorbitán monooleát). A vizes szuszpenzió tartalmazhat egy vagy több konzerválószer, például etil- vagy n-propil-parahidroxibenzoátot, egy vagy több színezéket, egy vagy több ízesítőanyagot és egy vagy több édesítőszert, például szacharózt, aszpartámot vagy szacharint. A természetes készítményeket, amint az a szakirodalomból ismert, úgy kell előállítani, hogy ozmolaritásuk megfelelő legyen.

Olajos szuszpenziókat úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot növényi olajban, például földimogyoró olajban, olívaolajban, szezámolajban vagy kókuszdió olajban vagy ásványolajban, például folyékony paraffinban szuszpendálunk. Az olajos szuszpenzió tartalmazhat sűrítőszert, például méhviaszt, kemény paraffint vagy cetil-alkoholt is. A készítményhez édesítőszert is adagolhatunk, így jóízű orális készítményt állítunk elő. Ezeket a készítményeket antioxidáns, például aszkorbinsav hozzáadásával konzerválhatjuk.

Olyan találmány szerinti diszpergálható porokat és granulátumokat, amelyek vizes szuszpenzió előállítására alkalmasak víz hozzáadása esetén, úgy állíthatunk elő a hatóanyagból, hogy azt diszpergáló-, szuszpendáló és/vagy nedvesítőszerezrel és egy vagy több konzerválószerrel összekeverjük. A diszpergáló- vagy nedvesítő- és szuszpendálószerrel közül alkalmazhatjuk azokat, amelyeket fentebb már felsoroltunk. További segédanyagokat, például édesítőszereket, ízesítő- vagy színezőszereket szintén alkalmazhatunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények olaj-a-vízben emulzió alakú is lehet. Az olajos fázis lehet növényi olaj, például olívaolaj vagy földimogyoró olaj, ásványi olaj, például folyékony paraffin vagy ezek keveréke. Az emulgeáló-szerek közül alkalmazhatunk természetben előforduló gumikat, például gumiakáciát vagy tragantmégát, természetben előforduló foszfatideket, például szójalecitint, zsírsavból és hexit anhidridből származó észtereket vagy részleges észtereket, például szorbitán-monooleátot, valamint ezek részleges észtereknek etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékeit, például a polietoxi-szorbitán-monooleátot. Az emulzió édesítő- és ízesítőszereket is tartalmazhat.

Szirupot és elixirt édesítőszerekkel, például glicerinnel, szorbittal vagy szacharinnal állíthatunk elő. Ezek a készítmények tartalmazhatnak puhítószert, konzerválószer, ízesítő- vagy színezőanyagot is.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek steril injektálható készítmény alakúak is, pl. steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenzió készítmények. A szuszpenziót ismert eljárással állíthatjuk elő olyan megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítő- és szuszpendálószerrel felhasználásával, amelyeket fentebb már említettünk. A steril injektálható készítmény lehet steril injektálható oldat vagy szuszpenzió, valamely nem-toxikus, parenterálisan alkalmazható hígítószerezben vagy oldószerezben, például 1,3-bután-diolos oldat. A felhasználható megfelelő vivőanyagok és oldószerek közül példaként megemlíthetjük a vizes és a Ringer-oldatot, amely izotóniás nátrium-klorid. Ezen kívül oldószereként vagy szuszpendáló közegként steril keményített olajat is szoktak használni. Ebből a célból bármely steril keményített olaj felhasználható, beleértve a szintetikus mono- vagy diglicerideket is. Ezen kívül zsírsavakat, például olajsavat is használhatunk az injektálható készítmények előállításánál.

A találmány szerinti vegyületeket rektális adagolással kúp formában is adagolhatjuk. Az ilyen készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő, nem irritáló vivőanyaggal keverjük össze, amely szobahőmérsékleten szilárd, de a rektális hőmérsékleten folyékony, és ezért a véghéliben megolvad, a hatóanyagot leadja. Ilyen anyagok például a kakaóvaj vagy a polietilén-glikolok.

A vegyületeket intranazálisan, intraokulárisan, intravaginalisan és intrarektálisan is adagolhatjuk kúp, befolyással adagolandó készítmény, por vagy aeroszol készítmény formájában.

Azokat a találmány szerinti termékeket, amelyeket előnyösen helyileg alkalmazunk, adagolhatjuk stift, oldat, szuszpenzió, emulzió, gél, krém, kenőcs, paszta, zselé, festék, por vagy aeroszol formában.

A találmányt az alábbiakban részletesen példákkal mutatjuk be. A példák illusztrációként szolgálnak, nem használhatók a találmány oltalmi körének meghatározására vagy korlátozására.

A. (I) általános képletű vegyületek előállítás

1. Példa

A példában a (13) képletű 17 α -acetoxi-21-fluor-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be, az eljárást az (5) képletű vegyületből a szilíciumos nukleofil gyűrűzárási eljárással (SNAP) állítjuk elő.

1. lépés

3,3-Etilén-dioxi-17 β -ciano-17 α -trimetil-szilil-oxi-ösztro-5(10),9(11)-dién [(2) képletű vegyület]

15 g (43,9 mmól) (1) képletű ciano-hidrin-ketál 85 ml piridinnel készített oldatához nitrogén-atmoszférában hozzáadunk 28 ml (27,11 g, 221 mmól) klór-trimetil-szilánt, és az elegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül keverjük. A reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás (TLC) eljárással követjük 2 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal. A reakcióelegyet 50:50 térfogatarányú jég/telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük (1 l), addig keverjük, amíg a jég megolvad, majd háromszor extraháljuk hexánnal. A szerves fázisokat egyesítjük kétszer vízzel, egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó piridint azeotrop desztillációval vákuumban heptán segítségével távolítjuk el, és így 18 g nyersterméket kapunk hab formájában. Ezt dietil-éter/hexán elegyből kristályosítjuk, és így 16,35 g (2) képletű tiszta szilil-étert kapunk fehér, szilárd anyag formájában 90 %-os kitermeléssel; op.: 100-102°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2880, 2232 és 1254 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,11 (s, 9H, OSiMe₃), 0,73 (s, 3H, 18-CH₃), 3,83 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-) és 5,49 (széles s, 1H, 11 α -H).

2. lépés

3,3-Etilén-dioxi-5 α ,10 α -epoxi-17 β -ciano-17 α -trimetil-szilil-oxi-ösztro-9(11)-én [(3) képletű vegyület]

6 ml 30 %-os (58,6 mmól) hidrogén-peroxidot erőteljes keverés közben hozzáadunk 11,8 g (53,6 mmól) hexafluor-aceton-trihidrát és 6,8 g (47,9 mmól) Na₂HPO₄ 150 ml metilén-kloriddal készített jeges fürdőn 0°C-ra lehűtött elegyéhez. A reakcióelegyet 0°C-on 30 percig keverjük, majd hozzáadjuk 16 g (38,7 mmól) (2) képletű szilil-éter 10 ml metilén-kloriddal készített, előzetesen 0°C-ra lehűtött oldatát. A reakcióelegyet ezután 0°C-on 8 órán keresztül keverjük. Ekkor a vékonyrétegekromatográfiás eljárás szerint 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva a reakció még nem teljes, ezért az elegyet éjszakán át 4°C-on még keverjük. A reakcióelegyet 200 ml metilén-kloriddal hígítjuk, kétszer 10 %-os nátrium-szulfit-oldattal, egyszer telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 16,8 g nyers epoxid-keveréket kapunk, amely az 5 α ,10 α -epoxid és az 5 β -10 β -epoxid 70:30 arányú keveréke. A nyersterméket dietil-éter/hexán elegyből kristályosítjuk, és így 8,5 g tiszta (3) képletű 5 α ,10 α -epoxidot kapunk fehér, szilárd anyag formájában 50 %-os kitermeléssel; op.: 164-165°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2940, 2872, 2228 és 1252 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,23 (s, 9H, OSiMe₃), 0,91 (s, 3H, 18-CH₃), 3,91 (s, 4H, OCH₂CH₂O) és 6,12 (széles s, 1H, 11 α -H).

3. lépés

3,3-Etilén-dioxi-5 α -hidroxi-11 β -4-N,N-dimetil-amino-fenil)-17 β -ciano-17 α -trimetil-szilil-oxi- β -sztra-9(10)-én [(4) képletű vegyület]

2,6 g (107 mmól) magnéziumot 1,0 l-es háromnyakú, mágneses keverővel, adagoló tölcserrel és hűtővel ellátott lombikba töltünk. Hozzáadunk egy jódkristályt, majd 100 ml vízmentes tetrahidrofuránt és egy néhány csepp 1,2-dibróm-etánt. Az elegyet nitrogénatmoszférában keverjük, meleg vizes fürdőn melegítjük, míg látható reakció megy végbe. Ekkor cseppenként 20 perc alatt hozzáadjuk 19,6 g (98 mmól) 4-bróm-N,N-dimetil-anilín 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd az elegyet további 1,5 órán keresztül keverjük. Ekkor 1,0 g (10,1 mmól) szilárd réz(I)-kloridot adagolunk, majd 30 perccel később a reakcióelegyhez hozzáadjuk 8,4 g (19,5 mmól) (3) képletű 5 α ,10 α -epoxid 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával a reakciót leállítjuk. Erőteljes keverés közben a reakcióelegyen 30 percig levegőt buborékoltatunk át. Az elegyet ezután 250 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a fázisokat hagyjuk elválni. A tetrahidrofurános éteres oldatot háromszor 10 %-os ammónium-klorid-oldattal, háromszor 2 N ammónium-hidroxid-oldattal és egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersteget dietil-éterből kristályosítjuk és így 8,6 g tiszta (4) képletű vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában 80 %-os kitermeléssel; op.: 222-224°C (bomlik. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3221, 2951, 2232, 1613, 1517 és 1253 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) β 0,20 (s, 9H, OSiMe_3), 0,5 (s, 3H, 18- CH_3), 2,83 (s, 6H, NMe_2), 3,9 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,3 (m, 1H, 11 α -H), 6,63 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH) és 7,03 (d, $J = 9$ Hz, 2' és 6' aromás CH).

4. lépés

11 β -(4-N,N-Dimetil-amino-fenil)-11 β -ciano-17 α -hidroxi- β -sztra-4,9-dién-3-on [(5) képletű vegyület]

8,5 g (15,4 mmól) (4) képletű Grignard adduktot 50 ml tetrahidrofuránban oldunk, és a rendszer nitrogénnel átöblítjük. Hozzáadunk 150 ml jegecetet és 50 ml vizet, majd a reakcióelegyet 4 órán keresztül 50°C-on melegítjük. Az illékony komponenseket vákuumban nitrogénáramban lepároljuk, és a visszamaradó savat ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. A reakcióelegyet háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, a szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel, egyszer telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterből kristályosítjuk, és így 3,1 g (5) képletű ciano-hidrint kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában. Az anyalikórt kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 50 térf.% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, majd a terméket kristályosítjuk, 1,8 g további cím szerinti vegyületet kapunk. Az (5) képletű ciano-hidridre tehát összesen 4,9 g a hozam, amely 76,2 %; op.: 152-154°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3384, 2950, 2231, 1646, 1606 és 1520 cm^{-1} . NMR = CDCl_3) β 0,67 (s, 3H, 18- CH_3), 2,97 (s, 6H, NMe_2), 4,38 (széles s, 1H, 11 α -H), 5,83 (s, 1H, 4-CH), 6,7 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH) és 7,1 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6' aromás CH).

5. lépés

11 β -(4-N,N-Dimetil-amino-fenil)-17 β -ciano-17 α -bróm-metil-dimetil-szilil-oxi- β -sztra-4,9-dién-3-on [(6) képletű vegyület]

4,8 g (11,52 mmól) (5) képletű ciano-hidrin, 2,5 ml (17,8 mmól) trietil-amin és 0,4 g (3,3 mmól) dimetil-amino-piridin (DMAP) 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadunk 2 ml (14,66 mmól) bróm-metil-dimetil-szilil-kloridot. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, hexánnal hígítjuk, celit szűrőn leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 40 térf.% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 4,8 g tiszta (6) képletű szilil-étert kapunk fehér, szilárd anyag formájában 73,4 %-os hozammal; op.: 176-177°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2950, 2882, 2229, 1660, 1613 és 1519 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,41 (s, 6H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0,6 (s, 3H, 18- CH_3), 2,61 (s, 2H, $-\text{SiCH}_2\text{Br}$), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 4,4 (széles m, 1H, 11-CH), 5,77 (s, 1H, 4-CH), 6,66 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH) és 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 2' és 6' aromás CH).

6A. lépés

17 α -Hidroxi-21-klór-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(7A) képletű vegyület]

370 mg (0,71 mmól) (6) képletű szilil-éter 7,0 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát vízmentes körülmények között mechanikai keverés közben -78°C-ra hűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 1,2 ml (1,77 mmól) 1,5 mólos ciklohexánnal készített lítium-diizopropil-amid-oldatot. A reakcióelegyet -78°C-on 45 percig keverjük, majd -40°C-ra melegítjük. A reakciót 10 ml 4 N sósav hozzáadásával befagyaszttjuk, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A savfelesleget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat óvatos hozzáadásával semlegesítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, és így 378 mg nyers terméket kapunk. A kapott anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 7,5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 179 mg (7A) képletű 21-klór-kefent kapunk stabil hab formájában 54 %-os kitermeléssel. MS (EI) m/z (relatív intenzitás) 467 (M^+ , 70), 431 ($M^+ - 36$, 8), 134(18) és 121(100) FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3363, 2940, 1727, 1641 és 1517 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,37 (s, 3H, 18- CH_3), 2,90 (s, 6H, NMe_2), 4,40 (széles d, 1H, 11H, 11 α -H), 4,5 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J' = 12$ Hz, 21- CH_2Cl), 5,77 (s, 1H, C-4 H), 6,67 és 7,0 (d, 4 H, aromás CH).

(7A) képletű vegyület előállítása (5) képletű vegyületből: Egyedényes klór-metil-dimetil-szililezés/LDA reakció (5. és 6. lépés)

2,25 g (5,4 mmól) (5) képletű ciano-hidrin, 1,02 ml (7,29 mmól) TEA és 165 mg (1,35 mmól) DMAP 20 ml THF-nal készített oldatához 0,82 ml (6,21 mmól) klór-metil-dimetil-szilil-kloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd 30 ml tetrahidrofuránnal hígítjuk. Az elegyet -78°C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 14,4 ml 1,5 mólos ciklohexánnal készített LDA-t. Az elegyet 45 percig -78°C-on keverjük, majd -40°C-ra melegítjük. A reakciót 4 N sósav hozzáadásával befagyaszttjuk, és hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A savfelesleget telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd az elegyet vízzel hígítjuk. A vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, így 3,24 g maradékot kapunk. Ezt kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 7,5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 1,13 g (7A) képletű vegyületet kapunk 45 %-os kitermeléssel. A vegyület minden szempontból megegyezik az előzőekben ismertetett kétlépéses eljárással előállított (7A) képletű 21-klór-ketonnal.

6B. lépés

17 α -Hidroxi-21-bróm-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(7B) képletű vegyület]

2,9 g (5,11 mmól) (6) képletű szilil-éter 80 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát vízmentes körülmények között mechanikai keverés közben -78°C-ra hűtjük, és csep-penként hozzáadunk 10,2 ml (15,3 mmól) 1,5 mólos ciklo-hexánnal készített lítium-diizopropil-amid (LDA) oldatot. 1 óra elteltével a reakcióelegy viszkózussá válik, csaknem géles lesz a konzisztenciája. A reakciót -78°C-on 50 ml (200 mmól) 4N HBr hozzáadásával befagyaszttjuk, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A savfelesleget 15 ml koncentrált ammónium-hidroxid-oldat lassú hozzáadásával semlegesítjük, majd az elegyet 100 ml vízre öntjük, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor mossuk vízzel, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 3,1 g nyersterméket kapunk hab formájában. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, és így a (7B) képletű 21-bróm és a (7A) képletű 21-klór-származékot 94:6 arányban kapjuk meg. Ezt reverz fázisú HPLC eljárással mutatjuk ki NovaPak kolonnán, eluensként metil-alkohol/viz/trietil-amin 70:30:0,33 térfogatarányú ele-gyével, 1,0 ml/perc áramlási sebességgel 302 nm hullámhosszon. MS(EI) m/z (relatív intenzitás): 513 (M⁺ +2, 10), 512 (M⁺, 20), 431(18) és 121 (100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3327, 2948, 1723, 1660, 1611 és 1518 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ (s, 3H, 18-CH₃), 2,80 (s, 6H, NMe₂), 4,3 (széles m, 3H, 11 α -H és 21-CH₂Br), 5,65 (s, 1H, 4-CH), 6,55 (d, J = 9 Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH) és 6,9 (d, J = 9 Hz, 2' és 6' aromás CH). Az elegyet a következő lépéshez további tisztítás nélkül használjuk fel.

7. lépés

17 α -Hidroxi-21-acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(8) képletű vegyület]

1,8 g (3,5 mmól) (7A) és (7B) 21-halogénezett szteroid 94:6 arányú elegyét és 10 g (102 mmól) kálium-acetátot acetonban oldva nitrogénatmoszférában 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor a vékonyrétegekromatográfiás eljárás szerint, amelyet 10 térfogat% acetont tartalmazó metilén-kloriddal mint eluenssel végzünk, kiindulási vegyület már nem mutatható ki. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, leszűrjük, vákuumban bepároljuk, 200 ml vízzel hígítjuk, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer mossuk vízzel, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1,6 g nyers (8) képletű acetátot kapunk hab formájában 93 %-os kitermeléssel. A tiszta (8) képletű acetátból kis mintát megszilárdítunk úgy, hogy éterrel eldörzsöljük, majd a mintát megelemezük. A kapott mintának nincs tiszta olvadáspontja, szilárd marad 300°C-on is. MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 491(M⁺, 72), 431(6), 314(17) és 121(100) FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3326, 2949, 1752, 1733, 1639, 1613, 1588 és 1519 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,43 (s, 3H, 18-CH₃), 2,27 (s, 3H, OAc), 3,0 (s, 6H, NMe₂), 4,5 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,25 (dd, J₁ = 29,7 Hz, J₂ = 24 Hz, 2H, CH₂OAc), 5,87 (s, 1H, 4-CH), 6,77 (d, J = 9 Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). Elemanalízis a C₃₀H₃₇NO₅ · ½ H₂O összegképlet alapján: számított: C, 71,97; H, 7,65; N, 2,80; talált: C 72,16; H, 7,48; N, 2,90.

8. lépés

1 7 α ,21-Dihidroxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpragna-4,9-dién-3,20-dion [(9) képletű vegyület]

1,6 g (3,25 mmól) (8) képletű 21-acetát 100 ml metanollal készített oldatát oxigénmentesítjük úgy, hogy az oldaton 30 percen keresztül lassan nitrogént buborékoltatunk át. Az elegyhez hozzáadunk 10 ml (5 mmól) 0,5 mólos ionmentes vízzel készített kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, amelyet hasonló módon oxigénmentesítettünk, majd az elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és a reakció előrehaladását TLC eljárással (eluensként 5 térf.% izopropil-alkoholt tartalmazó metilén-kloridot használva) követjük. Eszerint a reakció 2 óra alatt teljessé válik. A reakcióelegyet ekkor 1 mólos ecetsav-oldattal semlegesítjük, majd a metanolt vákuumban nitrogénárammal lepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal felvesszük, háromszor mossuk vízzel, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 1,6 g maradékot kapunk. Ezt az anyagot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 3 térf.% izopropil-alkoholt tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kapott vegyületet metanolból vízzel kicsapatjuk, és így 1,1 g (9) képletű diolt kapunk sárga színű amorf szilárd anyag formájában 75 %-os kitermeléssel; op.: lágyul 130°C-on. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3391, 2946, 1712, 1654, 1612 és 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,35 (s, 3H, 18- CH_3), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 4,5 (m, 3H, 11 α -H és $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5,77 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $H = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 449(M^+ , 51), 431(14), 419(9), 389(27), 343(9) és 121(100). Elemanalízis a $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján: számított: C, 73,33; H, 7,91; N, 3,05; talált: C, 73,52; H, 7,70; N, 3,06.

9. lépés:

17 α -Hidroxi-21-metil-oxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(10) képletű vegyület]

0,5 g (1,11 mmól) (9) képletű diolt és 0,25 ml (1,8 mmól) trietil-amin 10 ml vízmentes piridinnel készített oldatát nitrogénatmoszférában 0°C-ra lehűtjük jeges fűrdővel, majd hozzáadunk 0,125 ml (1,615 mmól) metánszulfonil-kloridot. Az elegyet 0°C-on 1 órán keresztül keverjük, ekkor a vékonyrétegekromatográfiás eljárással, amelyet etil-acetáttal és vízzel kezelt reakcióelegyből vett mintán 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal végzünk, a reakció teljessé válása mutatható ki. A reakcióelegyhez 50 ml hideg vizet adunk, majd háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A piridin-maradékot heptánnal azeotrop vákuumdesztillációval távolítjuk el. 0,62 g maradékot kapunk. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-klorid felhasználásával. A kapott vegyületet dietil-éterrel eldörzsöljük, és így 0,46 g tiszta (10) képletű 21-metilátot kapunk sárga színű, szilárd anyag formájában 78,4 %-os kitermeléssel; op.: 146-149°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3298, 2947, 2738, 1630, 1614, 1518 és 1174 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,39 (s, 3H, 18- CH_3), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 3,2 (s, 3H, OSO_2CH_3), 4,4 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,27 (dd, $= 27$ Hz, $H_2 = 18$ Hz, 2H, CH_2OMs), 5,79 (s, 1H, 4-CH), 6,69 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH).

10. lépés

17 α -Hidroxi-21-fluor-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(11) képletű vegyület] és 17-spirooxetano-3'-oxo-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3-on [(12) képletű vegyület előállítás]

0,4 g (0,758 mmól) (10) képletű 21-metilát, 0,5 g (8,6 mmól) kálium-fluorid és 0,5 g (1,9 mmól) 18-korona-6-éter 15 ml CH_3CN elegyét nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és a reakció

előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással eluensként 6 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot alkalmazva követjük. 1 óra elteltével a kiindulási vegyület elfogy, és két főtermék keletkezik. A reakció-elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, 150 ml vízzel hígítjuk, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Az elegyet gyorskromatográfiás eljárással, eluensként 6 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot alkalmazva elválasztjuk, és így 0,158 g (11) képletű 21-fluor-származékot izolálunk halványsárga, szilárd anyag formájában 46 %-os kitermeléssel, ennek olvadáspontja 132-135°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3492-3303, 2948, 1733, 1652, 1610 és 1519 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,40 (s, 3H, 18- CH_3), 2,90 (s, 6H, NMe_2), 4,4 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,26 (dd, $J_{\text{HF}} = 48,6$ Hz, $H_1 = 16,2$ Hz, $H_2 = 22$ Hz, 2H, CH_2F), 5,77 8s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,01 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 451 (M^+ , 33) és 121(100).

A fenti (11) képletű vegyületen kívül 0,177 g (12) képletű oxetán-3'-ont is kapunk piszkosfehér színű amorf por formájában 54,1 %-os kitermeléssel; op.: 95°C-on lágyul. MR (EI): m/z (relatív intenzitás) 431(M^+ , 38), 134(14) és 121(100) FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2941, 1809, 1663, 1613 és 1519 cm^{-1} . Reverz fázisú HPLC eljárással NovaPak C_{18} kolonnán eluensként acetonitril/viz/trietil-amin 50:50:0,033 térfogatarányú elegyét használva 1 ml/perc áramlási sebességgel és 302 nm hullámhossznál vizsgálva azt tapasztaljuk, hogy ez a vegyület 97 %-os tisztaságú, és retenciósideje (R_T) 13,39 perc. NMR (CDCl_3) δ 0,55 (s, 3H, 18- CH_3), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 4,45 (széles d, $J = 6,7$ Hz, 1H, 11 α -H), 5,03 (dd, $J_1 = 17,1$ Hz, $H_2 = 15,3$ Hz, 2H, 21- CH_2), 5,79 (s, 1H, 4-CH), 6,69 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH), 7,03 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). Elemanalízis a $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ összegképlet alapján: számított: C, 77,93; H, 7,71; N, 3,25; talált: C, 77,80; H, 7,62; N, 3,11.

11. lépés

17 α -Acetoxi-21-fluor-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(13) képletű vegyület]

1,75 ml (12,39 mmól) trifluor-ecetsav, 0,7 ml (12,14 mmól) jégecet és 10 ml vízmentes metilén-klorid elegyét szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában fél órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtjük jeges fürdőn, majd hozzáadunk 0,1 g (0,53 mmól) toluol-szulfonsav-monohidrátot. Ezután fecskendőn keresztül hozzáadjuk 0,28 g (0,62 mmól) (11) képletű 21-fluor-17 α -alkohol vízmentes metilén-kloriddal készített oldatát, és a reakcióelegyet 0°C-on 6,5 órán keresztül keverjük. Ekkor a vékonyrétegekromatográfiás eljárás (eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva) a reakció teljessé válását jelzi. Az elegyet háromszor vízzel hígítjuk, koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat vízzel mossuk, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,32 g nyersteget kapunk hab formájában. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kapott terméket heptánnal és pentánnal eldörzsöljük, így 0,18 g tiszta (13) képletű 21-fluor-17 α -acetátot kapunk fehér, amorf szilárd anyag formájában 58,8 %-os kitermeléssel; op.: 169-173°C. A terméket reverz fázisú HPLC eljárással NovaPak C_{18} kolonnán analizáljuk, eluensként metanol/viz/trietil-amin 70:30:0,033 térfogatarányú elegyét használjuk, áramlási sebesség 1 ml/perc, és a vizsgálatot 302 nm hullámhosszon végezzük. Azt tapasztaljuk, hogy a termék 98,9 % tisztaságú, és retenciósideje $R_T = 5,97$ perc. MS(EI), m/z (relatív intenzitás): 493(M^+ , 32), 134 (14), 122(13) és 121(100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2946, 1739, 1662, 1612 és 1510 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,40 (s,

3H, 18-CH₃), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,90 (s, 6H, NMe₂), 4,4 (széles d, 1H, 11 α -H), 4,95 (dq, J_{HF} = 48 Hz, H_I = 16 Hz, H₂ = 22 Hz, 2H, CH₂F), 5,80 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, J = 9 Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,03 (d, J = 9 Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). Elemanalízis a C₃₀H₃₆FNO₄ összegképlet alapján: számított: C, 73,11; H, 7,35; N, 2,84; talált: C, 72,96; H, 7,47; N, 2,84.

2. Példa

Ebben a példában a (14A) képletű 17 α -aceoxi-21-klor-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

2,2 ml (15,56 mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid 25 ml metilén-kloriddal készített oldatához 0,89 ml (15,56 mmól) ecetsavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, hozzáadunk 137 mg (0,72 mmól) paratoluol-szulfon-savat. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtjük, és hozzáadjuk 364 mg (0,78 mmól) (7A) képletű vegyület 2,0 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, majd a reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat óvatos hozzáadásával befagyaszthatjuk. A reakcióelegyet metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves oldatokat vízzel, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, így 412 mg stabil habot kapunk. Ezt az anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 210 mg (8) képletű vegyületet kapunk 53 %-os kitermeléssel amorf hab formájában, amely nem kristályosítható át a legkülönbözőbb oldószerekből sem. A vegyületet reverz fázisú HPLC eljárással analizáljuk NovaPak C₁₈ kolonnán, eluensként 30 térf.%-os vizes metanolt használunk, amely 0,033 térf.% TEA-t is tartalmaz. Áramlási sebesség 1,0 ml/perc, detektálás hullámhossza 260 nm. Az elemzés szerint a vegyület körülbelül 95 %-os tisztaságú. Ezért az anyagot preparatív HPLC eljárással tisztítjuk Whatman Magnum Partisil 10-ODS-3 kolonnán, eluensként 0,033 térf.% TEA-t tartalmazó vizes metanolt használunk; áramlási sebesség 10 ml/perc, detektálás hullámhossza 325 nm; 158 mg (14A) képletű vegyületet kapunk amorf, sárga színű hab formájában 48 %-os kitermeléssel. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2947, 1731, 1660, 1610 és 1518 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 3H, 18-CH₃), 2,13 (s, 3H, 17 α -OAc), 2,90 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,23 (dd, J = 15 Hz, J' = 9 Hz, 2H, -CH₂Cl), 4,4 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,72 (s, 1H, C-4H), 6,67 és 7,0 (d, 4H, aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 510(M⁺, 6), 509 (M⁺ -1, 16), 134 és 121(100). Elemanalízis a C₃₅H₃₆NO₄Cl összegképlet alapján: számított: C, 70,64; H, 7,11; N, 2,75; talált: C, 70,46; H, 7,10; N, 2,76.

3. Példa

A példában a (14B) képletű 17 α -acetoxi-21-bróm-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

1. lépés:

(7B) képletű vegyület tisztítása

A tiszta (7B) képletű 21-bróm-származékot a 21-helyzetben halogénezett termék, a (7B) és (7A) képletű vegyület 90:10 arányú keverékéből izoláljuk Waters Prep LC rendszerrel NovaPak C₁₈ kolonnán (40 x 100 mm), eluensként 30 térf.%-os vizes metanolt használunk, amely 0,03 térf.% trietil-amint is tartalmaz. Áramlási sebesség 35 ml/perc, hullámhossz 334 nm. Összesen 0,75 g (7B):(7A) 90:10 arányú keverékét kromatografáljuk tiszter, egyenként 75 mg-ot alkalmazva, így 0,5 g tiszta (7B) képletű 21-bróm-származékot kapunk halványsárga szilárd anyag formájában 67 %-os kitermeléssel. Ez az anyag az analitikai HPLC eljárás szerint több mint 99 %-os tisztaságú. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3327, 2948, 1723, 1660, 1611 és 1518 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,3 (s, 3H, 18-CH₃), 2,80 (s, 6H, NMe₂), 4,33 (dd, J = 12 Hz, J₂ = 9 Hz, 2H, 21-

-CH₂Br), 4,40 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,65 (s, 1H, 4-CH), 6,55 (d, J = 9 Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH), 6,9 (d, J = 9 Hz, 2' és 6' aromás CH).

2. lépés

A (14B) képletű célvegyület előállítása

1,64 ml (11,68 mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid, 0,67 ml (11,52 mmól) jégacet és 10 ml vízmentes metilén-klorid elegyét nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd jeges fürdőn 0°C-ra hűtjük. Hozzáadunk 0,1 g (0,52 mmól) paratoluol-szulfonsav-monohidrátot, majd hozzáadjuk 0,3 g (0,59 mmól) (7B) képletű 21-bróm-alkohol-származék 2 ml vízmentes metilén-kloriddal készített oldatát.

A reakcióelegyet 0°C-on keverjük, és a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük, eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 2 óra elteltével a reakció teljessé válik. Ekkor a reakcióelegyet 10 ml vízzel hígítjuk, koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves oldatokat háromszor mossuk vízzel, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,35 g maradékot kapunk hab formájában. Ezt az anyagot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kapott vegyületet dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítjuk, és így 0,24 g (14B) képletű 21-bróm-acetátot kapunk. A vegyület NMR eljárással végzett elemzése szerint a termék jelentős mennyiségű étert tartalmaz kristályosítási oldószerként. A terméket ezért 3 ml metilén-kloridban feloldjuk, és az oldószert lepároljuk. A kapott olajat heptánnal eldörzsöljük, pentánnal mossuk és vákuumban megszáritjuk. 0,16 g tiszta (14B) képletű 21-bróm-vegyületet kapunk fehér, kristályos szilárd anyag formájában 49 %-os kitermeléssel; op.: 141-145°C. MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 555 (M⁺ + 2, 82), 553 (M⁺, 76), 475(13), 414(8), 372(13), 134(15) és 121(100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2933, 1730, 1664, 1613, 1596 és 1519 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 3H, 18-CH₃), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,80 (s, 6H, NMe₂), 4,07 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 7 Hz, 2H, 21-CH₂Br), 4,40 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,83 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, J = 9 Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH), 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H, 2' és 6' aromás CH). Elemzés a C₃₀H₃₅BrNO₄ · 1,5 H₂O összegképlet alapján: számított: C, 64,98; H, 6,54; Br, 14,41; N, 2,53; talált: C, 64,82; H, 6,62; N, 2,27.

4. Példa

A példában a 17 α ,21-diacetoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(15) képletű vegyület] előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

4,0 ml (28,3 mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid, 1,6 ml (27,7 mmól) jégacet és 10 ml vízmentes metilén-klorid elegyét nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd jeges fürdőn 0°C-ra hűtjük. Hozzáadunk 0,1 g (0,53 mmól) paratoluol-szulfonsav-monohidrátot, és hozzáadjuk 0,345 g (0,77 mmól) (9) képletű 17 α -21-diol 2 ml vízmentes metilén-kloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet 0°C-on keverjük, és a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. Két óra elteltével a reakció eszerint teljessé válik. A reakcióelegyet 10 ml vízzel hígítjuk, koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,4 g maradékot kapunk hab formájában, ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kapott vegyületet heptánnal és pentánnal eldörzsöljük, és így 0,24 g (15) képletű 17 α -21-diacetátot kapunk amorf, sárga színű szilárd anyag formájában 58,4 %-os kitermeléssel; op.: 128-134°C. A terméket megvizsgáljuk reverz fázisú HPLC eljárással NovaPak C₁₈

kolonnán, eluensként acetonitril/víz/trietil-amin 1:1:0,033 térfogatarányú elegyét használjuk, áramlási sebesség 1 ml/perc, detektálási hullámhossz 302 nm, azt találjuk, hogy a (15) képletű vegyület több mint 98 %-os tisztaságú, és retenciós ideje 12 perc. MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 533 (M^+ , 24), 134 (14), 122 (11) és 121(100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2942, 1738, 1663, 1611, 1518 és 1233 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,33 (s, 3H, 18- CH_3), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,90 (s, 6H, NMe_2), 4,43 (széles d, 1H, 11 α -H), 4,84 (dd, $J_1 = 29,7$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 2H, 21- CH_2Br), 5,80 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6' aromás CH). Elemanalízis a $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján: számított: C, 71,22; H, 7,41; N, 2,60; talált: C, 71,27; H, 7,35; N, 2,61.

5. Példa

A példában a (17) képletű 17 α -acetoxi-21-acetil-tio-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

1. lépés

17 α -hidroxi-21-acetil-tio-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(16) képletű vegyület]

2,79 g (5,44 mmól) (7B) képletű 17 α -hidroxi-21-bróm-származékot 150 ml acetonban feloldunk, és hozzáadunk 8,16 g (54,4 mmól) nátrium-jodidot, majd az elegyet 1 órán keresztül nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatti forraljuk, és közvetlenül leszűrjük 6,4 g (54,4 mmól) kálium-tioacetát 150 ml acetonnal készített szuszpenziójába. A reakcióelegyet további 2,5 órán keresztül forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, leszűrjük, vákuumban bepároljuk, vízzel hígítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot gyorskromatográfiás eljárással szilikagél kolonnán tisztítjuk, eluensként 6 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 1,99 g (16) képletű vegyületet kapunk sárga színű hab formájában 72,1 %-os kitermeléssel. A habot etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk, és így sárga színű kristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 197-198°C. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés), $\nu_{\max}$ 3483, 2943, 1722, 1696, 1642, 1615, 1585 és 1520 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,40 (s, 3H, 18- CH_3), 2,41 (s, 3H, Ac), 2,93 (s, 6H, NMe_2), 3,32 (s, 1H, 17 α -OH), 3,65 és 4,31 (AB-rendszer, $J = 16,5$ Hz, 2H, 21- CH_2), 4,36 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,73 (s, 1H, 4-CH), 6,66 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). MS(EI) m/z (relatív intenzitás): 507 (M^+). Elemanalízis a $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{NS}$ összegképlet alapján: számított: C, 70,79; H, 7,35; N, 2,76; S, 6,31; talált: C, 70,97; H, 7,75; N, 2,76; S, 6,29.

2. lépés

(17) képletű célvegyület előállítása

8,5 ml (61,95 mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid, 3,5 ml (60,7 mmól) jégecet és 100 ml vízmentes metilén-klorid elegyét nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 20 percig keverjük. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtjük jeges fürdőn, majd hozzáadunk 0,5 g (2,65 mmól) paratoluol-szulfonsav-mono-hidráttal. Az elegyhez hozzáadjuk 1,99 g (3,99 mmól) (16) képletű 17-alkohol vízmentes metilén-kloriddal készített oldatát, és a reakcióelegyet 0-5°C közötti hőmérsékleten 10 órán keresztül keverjük. Az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves oldatokat háromszor mossuk vízzel, egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot gyorskromatográfiás eljárással szilikagél kolonnán tisztítjuk, eluensként 4,6 térf.% acetont tartalmazó metilén-

-kloridot használunk. 1,73 g (17) képletű vegyületet kapunk sárga színű hab formájában 80,4 %-os kitermeléssel; op.: 123-124°C. MSEI) m/z (relatív intenzitás): 549 (M^+). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2946, 1736, 1692, 1663, 1611 és 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,39 (s, 3H, 18- CH_3), 2,18 (s, 3H, OAc), 2,38 (s, 3H, SAc), 2,92 (s, 6H, NMe_2), 3,91 (2, 2H, 21- CH_2), 4,44 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,78 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,08 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6'-aromás CH). Elemanalízis a $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}$ összegképlet alapján: számított: C, 69,92; H, 7,15; N, 2,55; S, 5,83; talált: C, 69,66; H, 7,12; N, 2,58; S, 5,59.

6. Példa

A példában a (28) képletű 17 α -acetoxi-21-metil-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

1. lépés

3,3-Etilén-dioxi-17 α -trimetil-szilil-oxi-ösztro-5(10),9(11)-dién-17 β -aldehid [(21) képletű vegyület]

16 g (38,7 mmól) (2) képletű ciano-trimetil-szilil-étert feloldunk 30 ml tetrahidrofuranban [amelyet lítium-alumínium-hidridről (LAH) szárítószekrényben szárított üvegben desztilláltunk] és 300 ml terc-butil-metil-étert. Az elegyet jeges fürdőn 0°C-ra lehűtjük, hozzáadunk 75 ml 1 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidridet (DIBAL-H) adagolótölcséren keresztül 30 perc alatt. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten keverjük, és a reakció előrehaladását HPLC eljárással követjük (NovaPak C_{18} kolonnán, eluensként acetonitril/víz 75:25 térfogatarányú eleggyével). A reakció 4 óra elteltével válik teljessé. Ekkor 0°C-ra hűtjük jeges fürdőn, és hozzáadunk 40 ml 50 %-os vizes ecetsavat. Az elegyet vízzel hígítjuk, háromszor dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist 10 %-os ecetsavval, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 15,11 g nyers (21) képletű aldehidet kapunk. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 1 térf.% tetrahidrofuránt tartalmazó metilén-kloridot használunk. 10,6 g tiszta terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában 65 %-os kitermeléssel; op.: 105-109°C. MS(EI) m/z (relatív intenzitás): 416 (M^+ , 30), 270(47), 169 (44), 129 (47), 99(73), 86 (31) és 73 (100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2910 és 1731 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,67 (s, 3H, 18- CH_3), 3,98 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 (széles s, 1H, C-11H) és 9,67 (s, 1H, 17 α -CHO). Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ 1/6 hexán (C_6H_{14}) összegképlet alapján: számított: C, 69,67; H, 8,60; talált: C, 69,07; H, 8,79.

2. lépés

3,3-Etilén-dioxi-17 α -trimetil-szilil-oxi-20-hidroxi-21-metil-19-norpregna-5(10),9(11)-dién [(22) képletű vegyület]

Szárítószekrényben szárított üvegedényben 30,35 g (72,8 mmól) nyers (21) képletű aldehidet feloldunk 432 ml LAH-ról desztillált tetrahidrofuranban, és az elegyet nitrogénatmoszférában 0°C-ra lehűtjük. Egy adagoló tölcserbe 37 ml 3 mólos éteres etil-magnézium-bromidot töltünk kétvégű tűn keresztül, majd lassan hozzáadjuk a reakcióelegyhez. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük, eluensként 2 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A reakció 3 óra alatt válik teljessé, ekkor az elegyet 0°C-ra hűtjük és lassan hozzáadunk 310 ml telített ammónium-klorid-oldatot. A tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, az elegyet háromszor extraháljuk dietil-éterrel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, így 31,03 g nyers (22) képletű 20-hid-roxi-vegyületet kapunk hab formájában 95 %-os kitermeléssel. Ezt az anyagot a későbbi reakciólépésekhez további tisztítás nélkül használjuk fel. FTIR (KBr,

diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3503 és 2951 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,16 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,75, 0,78 (2s, C-18 CH_3 20-ci és 20-3 izomereikre), 1,01 (t, $J = 6$ Hz, 3H, C-21 CH_3), 3,98 (s, 4H, 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) és 5,60 (széles s, 1H, 11 α -H). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 447(M^+ , 4,2), 418(17), 387(32), 356 (70) és 297 (100).

3. lépés

3,3-Etilén-dioxi-17 α -trimetil-szilil-oxi-21-metil-19-norpregna-5(10),9(11)-dién-20-on [(23) képletű vegyület]

25,34 g (56,7 mmól) (22) képletű C-20 alkoholt acetonban feloldunk, és az oldatot jeges fürdőn 0°C-on keverjük. Az oldathoz 42 ml Jones reagenst adunk lassan, míg a reakció-elegy tartósan narancsszínűvé válik. Ekkor izopropanolt adagolunk, amíg az elegy tartósan zöld színű lesz. Ekkor 2 l jeges vizet adagolunk, és az elegyet alaposan elkeverjük. A reakcióelegyet háromszor extraháljuk etil-acetáttal, kétszer mossuk vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal, ismét vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 18,83 g nyers (23) képletű ketont kapunk. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk eluensként 1 térf.% dietil-étert tartalmazó metilén-kloridot használunk. 7,3 g tisztított terméket kapunk hab formájában 29 %-os kitermeléssel. NMR (CDCl_3) δ 0,10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,51 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,04 (t, $J = 7$ Hz, 3H, C-21 CH_3), 3,99 (s, 4H, C-3 ketál) és 5,61 (széles s, 1H, 11 α -H).

4. lépés

3,3-Etilén-dioxi-5 α ,10 α -epoxi-17 α -trimetil-szilil-oxi-21-metil-19-norpregna-9(11)-én-20-on [(24) képletű vegyület]

2,20 g (10 mmól) hexafluor-aceton-trihidrát és 23 ml metilén-klorid elegyét jeges fürdőn nitrogénatmoszférában erőteljesen keverjük. Hozzáadunk 0,78 g (6,5 mmól) szilárd Na_2HPO_4 -et, majd az elegyhez 1,50 ml 30 %-os hidrogén-per-oxidot öntünk. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd lassan pipettával hozzáadjuk 3,00 g (6,75 mmól) (23) képletű C-20 keton 23 ml metilén-kloriddal készített lehűtött oldatát. A indul és a jód színe eltűnik, fecskendőn keresztül hozzáadjuk 20,43 g 4-bróm-N,N-dimetil-anilín (102,1 mmól) 34 ml tetra-hidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet addig keverjük, míg a magnézium legnagyobb része elreagál. Ekkor 1,13 g (114,2 mmól) szilárd réz(I)-kloridot adagolunk, és a reakcióelegyet 20 percig keverjük. Ezután hozzáadjuk a 7,33 g (15,91 mmól) nyers (24) képletű epoxid 49 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, ezalatt az idő alatt a reakció a vékonyrétegekromatográfiás eljárás szerint (eluensként 2 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva) teljessé válik. Hozzáadunk 25 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot és az elegyet 30 percig keverjük, közben enyhe vákuummal levegőt szívunk át az elegyen. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, kétszer mossuk vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban lepároljuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 3 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 4,27 g nyers (25) képletű vegyületet kapunk 46,1 %-os kitermeléssel. IR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3531, 2940, 1708, 1614 és 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,19 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H, C-21 CH_3), 2,88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,99 (m, 4H, 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,26 (széles d, 1H, 11 α -H), 6,85 (dd, $J = 41$ Hz, $J' = 10$ Hz, 4H, aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 581 (M^+ , 46), 563(34), 391(37), 134(65) és 121(100).

6. lépés

3,3-Etilén-dioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-21-metil-19-norpregn-9(10)-én-20-on [(26) képletű vegyület]

18,1 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluoridot nitrogénatmoszférában molekulaszitáival keverünk körülbelül 1 órán keresztül. A keverékhez hozzáadjuk 3,50 g (6,0 mmól) (25) képletű előző lépés szerint előállított 17 α -trimetil-szilil-oxi-vegyület 21 ml LAH-ról desztillált tetrahidrofuránnal készített oldatát, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Ekkor vizet adunk hozzá, és a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk. Az elegyhez etil-acetátot adunk, és celitszűrőn átszűrjük. A kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, és így 3,19 g nyers 5 α ,17 α -dihidroxi-vegyületet kapunk [(26) képletű vegyület] kvantitatív kitermeléssel. A terméket a következő lépéshez további tisztítás nélkül használjuk fel. IR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3506, 2934, 1704, 1613 és 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,36 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,03 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, C-21 CH_3), 2,84 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,00 (s, 4H, 3-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 4,16 (d, 1H, 11 α -H) és 6,85 (dd, $J = 29\text{ Hz}$, $J' = 10\text{ Hz}$, 4H, aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 509 (M^+ , 20), 491(11), 134(27) és 121(100).

7. lépés

17 α -Hidroxi-21-metil-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(27) képletű vegyület]

3,19 g (6,26 mmól) előző lépés szerint előállított (26) képletű 5 α ,17 α -dihidroxi-vegyületet feloldunk 25 ml THF-ben. Hozzáadunk 75 ml jégcetetet, majd 25 ml vizet. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután a vékonyrétegkromatográfiás eljárás (eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal) tanúsága szerint a reakció teljesé válik. A tetrahidrofuránt és az ecetsavat nagyvákuumban lepároljuk, a maradékot háromszor extraháljuk etil-acetáttal, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 2,81 g nyers (27) képletű dién-dion-17-alkoholt kapunk hab formájában 100 %-os kitermeléssel. IR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3419, 2942, 1705, 1655, 1612 és 1581 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,40 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,02 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, C-21 CH), 2,88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,37 (széles d, 1H, 11 α -H), 5,76 (s, 1H, C-4 H) és 6,85 (dd, $J = 24\text{ Hz}$, $J' = 9\text{ Hz}$, 4H, aromás CH) MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 447(M^+ , 25), 211(4), 134(23) és 121(100).

8. lépés

17 α -Acetoxi-21-metil-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(28) képletű vegyület]

Száritószekrényben szárított üveglombikba 50 ml metilén-kloridhoz hozzáadunk 18,75 ml trifluor-ecetsav-anhidridet és 7,2 ml jégcetetet. Az elegyet nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 1,19 g szilárd paratoluol-szulfonsav-monohidrátot, és a reakcióelegyet jeges fürdőn 0°C-ra hűtjük. Hozzáadjuk 2,77 g (6,17 mmól) (27) képletű 17-alkohol 22 ml metilén-kloriddal készített oldatát, és az elegyet 0°C-on 1,5 órán keresztül keverjük. Ezután cseppenként óvatosan telített K_2CO_3 -at adagolunk mindaddig, amíg a CO_2 -buborékolás megszűnik. Az elegyet ekkor vízzel hígítjuk, háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, majd kétszer vízzel és egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 3,12 g nyers (28) képletű

terméket kapunk. A nyers acetátot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 3,5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. Azokat a frakciókat, amelyek HPLC eljárással (eluensként 70 térf.% metanolt, 30 térf.% vizet és 0,03 térf.% TEA-t tartalmazó elegyet használunk) több mint 98 %-os tisztaságúak, heptánnal eldörzsöljük, és így 600 mg halványsárga amorf szilárd anyagot kapunk 20 %-os kitermeléssel. A szilárd anyagot HPLC eljárással elemezzük az előzőekkel azonos eluenssel, a detektálást 260 nm hullámhossznál végezzük, és eszerint a termék 100 %-os tisztaságú; op.: 125-133°C; $[\alpha]_D^{27} = +163,16^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) ν_{max} 1732, 1713 és 1662 cm^{-1} . MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 489 (M^+ , 27), 372(4), 251(4), 134(14) és 121 (100). NMR (CDCl_3) δ 0,330 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,039 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, C-21 CH_3), 2,112 (s, 3H, 17-OAc), 2,904 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,380 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, 11 α -H), 5,773 (s, 1H, C-4 H), 6,635 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H aromás 3' és 5' CH) és 6,978 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, aromás 2' és 6' CH). Elemanalízis a $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}$ összegképlet alapján: számított: C, 76,04; H, 8,03; N, 2,86; talált: C, 76,03; H, 8,05; N, 2,91.

7. Példa

A példában a (41) képletű 17 α -acetoxi-21-hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be

1. lépés

(18) képletű 17 α ,21-(1-etoxi-etilidén-dioxi)-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítása

1,0 g (1,11 mmól) (9) képletű 17 α ,21-diol, 2 ml (10,9 mmól) trietil-ortoacetát és 0,1 g (0,4 mmól) piridinium-pa-ratoluol-szulfonát 50 ml benzollal készített elegyét nitrogénatmoszférában visszafolyatós hűtő alatt forraljuk a víz eltávolítása céljából Dean-Stark feltétellel ellátott rendszerben. 1 órás forralás után a TLC eljárás (5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal) a reakció teljessé válását jelzi. A reakció-elegyhez ekkor 1 ml (12,4 mmól) piridint adunk és vákuumban nitrogénáramban 40-50°C-on bepároljuk. A maradékot körülbelül 100 ml vízzel hígítjuk, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel, majd egyszer telített vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 3 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, majd a kapott terméket dietil-éter/pentán elegyből kristályosítjuk, és így 0,81 g (18) képletű intermedier etoxi-etilidén-dioxi-származékot kapunk fehér amorf szilárd anyag formájában 70 %-os kitermeléssel. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) ν_{max} 2947, 1716, 1660, 1614, 1599 és 1518 cm^{-1} . MS(EI) m/z (relatív intenzitás): 19 (M^+ , 65), 308 (23, 134(31) és 121 (100). NMR (CDCl_3) δ 0,33 (s, 3H, 18- CH_3), 1,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,60 (s, 3H, etilidén-dioxi CH_3), 2,90 (s, 6H, NMe_2), 3,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,13 (dd, $J_1 = 25,8$, $J_2 = 17,4$ Hz, 2H, 21- CH_2), 4,43 (széles d, $J = 8,4$ Hz, 1H, 11 α -H), 5,80 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 3' és 5'-aromás CH) és 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2' és 6' aromás CH). Elemanalízis a $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ összegképlet alapján: számított: C, 73,96; H, 7,95; N, 2,70; talált: C, 73,30; H, 7,89; N, 2,73.

2. lépés

(41) képletű célvegyület előállítása

0,56 g (1,11 mmól) (18) képletű nyers etoxi-etilidén-dioxi-származék, 3 ml (0,3 mmól) 0,2 mólis nátrium-acetát 30 ml metanollal készített elegyét visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A

vékonyrétegekromatográfiás eljárás szerint (eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva) a reakció 3,5 óra alatt válik teljessé. A metanolt ekkor vákuumban nitrogénáramban lepároljuk, a maradékot körülbelül 50 ml vízzel hígítjuk, és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel, majd egyszer telített vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,56 g nyers (41) képletű 21-ol-17 α -acetátot kapunk hab formájában. Ezt az anyagot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 7,5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, majd a kapott terméket dietil-éter/pentánnal eldörzsöljük, és így 0,32 g kívánt 21-OH, 17 α -acetátot kapunk piszkosfehér színű szilárd anyag formájában 84 %-os kitermeléssel; op.: 205-210°C. Az NMR spektroszkópia szerint a termék 5,3 % (8) képletű 17 α -OH, 21-OAc izomert tartalmaz szennyezőként. A (41) képletű vegyület rendkívül labilis bázis jelenlétében, gyorsan átalakul (8) képletű vegyületté, a hasonló vegyületek HPLC elemzésére szokásosan alkalmazott reverz fázisú körülmények (MeOH/H₂O/Et₃N) között. Ez az át-észterítő reakció nem elhanyagolható sebességgel akkor is végbemegy, ha az oldószert pH = 7,0-n foszforsavval pufferoljuk. A (8) és (41) képletű acetát-elegy tisztasága normál fázisú HPLC analízis szerint (Waters Associates uPorasil szilikagél kolonnán CH₃CN/CH₂Cl₂ 40:60 térfogatarányú eleggyel 2 ml/perc áramlási sebességgel $\lambda = 302$ nm-nél) >99 %-ra becsülhető. Ilyen körülmények között a két acetát retenciósideje azonos, 4,69 perc. MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 491 (M⁺, 45), 431 (32), 134 (7) és 121 (100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3362, 2949, 2886, 1730, 1656, 1611, 1597 és 1518 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 0,37 (s, 3H, 18-CH₃), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,90 (s, 6H, NMe₂), 4,23 (d, J = 17,4, 1H, 21-CH₂), 4,36 (d, J = 17,4 Hz, 1H, 21-CH₂), 4,39 (d, H = 6 Hz, 1H, 11 α -H), 5,78 (s, 1H, 4-H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 3' és 5' aromás CH), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2' és 6' aromás CH). A (8) képletű 17 α -OH, 21-OAc izomer 5,3 %-os jelenlétét két dublett megjelenésével lehet kimutatni, az egyik 4,88-nál, a másik 5,11-nél, mindkettő J = 18,3 Hz-vel.

8. Példa

A (40) képletű 17 α -acetoxi-21-(3'-ciklopentil-propionil-oxi)-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be ebben a példában

1. lépés

(39) képletű 17ot-hidroxi-21-(3'-ciklopentil-propionil-oxi)-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

0,5 g (1,11 mmól) (9) képletű diol 20 ml benzollal és 1 ml (12,4 mmól) piridinnel készített oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadunk 0,2 ml (1,31 mmól) 3-ciklopentil-propionil-kloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük, eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 1 óra elteltével körülbelül 50 %-os a reakció. Ekkor további 0,2 ml (1,31 mól) cipionil-kloridot adagolunk, és a reakcióelegyet további 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Ekkor a TLC eljárás alapján a reakció teljes. A reakcióelegyet vákuumban nitrogénáramban bepároljuk, a maradékot vízzel hígítjuk. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, a szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel, majd egyszer telített vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,63 g maradékot kapunk olaj formájában. Az anyagot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 7 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 0,51 g (39) képletű 17 α -hidroxi-21-cipionátot kapunk olaj formájában. Ezt az

anyagot dietil-éterrel eldörzsöljük, és így 0,43 g (39) képletű tiszta szilárd anyagot kapunk 67 %-os kitermeléssel; op.: 137-140°C. MS (EI) m/z relatív intenzitás:

573 (M^+ , 46), 431 (11), 134 (15) és 121 (100). FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3509, 2933, 1726, 1643, 1613 és 1520 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,38 (s, 3H, 18- CH_3), 2,90 (s, 6H, NMe_2), 4,4 (széles d, $J = 6$ Hz, 11 α -H), 5,03 (dd, $J_1 = 31,5$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 2H, 21- $\text{CH}_2\text{-OCyp}$), 5,76 (s, 1H, 4-CH), 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, aromás 2' és 5' CH) és 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, aromás 2' és 6' CH).

2. lépés

(40) képletű 17 α -acetoxi-21-(3'-ciklopentil-propionil-oxi)-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-9-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

2,0 ml (14,2 mmól) trifluor-ecetsav-anhidridet, 0,8 ml (13,99 mmól) jégecetet és 10 ml vízmentes metilén-kloridot nitrogénatmoszférában összekeverünk, és az elegyet szobahőmérsékleten 0,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet jeges fürdőn 0°C-ra hűtjük, és hozzáadunk 1 g (0,53 mmól) paratoluol-szulfonsav-monohidráttal. Ezután hozzáadjuk 0,4 g (0,7 mmól) (39) képletű 17 α -hidroxí-21-cipionát vízmentes metilén-kloriddal készített oldatát, és az elegyet 0°C-on keverjük, a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 2 órán keresztül 0°C-on végzett reakció után nyilvánvalóvá válik, hogy ez a reakció sokkal lassabban megy végbe, mint az egyéb 17 α -acetilezések. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és a reakciót szobahőmérsékleten keverés közben folytatjuk, előrehaladását ugyancsak vékonyrétegekromatográfiás eljárással követjük. 6 órával később szobahőmérsékleten a TLC eljárással körülbelül 75 %-os átalakulás mutatható ki. A reakcióelegyet ekkor 10 ml vízzel hígítjuk, koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük, és vákuumban bepároljuk. 0,53 g maradékot kapunk olaj formájában. Ezt gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 0,21 g tiszta (40) képletű 17-acetátot kapunk hab formájában. Az anyagot körülbelül 2 ml etanolban feloldjuk, az oldatot vízzel hígítjuk, ultrahanggal kezeljük és lehűtjük, 0,21 g sárga, amorf szilárd anyag válik ki, ami a (40) képletű tiszta vegyület, 28 %-os kitermeléssel; op.: 96°C-on lágyul. MS (EI) m/z (relatív intenzitás) $\nu_{\max}$ 2950, 2868, 1737, 1664, 1612 és 1519 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,43 (s, 3H, 18- CH_3), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 4,42 (széles d, $J = 6$ Hz, 11 α -H), 4,84 (dd, $J = 29$ Hz $J_2 = 17$ Hz, 2H, 21- $\text{CH}_2\text{-OCyp}$), 5,80 (s, 1H, 4-CH), 5,80 (s, 1H, 4-CH), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 2H, aromás 3' és 5' CH) és 7,07 (d, 9 Hz, 2H, aromás 2' és 6' CH). Elemanalízis a $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{NO}_6$ 1/4 C_5H_{12} összegképlet alapján: számított: C, 74,38; H, 8,27; N, 2,21; talált: C, 74,39; H, 8,28; N, 2,20.

9. Példa

A példában a (38) képletű 17 α -acetoxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

1. lépés

17 α -Bróm-metil-dimetil-szilil-oxi-17 β -ciano-3,3-etilén-di-oxi-ösztra-5(10),9(11)-dién [(29) képletű vegyület]

35,45 g (104 mmól) (1) képletű ciano-hidrin, 6,33 g (52 mmól) dimetil-amino-piridin és 21,7 ml (155 mmól) vízmentes trietil-amin 300 vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát vízmentes körülmények

között nitrogénatmoszférában éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a vékonyrétegkromatográfiás eljárás szerint, amelynél eluensként 2 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, a reakció 95 %-ban megy végbe. A reakcióelegyet körülbelül 250 ml hexánnal hígítjuk, körülbelül 10 percig keverjük, celitszűrőn leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 46,38 g maradékot kapunk, amely vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint a kívánt (29) képletű termék, valamint DMAP hidrokloridsó keveréke. Az anyagot szilikagélén gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként dietil-étert használunk. 35,53 g (29) képletű szilil-étert kapunk, kitermelés 69,5 %. Ezt az anyagot a következő lépéshez további tisztítás vagy elemzés nélkül használjuk fel.

2. lépés

17 α -Hidroxi-21-bróm-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion [(30) képletű vegyület]

35,53 g (72 mmól) (29) képletű nyers 17 α -bróm-vegyület 1200 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát nitrogénatmoszférában szárazjég/izopropanol fürdőn -78°C-ra hűtjük, majd cseppenként körülbelül 15 perc alatt hozzáadunk 105 ml (157,5 mmól) 1,5 mólos ciklohexános lítium-di-*iso*-propil-amid-oldatot. A reakcióelegyet -78°C-on 1 órán keresztül keverjük, majd lassan hozzáadunk 350 ml (1,56 mól)

4,45 mólos vizes hidrogén-bromid-oldatot. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 30 percig keverjük. Az ezután vett mintát vékonyrétegkromatográfiás eljárással elemezzük, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, a vizsgálat eredménye szerint a reakció nem teljes, három termék mutatható ki. A reakcióelegyet ezután éjszakán át szobahőmérsékleten tovább keverjük. Az ezután végzett vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint egy főter-mék keletkezett. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük, óvatosan semlegesítjük 105 ml koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, így 17,14 g (30) képletű 17 α -hidroxi-21-bróm-származékot kapunk 60,4 %-os kitermeléssel piszkosfehér színű por formájában. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3476, 2948, 1726, 1644, 1598 és 1572 cm^{-1} . NMR (DMSO- d_6 + CDCl_3) δ 0,70 (s, 3H, 18- CH_3), 4,43 (dd, = 27 Hz, J_2 = 15 Hz, 2H, 21- CH_2Br) és 5,60 (s, 1H, 4-H). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 392 (M^+ , 11), 313 (100), 159 (77) és 91 (71).

3. lépés

(31) képletű 17 α -hidroxi-21-acetoxi-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

6,57 g (16,7 mmól) (30) képletű 21-bróm-17 α -hidroxi-származékot 1 literes háromnyakú előzetesen nitrogénnel átöblített, hűtővel és mágneses keverővel ellátott lombikba, amelybe ezután 500 ml acetont töltünk, és hozzáadunk 17,3 g (176,2 mmól) kálium-acetátot. A kapott szuszpenziót mágneses keverővel keverjük, és nitrogénatmoszférában forrásig melegítjük. Néhány perccel a forralás elérése után oldat keletkezik. Fél órával később a reakcióelegyet vékonyrétegkromatográfiás eljárással, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva, szilikagél lemezen megvizsgáljuk. Azt tapasztaljuk, hogy a kiindulási vegyület teljesen átalakult a terméké. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a csapadék formában kivált KBr-t szűrővel eltávolítjuk, az oldatot vákuumban bepároljuk. 6,63 g nyers terméket kapunk, ezt metilén-kloriddal felvesszük, kétszer vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük, és vákuumban bepároljuk. 6,41 g (31) képletű 21-acetoxi-17 α -hidroxi-származékot kapunk 99 %-os kitermeléssel. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3474, 2946, 1744, 1720,

1645 és 1607 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,80 (s, 3H, 18- CH_3), 2,13 (s, 3H, C-21-OAc), 5,0 (dd, 2H, C-21- CH_2 , $J_1 = 24$ Hz, $J_2 = 9$ Hz) és 5,68 (s, 1H, 4-H) MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 372 (M^+ , 55), 312 (68), 271(69), 253 (97) és 213 (100).

4. lépés

(32) képletű 17 α -21-dihidroxi-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

9,43 g (25,32 mmól) (31) képletű 21-acetoxi-17 α -hidroxí-vegyület 800 ml metanollal készített szuszpenzióját oxigénmentesítjük úgy, hogy az oldatot fél órán keresztül nitrogénnel átöblítjük. A szuszpenzióhoz hozzáadunk 78 ml (39 mmól) 0,5 mólus hasonlóképpen oxigénmentesített kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, és az elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kálium-hidrogén-karbonát hozzáadása után csaknem azonnal oldat képződik. Az oldatot fél órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással szilikagélén, eluensként 5 térf.% izopropanolt tartalmazó metilén-kloridot használva megvizsgáljuk. Azt tapasztaljuk, hogy a reakció több mint 95 %-osan végbement. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 2,24 ml (39 mmól) jégecet hozzáadásával semlegesítjük. A metanolt vákuumban lepároljuk, a maradékot 500 ml metilén-kloriddal felveszük, és háromszor vízzel mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton történő szűréssel szárítjuk és vákuumban be pár öljk. 8,50 g (32) képletű vegyületet kapunk amorf, sárga színű anyag formájában 100 %-os kitermeléssel. Ezt az anyagot 100 ml forró acetontól könnyen lehet kristályosítani. A kristályokat Buchner tölcserén leszűrjük, dietil-éterrel jól eldörzsöljük, majd levegőn szárítjuk. 4,82 g (32) képletű vegyületet kapunk 57,6 %-os kitermeléssel. További anyagot izolálunk az anyalögből kromatográfiás eljárással. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) ν_{max} 3517, 2944, 1714, 1657, 1598 és 1578 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,82 (s, 3H, 18-Me), 4,53 (dd, 2H, C-21- CH_2 -, $J_1 = 42$ Hz, $J_2 = 21$ Hz), 5,72 (s, 1H, 4-H), MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 330 (M^+ , 100), 253 (83), 228 (98), 213 (95) és 91 (91).

5. lépés

(33) képletű 3,20-bisz-etilén-dioxi-17 α ,21-dihidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dién

3,8 g (11,5 mmól) 17 α ,21-dihidroxi-vegyületet, 200 mg (1,05 mmól) paratoluol-szulfonsavat és 300 ml etilén-glikolt 500 ml-es gömblombikba helyezünk, amelyre vákuumdesztillációs feltétet teszünk. Az elegyet olajfürdőn melegítjük, a hőmérsékletet 100-105°C között tartjuk. Az etilén-glikolt vákuumban (5 Hgmm-en) 75°C-on desztilláljuk le. A reakciót 3 órán keresztül folytatjuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. 6,2 g nyers diketált kapunk. Ezt az anyagot vékonyrétegekromatográfiás eljárással vizsgáljuk szilikagélén 5 térf.% izopropanolt tartalmazó metilén-kloridban. Eszerint a kiindulási vegyület csaknem teljesen diketállá alakult, ez a főtermék, amelynek R_f értéke 0,38, keletkezett egy intermediér vegyület kisebb mennyiségben, ennek R_f értéke 0,63, és egy harmadik vegyület, amelynek R_f értéke 0,63, és mennyisége a reakció előrehaladásával csökken. A nyersterméket 30 ml forró metilén-kloridból kristályosítjuk. A kristályokat Buchner tölcserén szűrjük, dietil-éterrel jól eldörzsöljük, és levegőn szárítjuk. 3,01 g (33) képletű vegyületet kapunk 62,5 %-os kitermeléssel. Ezt a terméket elegendően tisztának tartjuk ahhoz, hogy a következő lépéshez felhasználjuk. Nagyon tiszta vegyületet állítunk elő gyorskromatográfiás eljárással, eluensként 5 térf.% izopropanolt tartalmazó metilén-kloriddal. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés): 3418 és 2896 cm^{-1} ; a CO tartományban nem tapasztalunk abszorpciót. NMR (CDCl_3) δ 0,8 (s, 3H, 18- CH_3), 3,88 (m, 10H, C-3 és

C-20 -OCH₂CH₂O-, C-21-CH₂), 4,0 (s, 4H, C-3-OCH₂CH₂O-), 5,58 (széles s, 1H, 11-H). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 418 (M⁺, 2), 387(1,4), 297 (3) és 103 (100).

6. lépés

(34) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-17 α -hidroxí-21-met-oxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dién

2,0 g (4,78 mmól) (33) képletű 17 α ,21-dihidroxí-diketál 250 ml metilén-kloriddal készített oldatához hozzáadunk 7,20 g (33,6 mmól) szilárd 1,8-bisz(dimetil-amino)-naftalint (protonmegkötő anyagot), majd 4,97 g (33,6 mmól) trimetil-oxó-nium-tetrafluor-borátot. A heterogén elegyet jeges fürdőn nitrogénatmoszférában keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, ahogy a fürdő megolvad. 2,5 óra elteltével a reakcióelegyet vékonyrétegekromatográfiás eljárással szilikagélén 5 térf.% izopropanolt tartalmazó metilén-kloriddal megvizsgáljuk, és azt tapasztaljuk, hogy a reakció teljessé vált. Az elegyet választólcserébe töltjük, 250 ml jéghideg, 1 N sósavval, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szilárd vízmentes nátrium-szulfáton átszűrve szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Vékonyrétegekromatográfiás eljárással vizsgálva a kapott olajról kimutatjuk, hogy az erősen szennyezett egy bázissal. Az olajat ezért 75 ml metilén-kloriddal felvesszük, és erőteljesen keverjük 80 ml (száraz térfogat) Dowex 50 x 8-200-zal 15 percig. Ezzel az eljárással a visszamaradó protonmegkötő anyagot hatékonyan eltávolítjuk. Az elegyet leszűrjük, a Dowex gyantát jól kimossuk metilén-kloriddal. A metilén-kloridot vákuumban lepároljuk, a maradékot éjszakán át nagyvákuumban szárítjuk, így halvány színű habot kapunk, amelynek tömege 1,63 g, kitermelés: 79 %. Ez az anyag elegendően tiszta ahhoz, hogy a következő lépésben reagáltassuk. Nagyon tiszta anyagot állítunk elő gyorskromatográfiás eljárással, eluensként 20 térf.% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk, a kapott terméket kis mennyiségű metanolból vízzel kristályosítjuk. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3510, 2898, 1720, 1450 és 1370 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 3H, 18-CH₃), 3,43 (s, 3H, C21-OCH₃), 3,67 (dd, 2H, C21-CH₂, J₁ = 18 Hz, J₂ = 10,5 Hz), 4,0 (s, 4H, C-3-OCH₂CH₂O), 4,09 (m, 8H, C-3 és C-20 -OCH₂CH₂O) és 5,58 (széles s, 1H, C-11 H). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 432 (M⁺, 1,4), 387 (3), 297 (2,6) és 117 (100).

7. lépés

(35) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-5 α ,10 α -epoxi-17 α -hidroxí-21-metoxi-19-norpregn-9(11)-én

0,45 g (3,14 mmól) szilárd Na₂HPO₄-et és 0,84 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot erőteljes keverés közben hozzáadunk 1,24 g (0,79 ml) 5,7 mmól hexafluor-aceton-trihidrát 13 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Az elegyet nitrogénatmoszférában jeges fürdőn fél órán keresztül keverjük, majd lassan, pipettán keresztül hozzáadjuk 1,63 g (3,77 mmól) (34) képletű 21-metoxi-17 α -hidroxí-vegyület 13 ml metilén-kloriddal készített, és lehűtött oldatát. A reakcióelegyet hideg szobába helyettük, és éjszakán át 4°C-on keverjük. Másnap reggel a reakcióelegyet vékonyrétegekromatográfiás eljárással szilikagélén 25 térf.% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal megvizsgáljuk, és azt tapasztaljuk, hogy a kiindulási vegyület teljesen átalakult két polárosabb komponens elegyév. 25 ml metilén-kloridot adunk az elegyhez, és azt kétszer 10 %-os nátrium-szulfittal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves oldatokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrve szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és néhány órán keresztül nagyvákuumban szárítjuk. 1,86 g amorf, szilárd anyagot kapunk kvantitatív kitermeléssel, amely legalább 4 epoxidot tartalmaz az NMR spektrum alapján. NMR (CDCl₃) δ 0,77 (s, 3H, 18-CH₃), 3,40 (s, 3H, C-21 OCH₃), 3,60 (dd, C-21-CH₂),

$J_1 = 15 \text{ Hz}$, $J_2 = 9 \text{ Hz}$), 3,9 (s, C-3-OCH₂CH₂O), 4,0 (m, C-3- és C-20- OCH₂CH₂O), 5,83 (széles s, 11 β -H) és 6,03 (széles s, 11 α -H).

8. lépés

(36) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-21-metoxi-19-norpregn-9(10)-én

100 ml-es gömblombikot mágneses keverővel, visszafolyató hűtővel és gumiszeptummal látunk el, majd nitrogénáramban lánggal megszáritjuk. 0,50 g (20,7 mmól) magnéziumot adagolunk a lombikba, majd hozzáadunk egy jódkristályt, és 20 ml vízmentes tetrahidrofuránt, valamint 1-2 csepp dibrom-etánt. Az elegyet meleg vízfürdőn nitrogénatmoszférában körülbelül fél órán keresztül melegítjük, azonban semmilyen megfigyelhető változást nem tapasztalunk. Fecskendőn keresztül néhány perc alatt hozzáadjuk 3,77 g (18,85 mmól) 4-bróm-N,N-dimetil-anilin 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd további 10 ml tetrahidrofuránnal a fecskendőt kiöblítjük. Azonnali reakciót figyelünk meg, a magnézium megsötétedik. Az elegyet 1,5 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 0,21 g (2,07 mmól) szilárd réz(I)-kloridot, és az elegyet további fél órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez ezután hozzáadjuk az előző lépés szerint előállított mintegy 3,77 mmól nyers epoxid 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a pipettát további 5 ml tetrahidrofuránnal öblítjük. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával a reakciót befagyaszthatjuk. Az elegyen levegőt szívatunk át, miközben fél órán keresztül erőteljesen keverjük. Az elegyhez ezután dietil-étert adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist kétszer mossuk 10 %-os ammónium-kloriddal, majd háromszor 2 N ammónium-hidroxiddal, végül egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal. A szerves oldatokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 3,37 g nyersterméket kapunk. Ezt vékonyrétegkromatográfiás eljárással elemezzük, szilikagélén 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal, és azt tapasztaljuk, hogy egy új, polárosabb vegyület keletkezett. Gyorskromatográfiás eljárással szilikagélén 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal tisztítjuk a terméket, és így 0,890 g tiszta vegyületet kapunk 63 %-os kitermeléssel, feltételezve, hogy a kiindulási vegyület 66 %-a a kívánt 5 α ,10 α -epoxid volt. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) ν_{max} 3494, 2936, 1612 és 1518 cm⁻¹.

9. lépés

(37) képletű 17 α -hidroxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

1,81 g (3,18 mmól) (36) képletű diketált feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, és az oldatot szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában mágneses keverővel keverjük. Hozzáadunk 60 ml trifluor-ecetsavat, majd 20 ml vizet, 1 órával később a reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfiás eljárással megvizsgáljuk, szilikagélén eluensként 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. Az előhívás előtt koncentrált ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. Azt tapasztaljuk, hogy a kiindulási vegyület teljesen átalakult a terméké. A reakcióelegye 55 ml koncentrált ammónium-hidroxid óvatos hozzáadásával semlegesítjük. Annyi ammónium-hidroxidot adagolunk, hogy a pH-t 6 és 7 közötti értékre állítsuk be. A terméket háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, a szerves fázisokat egyesítjük, egyszer mossuk vízzel, majd vízmentes nátrium-szulfáton átszűrve szárítjuk az oldatot. A kapott oldatot vákuumban bepároljuk, majd a maradékot éjszakán át nagyvákuumban szárítjuk. 1,42 g sárgás színű vegyületet kapunk, amely a (37) képletű vegyület, kitermelés 96,3 %. A kapott olajat vízzel eldörzsöljük, dörzsölgetésre és ultrahangos kezelésre finom, fényes, sárga színű por keletkezik. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) ν_{max} 3408, 2943, 1722, 1663, 1612 és 1518 cm⁻¹. NMR

(CDCl₃) δ 0,37 (s, 3H, 18-CH₃), 2,90 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 3,43 (s, 3H, C-21-OCH₃), 4,43 (dd, 2H, C-21-CH₂, $J_1 = 27$ Hz, $J_2 = 18$ Hz), 5,77 (s, 1H, C-4 H), 6,65 (d, 2H, aromás $J = 9$ Hz) és 7,03 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 463 (M^+ , 20), 134 (21) és 121 (100). Elemanalízis a C₂₆H₃₇O₄N₂/3 H₂O összegképlet alapján: számított: C, 73,23; H, 8,12; N, 2,94; talált: C, 73,09; H, 7,88; N, 2,97.

10. lépés

(38) képletű célvegyület előállítása

35 ml metilén-klorid, 6,0 ml trifluor-ecetsav-anhidrid és 2,43 ml jégecet elegyét szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük. Fél óra elteltével az elegyet 0°C-ra hűtjük jeges vízfürdőn, és hozzáadunk 300 ml paratoluol-szulfonsavat. Az elegyhez hozzáadjuk 730 mg (1,57 mmól) (37) képletű 17 α -hidroxi-21-metoxi-vegyület 4 ml etilén-kloriddal készített oldatát, és azt kétszer 4 ml metilén-kloriddal öblítjük. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül 0°C-on keverjük, majd a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással szilikagélén 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal ammónium-hidroxidos semlegesítés után megvizsgáljuk. Azt tapasztaljuk, hogy a reakció több mint 95 %-ban végbement. A reakcióelegyet 35 ml vízzel hígítjuk, és koncentrált ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. A terméket háromszor extraháljuk metilén-kloriddal és egyszer telítet vizes nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,91 g nyerstermékot kapunk. Gyorskromatográfiás eljárással szilikagélén, eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal tisztítjuk a terméket, az oldatát vákuumban bepároljuk, és nagyvákuumban szárítjuk meg a maradékot. 0,6 g (38) képletű vegyületet kapunk tiszta halványsárga színű hab formájában. Kitermelés: 75,8 %. Ehhez pentánt adunk, majd az oldatot ultrahanggal kezeljük, így finom porhoz jutunk, op.: 116°C-on lágyul. A terméket HPLC eljárással elemezzük, NovaPak C₁₈ kolonnán, eluensként 70 térf.% metanol tartalmazó vizet használunk, amely 0,03 % trietil-amint is tartalmaz. Áramlási sebesség 1 ml/perc, a detektálás hullámhossza 302 nm. Azt tapasztaljuk, hogy a (38) képletű vegyület 98,6 %-os tisztaságú retenció ideje $R_T = 5,08$ perc. FTIR (diffúz visszaverődés, KBr): ν_{max} 2940, 1734, 1663, 1612, 1518, 1446, 1370, 1235 és 1124 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,38 (s, 3H, 18-CH₃), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,90 (s, 6H, NMe₂), 3,42 (s, 3H, 21-OCH₃), 4,20 (dd, 2H, C-21-CH₂, $J_1 = 24$ Hz, $J_2 = 15$ Hz), 5,80 (s, 1H, C-4-H), 6,67 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz) és 7,0 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 505 (M^+ , 75), 445 (1,1), 430 (8%), 372(2,7), 234 (16) és 121 (100) Elemanalízis a C₃₁H₃₉O₅N összegképlet alapján: számított: C, 73,64; H, 7,77; N, 2,77; talált: C, 73,34; H, 7,74; N, 2,70.

10. Példa

A példában a (46) képletű 17 α -acetoxi-21-etoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

1. lépés

(42) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-17 α -hidroxi-21-etoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dién

5,66 g (13,53 mmól) (33) képletű 17 α -24-dihidroxi-di-ketál 700 ml metilén-kloriddal készített jeges fürdőn lehűtött oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadunk 20,3 g (94,7 mmól) szilárd 1,8-bisz-(dimetil-amino)-naftalint (protonmegkötő szert), majd az elegyhez 18,0 g (94,7 mmól) trietil-oxónium-tetrafluor-borátot adagolunk. A reakcióelegyet fokozatosan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, ahogy a jeges fürdő megolvad. Egy óra elteltével a vékonyrétegekromatográfiás eljárás adatai szerint, amelyet szilikagélén eluensként 5 térf.% izopropanolt tartalmazó metilén-kloridot használunk, a reakció több mint 95 %-ban végbement. A reakciót összesen 2 óra reakcióidő után víz hozzáadásával befagyaszthatjuk. Az elegyet

választótölcsérbe töltjük, és kétszer vízzel mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton végzett szűréssel szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal felvesszük és kétszer mossuk jég hideg 1 N sósavval, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 6,86 g olajat kapunk. Ezt az olajat gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélén, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. 4,37 g szintelen habot kapunk 72,4 %-os kitermeléssel; op.: 62°C-on lágyul. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3485, 289, 2738, 1440, 1371, 1216, 1120 és 1058 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,8 (s, 3H, 18- CH_3), 1,22 (t, 3H, C-21 OCH_2CH_3 , $J = 6,9$ Hz), 3,0 (s, 1H, C-17 OH), 3,46-4,28 (m, 8H, C-3 és C-20 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) és 5,55 (széles s, 1H, C-11 H). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 446 (M^+ , 2), 400 (0,9), 387 (6,6), 369 (2,8), 297 (5,5 és 131 (100).

2. lépés

(43) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-5 α ,10 α -epoxi-17 α -hidrox-21-etoxi-19-norpregn-9(11)-én

2,05 ml (14,7 mmól) hexafluor-aceton-trihidrát 35 ml metilén-kloriddal készített oldatához 1,17 g (8,24 mmól) szilárd Na_2HPO_4 -et, majd 2,2 ml 30 %-os H_2O_2 -t adagolunk. Az elegyet jeges fürdőn nitrogénatmoszférában fél órán keresztül erőteljesen keverjük. Ezután lassan, pipettán keresztül hozzáadjuk 4,37 g (9,79 mmól) (42) képletű 21-etoxi-17 α -hidrox-izopregnen-20-ol 35 ml metilén-kloriddal készített, lehűtött oldatát. A reakcióelegyet hideg szobába visszük, és éjszakán át 4°C-on keverjük. Másnap reggel a reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiás eljárással megvizsgáljuk, szilikagélén, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, és azt tapasztaljuk, hogy a kiindulási vegyület teljes egészében két, polárosabb komponenssé alakult, körülbelül 2:1 arányban. A reakcióelegyet választótölcsérbe töltjük, és kétszer 10 %-os nátrium-szulfáttal, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, vízzel, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 4,84 g szintelen habot izolálunk. Ezt a nyersanyagot diétál-éterrel eldörzsöljük, és így fehér, szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot Buchner tölsérbe helyezzük és éjszakán át vákuumban szárítjuk. 1,73 g fehér kristályos anyagot kapunk 38,1 %-os kitermeléssel. Ezt az anyagot vékonyrétegekromatográfiás és NMR eljárással vizsgáljuk, az találjuk, hogy ez a tiszta (43) képletű 5 α ,10 α -származék, az anyagot gyorskromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, eluensként 7 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, és így további 0,6 g (43) képletű 5 α , 10 α -epoxidot kapunk. Összesen tehát 2,33 g (43) képletű tisztított 5 α ,10 α -epoxidot kapunk, teljes kitermelés: 51,3 %; op.: 154-166°C, bomlik. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3566, 2934, 2890, 2441, 1375, 1212, 1118, 1064 és 1044 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,78 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,2 (t, 3H, C-21 OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 2,88 (s, 1H, C-17 OH), 3,33-3,73 (m, 4H, C-21 CH_2 és C-21 OCH_2CH_3), 3,93 (s, 4H, C-3 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,73-4,27 (m, 8H, C-3 és C-20 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,03 (széles s, 1H, C-11 CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 462 (M^+ , 1,1), 403 (8,9), 385 (5,9), 131 (100) és 87 (32).

3. lépés

(44) képletű 3,20-bisz-(etilén-dioxi)-5 α -17 α -dihidrox-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-21-etoxi-19-norpregn-9(10)-én

250 ml-es háromnyakú gömblombikot mágneses keverővel, hűtővel, üveg dugóval és gumiszeptummal látunk el, majd nitrogénáramban lánggal megszáritjuk. A lombikba 655 mg (24,5 mmól) magnéziumot adagolunk, majd egy jódkristályt, 25 ml vízmentes tetrahidrofuránt és 1-2 csepp dibrom-etánt adunk a

lombikba. Az elegyet meleg vízfürdőn körülbelül fél órán keresztül nitrogénatmoszférában melegítjük, ezalatt megfigyelhető változás nem következik be. Néhánypere alatt fecskendőn keresztül hozzáadjuk 4,9 g (24,5 mmól) 4-bróm-N,N-dimetil-anilin 13 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a fecskendőt további 13 ml tetrahidrofuránnal kiöblítjük. Csaknem azonnal reakció indul, a tetrahidrofurán formái kezd, és a magnézium felülete sötét színűvé válik. A 4-bróm-N,N-dimetil-anilin adagolása után körülbelül 10 perccel a melegítést abbahagyjuk, de a reakcióelegyet a fürdőn hagyjuk. 1,5 órán keresztül keverjük, hozzáadunk 267 mg (2,7 mmól) réz(I)-kloridot szilárd formában, és az elegyet további fél órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez fecskendőn keresztül hozzáadjuk 2,27 g (4,9 mmól) (43) képletű 5 α ,10 α -epoxid 6,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, és a fecskendőt 6,5 ml tetrahidrofuránnal öblítjük. 2 órával később a reakcióelegyet vékonyrétegekromatográfiás eljárással megvizsgáljuk, ehhez szilikagél lemezt használunk, eluensként 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot alkalmazunk, és a reakciót előhívás előtt telített ammónium-kloriddal befagyasztyjuk. Azt tapasztaljuk, hogy az epoxid teljesen átalakult egy új, poláros savanyaggá. A reakciót 65 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával befagyasztyjuk, és az elegyen fél órán keresztül erőteljes keverés közben levegőt szívunk át. A reakcióelegyet választótölcsérbe töltjük, dietil-étert adunk hozzá, és a fázisokat hagyjuk elválni. A szerves fázist egyszer 10 %-os ammónium-klorid-oldattal, egyszer 2 N ammónium-hidroxid-oldattal és egyszer telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 5,62 g nyersterméket kapunk. Ezt a nyersterméket gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. A kolonnát először metilén-kloriddal átmoszuk a nagy R_F -értékkel rendelkező szennyezések eltávolítása céljából, majd a terméket 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és olajat kapunk, amely kristályosodik. Az anyagot minimális mennyiségű, forró dietil-éterből kristályosítjuk, és így 2,09 g halványkék színű port kapunk, amely a (44) képletű vegyület 73 %-os kitermelése; cp.: 199-201°C, bomlik. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3591, 3529, 3421, 2971, 2882, 1615, 1562, 1519, 1443, 1354, 1190, 1122 és 1053 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,47 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,23 (t, 3H, C-21 OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,43-3,80 (m, 4H, C-21 (CH_2 és C-21 OCCH_2CH_3), 3,80-4,33 (m, 9H, C-3 és C-20 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ és C-11 CH), 6,67 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz), 7,10 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 538 (M^+ , 14), 565(19), 506 (13) és 131(100). Elemanalízis a $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{N}$ összegképlet alapján: számított: C, 69,96; H, 8,46; N, 2,40; talált: C, 69,78; H, 8,37; N, 2,35.

4. lépés

(45) képletű 17 α -hidrox-21-etoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion

2,0 g (3,43 mmól) (44) képletű dihidrox-diketált feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, és az elegyet szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában mágnesesen keverjük. Hozzáadunk 60 ml trifluor-ecetsavat, majd 20 ml vizet. 40 perccel később a reakcióelegyet TLC eljárással, eluensként 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használva, előhívás előtt koncentrált ammónium-hidroxiddal semlegesítve azt tapasztaljuk, hogy a reakció teljessé vált. A reakciót még 1 órán keresztül hagyjuk lezajlani, majd 55 ml koncentrált ammónium-hidroxid óvatos hozzáadásával az elegyet semlegesítjük. További ammónium-hidroxidot adagolunk pH 6-7 eléréséig, ekkor metilén-kloridot adunk az elegyhez és választótölcsérbe töltjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist ismét egyszer vízzel és egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük és nátrium-szulfáton átszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 1,73 g sárgás színű habot kapunk. Ezt a habot gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként 20 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot

használnuk. 1,28 g tiszta (45) képletű vegyületet kapunk élénksárga színű hab formájában 78 %-os kitermeléssel, op.: lágyul 96°C-on. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 3440, 2944, 2880, 1721, 1658, 1612, 1518, 1443, 1347, 1211 és 1136 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,40 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,3 (t, 3H, C-21 OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 2,93 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,4-3,8 (m, 3H, C-21 OCH_2CH_3 és C-17 OH), 4,13 - 4,63 (m, 3H, C-21 CH_2 és C-11 CH), 5,80 (s, 1H, C-4 CH), 6,68 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz), 7,05 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 477 (M^+ , 42), 280 (14), 134 (26) és 121 (100). Elemanalízis a $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján: számított: C, 74,50; H, 8,21; N, 2,90; talált: C, 74,46; H, 8,21; N, 2,93.

5. lépés

(46) képletű célvegyület előállítása

9,77 ml trifluor-ecetsav-anhidrid és 3,9 ml jégecet 50 ml metilén-kloriddal készítmény elegyét fél órán keresztül nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet jeges fürdőn 0°C-ra hűtjük, és hozzáadunk 0,57 g (3 mól) toluol-szulfonsav-monohidrátot. A kapott elegyhez hozzáadjuk 1,22 g (2,55 mmól) (45) képletű 17 α -hidroxi-21-etoxi-szár-mazék 10 ml metilén-kloriddal készített oldatát, öblítésként 10 ml metilén-kloridot használunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 0°C-on keverjük, majd a reakció előrehaladását TLC eljárással megvizsgáljuk. Ehhez szilikagél lemezeket használunk, eluensként 10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot, és az előhívás előtt koncentrált ammónium-hidroxiddal semlegesítünk. Azt találjuk, hogy a reakció több mint 95 %-ban lezajlott. A reakcióelegyet 50 ml vízzel hígítjuk, és koncentrált ammónium-hidroxid-oldat óvatos hozzáadásával semlegesítjük. Ezután további metilén-kloridot és vizet, adagolunk, az elegyet választótölcsérbe töltjük, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist ismételtelen mossuk vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal, majd egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük és vákuumban bepároljuk. 1,35 g sárgás színű habot kapunk. Ezt a nyerterméket kétszer tisztítjuk gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen, eluensként 8 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kívánt frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, éterrel eldörzsöljük, és így 0,81 g habot kapunk. Pentán hozzáadására halványsárga port kapunk. A port éjszakán át vákuumban 58°C-on szárítjuk, az oldószernyomok eltávolítása céljából. Összesen 491 mg (46) képletű tiszta vegyületet kapunk, kitermelés: 37%, op.: 104°C-on lágyul. HPLC elemzés Phenomenes Prodigy 5 ODS-2 kolonnán 150 x 4,6 mm, eluensként 30 térf.% vizet és 0,03 térf.% trietil-ammónium-foszfátot tartalmazó metanolt használunk, az eluens pH-ja 7,0, áramlási sebesség 1 ml/perc, detektálás hullámhossza: 302 nm, azt találjuk, hogy a (46) képletű vegyület 98,76 %-os tisztaságú retenciósideje $R_T = 16,64$ perc. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2945, 2890, 1734, 1663, 1612, 1562, 1518, 1446, 1368 és 1235 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0,43 (s, 3H, C-18 CH_3), 1,28 (t, 3H, C-21- OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 2,15 (s, 3H, C-17 OAc), 2,95 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,63 (q, 2H, C-21- OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 4,03-4,60 (m, 3H, C-21 CH_2 és C-11 CH), 5,87 (s, 1H, C-4 CH), 6,72 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz) és 7,08 (d, 2H, aromás, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 519 (M^+ , 34), 459 (4,5), 372 (7,4), 134 (18) és 121 (100). Elemanalízis a $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}$ összegképlet alapján: számított: C, 73,95; H, 7,96; N, 2,70; talált: C, 73,84; H, 8,20; N, 2,65.

11. Példa

A példában a (47) képletű 17 α ,21-diacetoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion-3-oxim vegyület mint szin- és anti-izomer keverék előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

0,5 g (0,937 mól) (15) képletű diacetát és 0,651 g (937 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid 25 ml abszolút etanollal készített elegyét szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük. 2,5 óra elteltével a TLC eljárás (10 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloriddal) a reakció teljessé válását mutatja. A reakcióelegyet 200 ml

vízzel hígítjuk, pH-ját telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 7-re állítjuk be, majd háromszor extrahálunk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat kétszer vízzel, egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,56 g maradékot kapunk hab formájában. Ez gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 5 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk, majd a vegyületet dietil-éteres oldatból pentánnal kristályosítjuk. 0,3 g (47) képletű oximot kapunk 58 %-os kitermeléssel, piszkosfehér színű, amorf por formájában. Ezt HPLC eljárással NovaPak C₁₈ kolonnán elemezzük, eluensként acetonitril/víz/trietil-amin 45:55:0,0033 térfogatarányú elegyét használjuk, áramlási sebesség 2 ml/perc, hullámhossz 274 nm. Azt találjuk, hogy a vegyület körülbelül 98 %-os tisztaságú, és a szin- és anti-izomerek 32:68 arányú elegye. Az NMR vizsgálat szerint a szin : anti arány 43:57; op.: 151°C-on zsugorodik, majd bomlik. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés), $\nu_{\max}$ 2946, 1737, 1612 és 1518 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 3H, 18-CH₃), 3,93 (s, 6H, NMe₂), 4,40 (széles s, 1H, 11 α -H), 4,87 (dd, $J_1 = 29,7$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 2H, 21-CH₂OAc), 5,97 (s, 0,57 H, 4-CH anti-izomerre), 6,63 (s, 0,43 H, 4-CH szin-izomerre), 6,70 (d, 2H, $J = 9$ Hz, 3' és 5' aromás CH) és 7,10 (d, 2H, $J = 9$ Hz, 2' és 6' aromás CH). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 549 ((M + H)⁺, 63) és 275 (100).

12. Példa

A példában a (48) képletű 17 α -acetoxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dién-3,20-dion-3-oxim vegyület szin- és anti-izomer elegy formában történő előállítását és tulajdonságait mutatjuk be.

0,1 g (0,2 mmól) (38) képletű 21-metoxi-származék és 0,139 g (2 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid 5 ml abszolút etanollal készített oldatát szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük. 1 óra elteltével a TLC eljárás (eluensként 10 térf.%) acetont tartalmazó metilén-kloridot használva) a reakció teljessé válását jelzi. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, pH-ját telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával 7-re állítjuk be, és az oldatot háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat kétszer vízzel, egyszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket hab formájában kapjuk meg. Ezt az anyagot 0,12 g további nyerstermékkel egyesítjük, amely egy korábbi gyártásból származik, és így az összes mennyiséget (0,21 g-ot) gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 15 térf.% acetont tartalmazó metilén-kloridot használunk. A kapott terméket pentánnal eldörzsöljük, és így 0,12 g (48) képletű oximot kapunk 58 %-os kitermeléssel fehér, amorf por formájában. A vegyületet HPLC eljárással elemezzük NovaPak C₁₈ kolonnán, eluensként metanol/víz/trietil-amin 65:35:0,0033 térfogatarányú elegyét használjuk, áramlási sebesség 1 ml/perc, hullámhossz 276 nm. Az elemzés szerint a tisztaság körülbelül 97 %-os, a termék szin- és anti-izomerek elegye. A két izomer retenció ideje egymáshoz túl közel van ahhoz ($R_1 = 8,8$, illetve 9,2 perc), hogy pontos integrálási arányt kapjunk. Az NMR vizsgálat szerint a szin : anti arány 26:74. Olvadáspont: a vegyület 142°C-on zsugorodik, 146-162°C között olvad. FTIR (KBr, diffúz visszaverődés) $\nu_{\max}$ 2938, 1733, 1613 és 1517 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,36 (s, 3H, 18-CH₃), 2,10 (s, 3H, 17 α -OAc), 2,89 (s, 6H, NMe₂), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (d, 1H, 21-CH₂, $J = 16,8$ Hz), 4,30 (m, 2H, 11 α -H plussz 21-CH₂), 5,88 (s, 0,74 H, 4-CH az anti-izomerre), 6,53 (2, 0,26 H, 4-CH a szin-izomerre), 6,62 (d, 2H, 3' és 5' aromás CH, $J = 8,7$ (Hz) és 6,99 (d, 2H, 2' és 6' aromás CH, $J = 8,7$ Hz). MS (EI) m/z (relatív intenzitás): 521 ((M + H)⁺, 100) és 261 (67).

Az alábbiakban ismertetjük az (I) általános képletű vegyületek biológiai tulajdonságait vizsgálatát.

B. A következő vizsgálati eljárásokat alkalmaztuk: AntiMcGinty teszt

Éretlen újjeländi fehér fajta, körülbelül 1 kg testtömegű nőtény nyulakat standard laboratóriumi körülmények között tartunk és szubkután injekcióval 5 ug ösztradiolt adagolunk 10 %-os etanol tartalmazó szezámolajban naponta 6 egymást követő napon át. A 7. napon, vagyis 24 órával az utolsó ösztradiol injekció után az állatokat steril hasi műtétnek vetjük alá, és mindkét méhkürt 3-4 cm-es darabját lekötjük. A vizsgált vegyületet megfelelő oldószerben (ez általában 10 térf.% etanolt tartalmazó szezámolaj) intraluminálisan injektáljuk a méhkürt lekötött szegmensébe, és a vívőanyagot önmagában az ellenkező oldalú kürt lekötött szegmensébe. Az injekció térfogata legfeljebb 0,1 ml, ügyelünk arra, hogy az elszívargást megakadályozzuk. A három ezt követő napon, vagyis a 7., 8. és 9. napon minden nyúl naponta egyszer progeszteront adagolunk stimuláló dózisban (267 ug/nap) abból a célból, hogy az endometrium burjánzását kiváltjuk. A 10. napon valamennyi állatot leöljük, a méhét eltávolítjuk, abból a lekötések közepén lévő szegmenst kivesszünk és 10 %-os semleges, pufferolt formalinba helyezzük, majd hisztológiai vizsgálatnak vetjük alá. Hematoxilinnel és eozinnal (H&E) festett 5 u-os metszeteket mikroszkóppal vizsgálunk, hogy megállapítsuk a McPhail eljárás szerint az endometrium mirigyes burjánzását. Kiszámítjuk az egyes nyulaknál az endometrium burjánzás százalékos gátlását, és 5 állatból álló csoportnál az átlagot.

A következőkben az anti-Clauberg tesztet ismertetjük.

Éretlen újjeländi fehér fajta, körülbelül 1 kg testtömegű nőtény nyulakat standard laboratóriumi körülmények között tartunk és szubkután injekcióval 5 ug ösztradiolt adagolunk 10 %-os etanol tartalmazó szezámolajban naponta 6 egymást követő napon át. Az utolsó ösztradiol dózis után 24 órával, vagyis a 7. napon az állatoknak szubkután injekcióval 160 ug/nap dózisban progeszteront adagolunk, és ettől kezdve öt egymást követő napon a vizsgált vegyületet adagoljuk megfelelő vívőanyagban, amely általában 10 térf.% etanolt tartalmazó szezámolaj, orálisan vagy szubkután. Egy nyúlcsoporthoz csak progeszteront adagolunk. Az utolsó dózis beadása után 24 órával az állatokat leöljük, a méhüket eltávolítjuk, megtisztítjuk zsírtól és kötőszövettől, 0,2 mg pontossággal lemérjük, és 10 %-os semleges, pufferolt formalinba helyezzük hisztológiai vizsgálat céljából. Hematoxilinnel és eozinnal festet (H&E) 5 u-os metszeteket mikroszkóppal vizsgálunk, és megállapítjuk a McPhail eljárás szerint az endometrium mirigyek burjánzásának fokát. A vizsgált vegyület különböző dózisainak megfelelő endometrium burjánzás gátlás százalékat a csak progeszteronnal stimulált állatokkal kapott eredményhez történő viszonyításból kapjuk.

Relatív kötődési affinitás a progeszteronhoz és glükokortikoid receptorokhoz

Ösztradiollal kezelt éretlen nőtény újjeländi fehér fajta nyulakból kivesszük a méhet és a timusz mirigyeket. A szöveteket kivágjuk, és azonnal jéghideg TEGDM pufferba (10 mmól Tris, pH 7,4; 1,5 mmól EDTA; 10 térf.% glicerin, 1 mmól ditiotreit [DTT] és 20 mmól nátrium-molibdát) helyezzük. A szövetekről lefejtjük a kötőszövetet és zsírt, lemérjük és finoman felszeleteljük. A felszeletelt szövetet 3 térfogatrész TEGDM/gm-ben homogenizáljuk VirTis ciklonban, amelyet maximális sebességének felére állítunk be 4-10 másodperces hullámban, az egyes hullámok között 30 másodperces jeges hűtést alkalmazunk. A homogenátumokat 109,663 g-vel centrifugáljuk 4°C-on 1 órán keresztül, így oldható citozol frakciót kapunk. A citozol alikvot részeit hirtelen lefagyasztjuk és -75°C-on tároljuk.

A kapcsolódási vizsgálatokat 2-6°C közötti hőmérsékleten 16-18 órán keresztül végezzük. A következő radioaktív ligandumokat alkalmazzuk: [1,2-³H(N)]-progeszteron (50,0 Ci/mmól) a progeszteron receptorra, amelyet PR-rel jelölünk, és [6,7-³H(N)]-dexametazon (39,2 Ci/mmól) a glükokortikoid receptorra, amelyet GR-

-rel jelölünk. A progeszteron receptorhoz való relatív kapcsolódási affinitás (RBA) vizsgálathoz 0,2 ml méh citoszolt vagy TEDGM puffert 0,05 ml különböző koncentrációjú vizsgált vegyületet vagy progeszteront, 0,13 ml TEDGM puffert és 0,05 ml [^3H]-progeszteront adagolunk kettős csőbe. A glükokortikoid receptor RBA vizsgálathoz 0,1 ml timusz citoszolt vagy TEDGM puffert, 0,05 ml különböző koncentrációjú vizsgált vegyületet vagy dexametazont, 0,05 ml TEDGM puffert és 0,05 ml [^3H]-dexametazont adagolunk kettős csőbe. A vizsgált vegyületek a progeszteron és a dexametazon koncentrációja 0,5 és 500 nM közötti. A kapcsolódást 3,5 nM radioaktív ligandum koncentrációknál mérjük, a nem-specifikus kapcsolódást 200-szoros mólféleslegű jelzetlen progeszteron (PR), illetve dexametazon (GR) jelenlétében mérjük.

Valamennyi inkubált mintánál a kapcsolódott és szabad ligandumot dextránnal bevont csontszénnel (DCC) választjuk el. 0,1 ml alikvot mennyiségű DCC-t (0,5 % csontszén/0,05 % Dextran 1-70) adagolunk minden kémcsőbe. A kémcsöveket centrifugáljuk és jégen 10 percig inkubáljuk. A kémcsövekhez ezután 0,5 ml TEG puffert adagolunk (DTT vagy molibdát nélkül), ezzel megnöveljük a felülúszók kinyerhetőségét a centrifugálás után. A csontszénét úgy választjuk el, hogy 2100 g-vel 15 percig 4°C-on centrifugáljuk a mintákat a [^3H] szteroid receptor komplexeket tartalmazó felülúszókat olyan fiolákba töltjük, amelyek 4 ml Optifluort tartalmaznak (Packard Instrument Co.) és centrifugáljuk, folyadékszintillációs vizsgáló készülékben 30 percig kiegyenlítjük, majd 2 percig megszámláljuk, így megkapjuk a [^3H] szteroidhoz kapcsolódó receptor mennyiségét az egyes versengő koncentrációknál.

Az egyes standard görbék és az egyes vegyületgörbék esetén az EC_{50} (hatékony koncentráció) értékeket úgy határozzuk meg, hogy a számolás eredményét (a [^3H]-progeszteronhoz, illetve [^3H]-dexametazonhoz kötődött receptorra (egy négy paraméteres szigmoid számítógép programba (RiaSmart® Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden CT.) visszük be. A vizsgált vegyületek RBA értékét a következő egyenlet felhasználásával számítjuk ki:

$$\text{RBA} = \text{EC}_{50} \frac{\text{standard}}{\text{EC}_{50} \text{ vizsgált vegyület}} \times 100$$

ahol EC_{50} standard az a nem-jelzett progeszteron vagy dexametazon mólkoncentráció, amely ahhoz szükséges, hogy a megfelelő puffer összehasonlító minta (100 %-osan kapcsolt ligandum) 50 %-ára csökkentse a kapcsolódott [^3H]-progeszteron (PR) vagy [^3H]-dexametazon (GR) mennyiségét. EC_{50} vizsgált vegyület = az a vizsgált vegyület mólkoncentráció, amely ahhoz szükséges, hogy a megfelelő puffer összehasonlító minta (100 %-osan kapcsolt ligandum) 50 %-ára csökkentse a kötődött [^3H]-progeszteron (PR) vagy [^3H]-dexametazon (GR) mennyiségét.

A következő eredményeket kaptuk: az antiMcGinty, illetve orális antiClauberg vizsgálatban kapott eredményeket, valamint a vizsgált vegyületek relatív kötődési affinitását az 1. táblázatban tüntetjük fel. Az összehasonlító vegyülethez viszonyítva (amely a CDB-2914, 21-H), a (15) képletű 21-acetoxi-származék és a (38) képletű 21-metoxi-származék 2,79-szeres, illetve 3,61-szeres hatást mutat az orális antiClauberg vizsgálatban, ugyanakkor lényegesen kisebb a glükokortikoid kötődési affinitása. Ezen kívül a (15) képletű 21-acetoxi analóg esetében az antiMcGinty vizsgálatban az intraluminális adagolás után kapott eredmények jól összecsengenek az orális adagolás után az antiClauberg tesztben kapott eredményekkel. Mivel a mifepriszton (CDB-2477) gyakran alkalmazott referencia vegyület, a 2. táblázatban olyan adatokat adunk meg, amelyek

összehasonlítják a CDB-2914 vegyület progesztációt gátló hatását és relatív kapcsolódási affinitását a progeszteron, illetve glükokortikoid receptorokhoz ennek a standard vegyületnek hasonló tulajdonságaival. A közelmúltban végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy jó korreláció tapasztalható a glükokortikoid receptorral szemben mutatott relatív kapcsolódási affinitás és egy olyan biológiai vizsgálat között, amely a dexametazon által kiváltott timusz visszafejlődés antagonizmusán alapul mellékveséjüktől megfosztott hímnemű patkányoknál.

A (13), (14A), (14B) képletű halogénezett analógoknál nem tapasztalható lényeges különbség sem az progesztációt gátló hatásban, sem a progeszteron receptorhoz való relatív kötődési affinitásban az összehasonlító vegyülethez a CDB-2914-hez képest. A többi 21-helyzetben szubsztituált analógnál általában kisebb progesztációt gátló hatást tapasztaltunk a (40) képletű cipionát kivételével, amely körülbelül 50 %-kal hatékonyabbnak bizonyult az antiClauberg tesztben. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a vegyület a megfelelő 21-hidroxi-származékká hidrolizálódik. A 21-helyzetben azonban egy további nagy kiterjedésű csoport jelenléte nem mindig kedvező a biológiai hatás növelése szempontjából [lásd a (14B) képletű vegyületet], és a progeszteron receptorral szemben mutatott, megnövekedett relatív kapcsolódási affinitás nem feltétlenül jár együtt nagyobb progesztációt gátló hatással [lásd a (12) képletű vegyületet]. Tehát az összehasonlító vegyület (CDB-2914) 21-helyzetben szubsztituált analógjai esetén annak az esélye, hogy ha a glükokortikoid receptorral szembeni relatív kapcsolódási affinitás kisebb, akkor nagyobb az progesztációt gátló hatás, igen csekély, és az összefüggés csak számos analóg előállítás és vizsgálata után állapítható meg.

I. Táblázat

Progesztációt gátló hatás és progeszteron és glükokortikoid receptorokkal szembeni relatív kapcsolódási affinitás

Vegyület	Progesztációt gátló hatás ¹		Relatív kapcsolódási affinitás ²	
	AntiMcGinty	AntiClauberg	Progeszteron	Glükokortikoid
CDB-2914	100	100	122	14
12	26	29	261	32
13	103	80	125	109
14A	75	68	127	90
14B	71		130	175
15	300	279	103	51
16	>2		6	77
17	65		37	54
28	32		129	126
38		361	103	52
40		155	74	37
41		140	62	71
46		130-210	83	46

¹ Progesztációt gátló hatás

AntiMcGinty: lásd a szöveget; a CDB-2914-nél a hatást 100-nak választjuk.

AntiClauberg, orális: lásd a szöveget; CDB 2914-nél a hatást 100-nak választjuk.

² Relatív kapcsolódási affinitás

Progeszteron receptor (ösztrogénnel kezelt nyúl méh) progeszteron = 100 %.

Glükokortikoid receptor (ösztrogénnel kezelt nyúl timusz) dexametazon = 100 %.

2. Táblázat

A CDB-2914 jelű vegyület és a mifepriszton (CDB-2477) relatív kapcsolódási affinitása és progesztációt gátló hatása

Hatóanyag	Relatív kapcsolódási affinitás ¹		Progesztációt gátló hatás ¹	
	Progeszteron ¹	Glükokortikoid ²	AntiMcGinty ³	AntiClauberg ³
CDB-2914	114+_(n = 18)	127+24 (n=12)	0,56	3,27
CDB-2477	150+17 (n=11)	221+35 (n=6)	1,00	1,0

¹ Progeszteron = 100 %, éretlen ösztrogénnel kezelt nyúl méh

² Dexametazon = 100 %, éretlen ösztrogénnel kezelt nyúl timusz

³ Intraheminális adagolás ösztrogénnel kezelt éretlen nyúlnál; CDB-2477-et 1,0-nak választjuk

⁴ Orális adagolás ösztrogénnel kezelt éretlen nyúlnál; CDB-2477-et 1,0-nak választjuk.

Magától értetődik, hogy a fenti leírás kizárólag illusztráció, korlátozásra nem alkalmas. Szakember számára számos megvalósítási mód nyilvánvaló a leírás alapján. A találmány oltalmi körét tehát nem a leírás, hanem az igénypontok alapján kell meghatározni, az oltalmi körbe az igénypontokban foglaltakkal ekvivalens megoldások is beletartoznak.

¹ Dexametazon = 100 %, éretlen ösztrogénnel kezelt nyúl timusz

² Intraheminális adagolás ösztrogénnel kezelt éretlen nyúlnál; CDB-2477-et 1,0-nak választjuk

³ Orális adagolás ösztrogénnel kezelt éretlen nyúlnál; CDB-2477-et 1,0-nak választjuk

Magától értetődik, hogy a fenti leírás kizárólag illusztráció, korlátozásra nem alkalmas. Szakember számára számos megvalósítási mód nyilvánvaló a leírás alapján. A találmány

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek, ahol

- R^1 jelentése $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ és $-CHOHCH_3$ képletű csoport közül van kiválasztva;
- R^2 jelentése halogénatom, alkil-, acil-, hidroxil-, alkoxi-, aciloxicsoport, alkil-karbonát-, cipionil-oxi-, S-alkil- és S-acil-csoport közül van kiválasztva,
- R^3 jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- és aciloxicsoport közül van kiválasztva;
- R^4 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva; és
- X jelentése $=O$ és $=N-OR^5$ képletű csoport közül van kiválasztva, ahol
- R^5 jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül van kiválasztva,
- ahol az alkalmazott „alkil” kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely szubsztituált alkilcsoport egy vagy több funkciós csoportot tartalmaz, amelyek 1-6 szénatomos alkil-, aril-, acilcsoport, halogénatom, trifluormetil-, hidroxil-, hidroximetil-, amino-, alkilamino-, acilamino-, aciloxi-, alkoxi- és merkaptocsoport közül van kiválasztva; az „aril” kifejezés egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált csoport fenil-, naftil-, bifenil-, difenilmetil-, 2,2-difenil-1-etil-, tienil-, piridil- és kinoxalilcsoport közül van kiválasztva, amely szubsztituált arilcsoport egy vagy több funkcióscsoportot tartalmaz halogénatom, nítro-, karboxil-, alkoxi- és fenoxicsoport közül kiválasztva, az „alkoxi” kifejezés $-OR$ képletű csoportot jelent, ahol R jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „acil” kifejezés $-C(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoport, az „alkil-karbonát” kifejezés $-O-C(O)OR'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti, az „S-alkil” kifejezés $-S-R''$ képletű csoportot jelent, ahol R'' jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, és az „aciloxi” kifejezés $-OC(O)R'$ képletű csoportot jelent, ahol R' jelentése a fenti.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése halogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése alkoxicsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése aciloxicsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^4 jelentése alkilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése $=O$ képletű csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése N-OR^5 képletű csoport, ahol R^5 jelentése az 1. igénypont szerinti.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése $\text{-N(CH}_3)_2$ képletű csoport; R^2 jelentése halogénatom; R^3 jelentése aciloxicsoport; R^4 jelentése alkilcsoport; és X jelentése =O képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése fluoratom.

11. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése brómatom.

12. A 7. vagy 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése klóratom.

13. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^4 jelentése metilcsoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $\text{-N(CH}_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése alkilcsoport;

R^3 jelentése aciloxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése =O képletű csoport.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $\text{-N(CH}_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése alkoxicsoport;

R^3 jelentése aciloxicsoport;

R^4 jelentése alkil-csoport; és

X jelentése =O képletű csoport.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése metoxicsoport.

17. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol R^2 jelentése etoxicsoport.

18. A 15. vagy 16. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése acetoxicsoport.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $\text{-N(CH}_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése hidroxicsoport;

R^3 jelentése aciloxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése =O képletű csoport.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport;

R^2 és R^3 jelentése aciloxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése $=O$ képletű csoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 és R^3 jelentése acetoxicsoport.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése S-acil-csoport;

R^3 jelentése hidroxilcsoport vagy aciloxicsoport közül van kiválasztva;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése $=O$ csoport.

23. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése cipioniloxicsoport;

R^3 jelentése acetoxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése $=O$ képletű csoport.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport;

R^2 jelentése metoxicsoport;

R^3 jelentése acetoxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése $=N-OR^5$ képletű csoport.

25. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^1 jelentése $-N(CH_3)_2$ képletű csoport;

R^2 és R^3 jelentése acetoxicsoport;

R^4 jelentése alkilcsoport; és

X jelentése $=N-OR^5$ képletű csoport.

26. A 15. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése etoxicsoport; R^3 jelentése acetoxicsoport és R^4 jelentése metilcsoport.

27. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése acetoxicsoport és R^4 jelentése metilcsoport.

28. Gyógyszerkészítmény, amely egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet hatékony mennyiségét, valamint gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot tartalmaz.

29. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása progesztációt gátló hatású gyógyszer előállítására.

30. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása menstruáció kiváltására alkalmas gyógyszerek előállítására.

31. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása endometriózis kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

32. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása diszmenorrea kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

33. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása endokrin hormonfüggő tumorok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

34. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása méhfibroma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

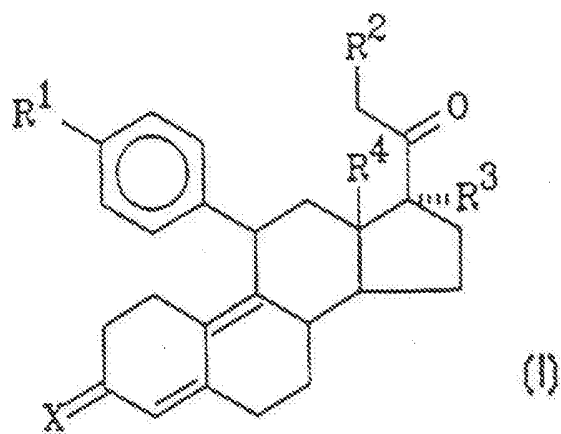
35. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása méh endometrium burjánzás gátlására szolgáló gyógyszer előállítására.

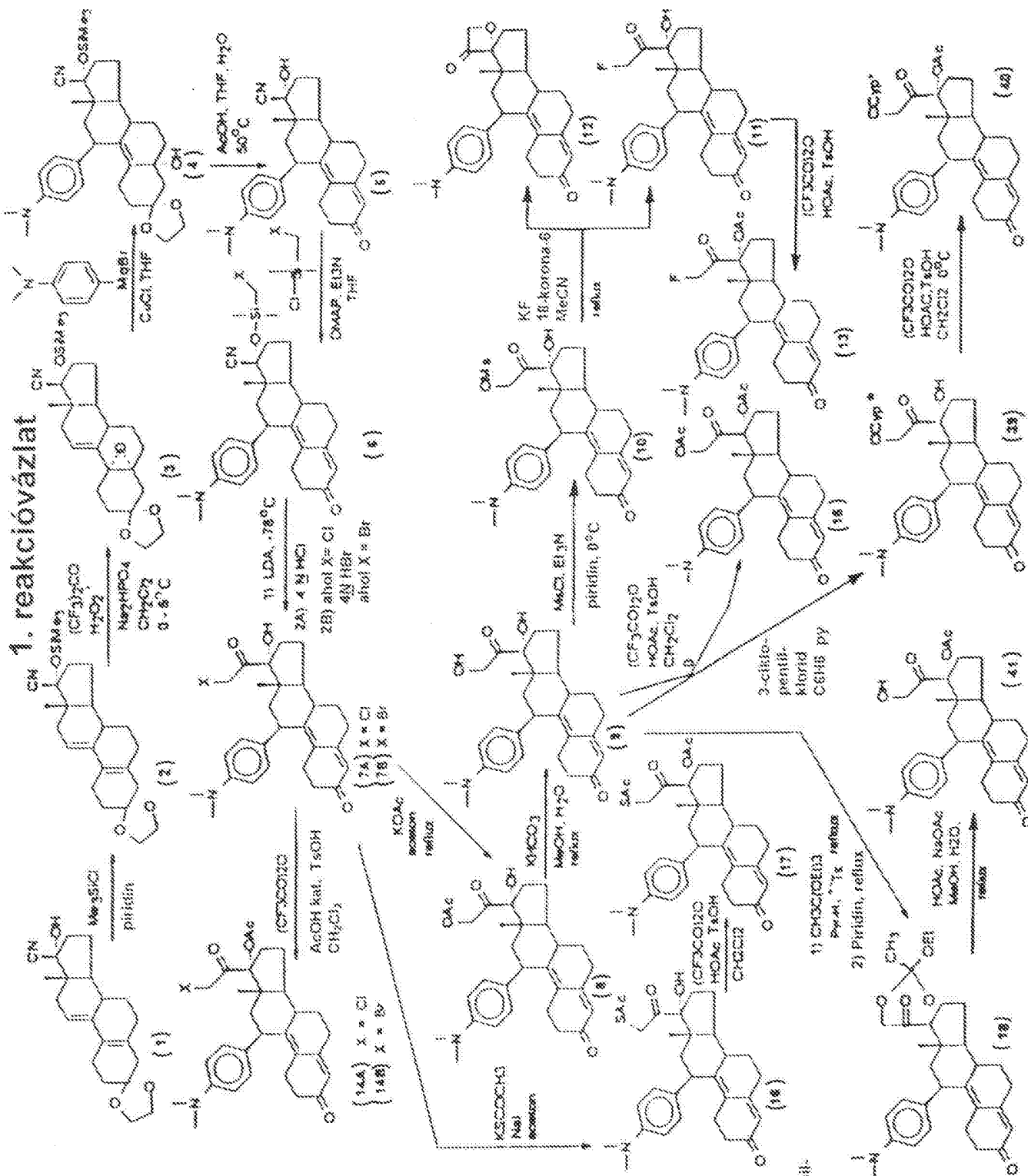
36. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása szülést kiváltó gyógyszer előállítására.

37. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása fogamzásgátlásra szolgáló gyógyszer előállítására.

38. Egy, az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása aktus utáni fogamzásgátlásra szolgáló gyógyszer előállítására.

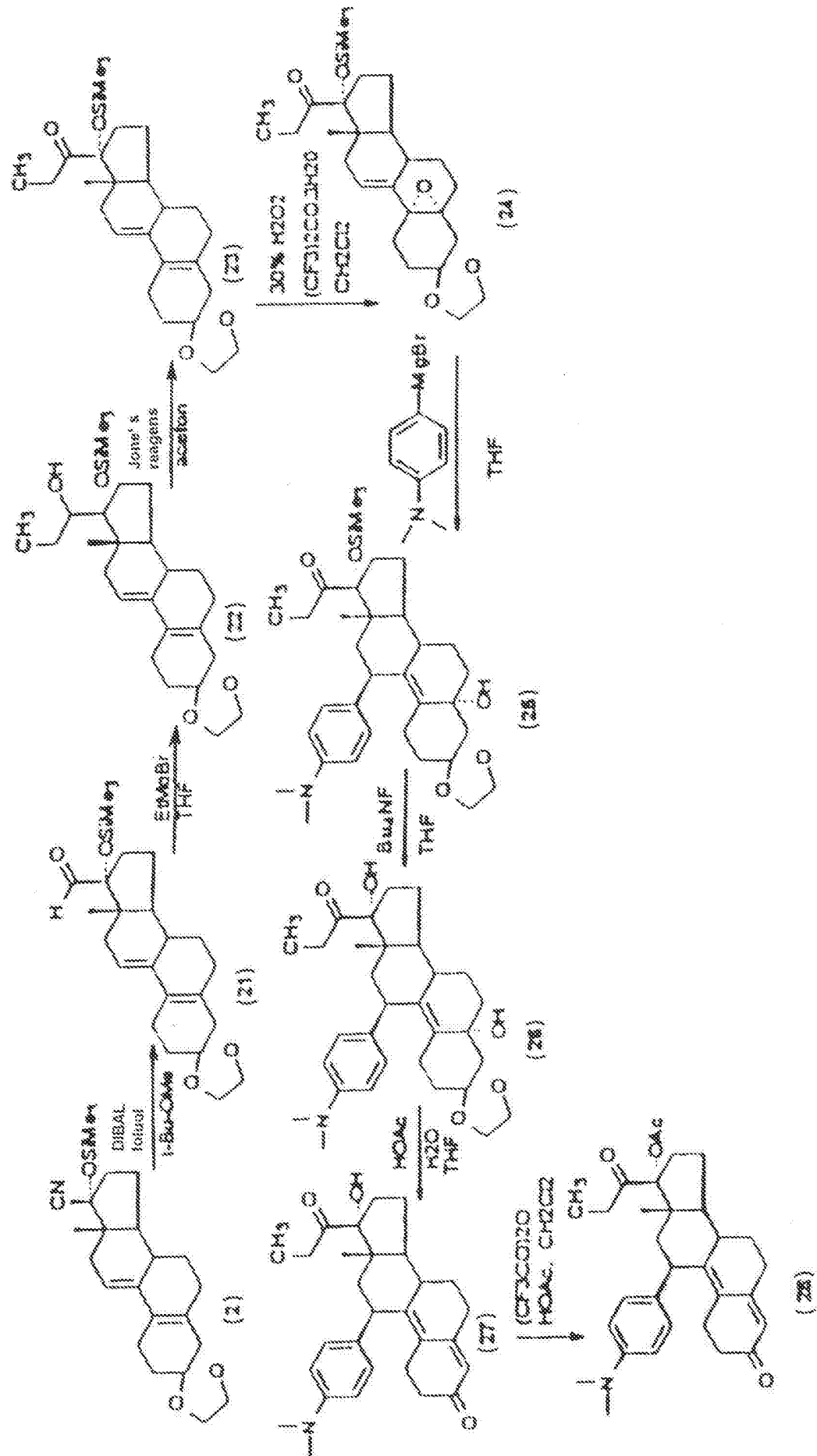
P9903515





*Cyp = 3-ciklopropil-propenil.

2. reakcióvázlat



99903915

3. reakcióvázlat

