



H U 0 0 0 2 2 6 4 1 3 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **226 413**(13) **B1****SZABADALMI LEÍRÁS**(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 03008**(22) A bejelentés napja: **1992. 06. 24.**(51) Int. Cl.: **C07J 5/00**

(2006.01)

C07J 7/00

(2006.01)

(40) A közzététel napja: **1996. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2008. 11. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok:

91- 07784 1991. 06. 25. FR

(62) Megosztási adatok:

P 92 02100 1992. 06. 24. HU

(72) Feltalálók:

Boivin, Jean, Forges les Bains (FR);**Chauvet, Christine, Párizs (FR);****Zard, Samir, Gif/Yvette (FR)**

(73) Jogosult:

Aventis Pharma S. A., Antony (FR)

(74) Képviselő:

**Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest**(54) **Új 16-(nitro-metil)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékok és eljárás előállításukra**

(57) Kivonat

A találmány az új (I) általános képletű 16-(nitro-metil)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékokra, valamint ezek előállítására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók 16-metilén-szteroid-származékok előállításában.

Az (I) általános képletben

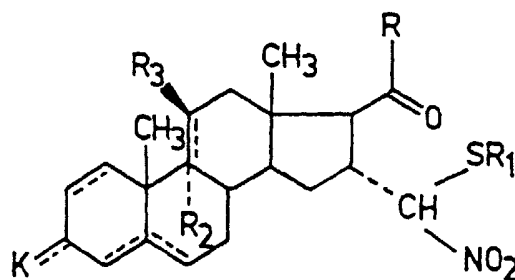
a (VI) általános képletű molekularész 3-keto-delta-4-rendszert, 3-keto-delta-1,4-rendszert vagy 3-OR₄-delta-5-rendszert jelent és az utóbbiban R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport,

R jelentése metilcsoport vagy -CH₂-OR' általános képletű csoport, és az utóbbiban R' jelentése hidroxil-védőcsoport,

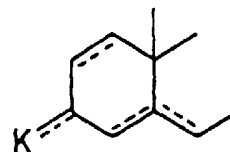
R₁ fenil-, naftil- vagy 5 vagy 6 tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoportot jelent, amely szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy R₂ jelentése fluoratom és R₃ jelentése formil-oxi- vagy acetyl-oxi-csoport, és

– a 9(11)-helyzetben lévő szaggatott vonal az adott esetben jelen lévő második kötésre utal.



(I)



(VI)

HU 226 413 B1

A találmány új 16-(nitro-metil)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékokra, valamint ezek előállítására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók 16-metilén-szteroid-származékok előállításában.

Közelebbről tehát a találmány olyan új (I) általános képletű 16-metil-szteroid-származékokra vonatkozik, amelyek (I) általános képletében

a (VI) általános képletű molekularész 3-keto-delta-4-rendszert, 3-keto-delta-1,4-rendszert vagy 3-OR₄-delta-5-rendszert jelent és az utóbbiban R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport,

R jelentése metilcsoport vagy -CH₂-OR' általános képletű csoport, és az utóbbiban R' jelentése hidroxil-védőcsoport,

R₁ fenil-, naftil- vagy 5 vagy 6 tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoportot jelent, amely szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy R₂ jelentése fluoratom és R₃ jelentése formil-oxi- vagy acetyl-oxi-csoport, és

- a 9(11)-helyzetben lévő szaggatott vonal az adott esetben jelen lévő második kötésre utal.

Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, R₄ és R' jelentésében a hidroxil-védőcsoportok alatt az e célra jól ismert hidroxil-védőcsoportok bármelyikét, így például a „Protective Groups in Organic Chemistry” című, Greene és Wurtz szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában megjelent könyvben ismertetett csoportokat értjük.

R' jelentése például 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, így például metil-, etil-, egyenes vagy elágazó láncú propil- vagy egyenes vagy elágazó láncú butilcsoport lehet.

R' jelenthet továbbá 1-6 szénatomot tartalmazó acilcsoportot, például formil-, acetyl-, propionil-, butiril- vagy pivaloilcsoportot.

R' jelenthet továbbá egy aralkilcsoportot, például benzilcsoportot; tetrahidropiranilcsoportot; alkil-, aril- vagy aril-alkil-szilil-csoportot, és pedig trimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, trifenil-szilil- vagy difenil-terc-butil-szilil-csoportot.

R' jelentésére a fentiekben felsoroltak nem kimerítő jellegűek; hasznosíthatunk bármely, a korábban hivatkozott publikációból ismert hidroxil-védőcsoportot, feltéve, hogy az a későbbiekben definiálásra kerülő reakciókörülmények között működőképes.

Ha R₁ jelentése a korábbiakban definiált heteroarilcsoport, akkor ez a csoport előnyösen piridilcsoport lehet.

Ha R₄ jelentése hidroxil-védőcsoport, akkor ez a csoport közelebbről az R' jelentésére korábbiakban említett csoportok valamelyike lehet.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet - a képletben K, R, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott - bázikus közegben egy (P) általános képletű reagenssel - a képletben R₁ jelentése a korábban megadott - reagáltatunk.

A (II) általános képletű vegyületek és a (P) általános képletű reagensek reagáltatását egy bázis, közelebbről egy aminbázis jelenlétében hajtjuk végre. Aminbázisként használhatunk például szekunder vagy tercier aminokat, így például dietil-amint, trietil-amint, diaza-bicikloundecént vagy diaza-biciklononént, továbbá használhatunk egyéb bázisokat, így például acetátokat, karbonátokat, hidrideket, hidroxidokat vagy alkálifém-alkoholátokat. Az erős bázisokat előnyösen katalitikus mennyiségben használjuk.

A reagáltatást egy szerves oldószerben, például egy éterben (így például tetrahidrofuranban vagy dioksanban), alkoholban (például metanolban vagy etanolban), aromás oldószerben (például benzolban vagy toluolban) vagy dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy metilén-kloridban hajthatjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók a (III) általános képletű 16-(szubsztituált metil)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-származékok előállítására. Az utóbbi képletben K, R, R₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott, R'₁ jelentése R₁ jelentésével azonos vagy attól eltérő lehet, míg n és m értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1.

A (III) általános képletű vegyületek egy szűkebb csoportját alkotják a (III') általános képletű vegyületek, amelyeknél R, R₁, R'₁, R₂, R₃, m és n jelentése a korábban megadott, míg az 1(2)- és 9(11)-helyzetekben a szaggatott vonal adott esetben jelen lévő második kötésre utal.

A (III) általános képletű vegyületek egy további csoportját alkotják azok, amelyek (III) általános képletében R jelentése metilcsoport vagy -CH₂OR² általános képletű csoport, és az utóbbiban R² jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-5 szénatomot tartalmazó acil- vagy benzilcsoport, R₁ és R'₁ fenilcsoportot jelent, míg m, n, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott.

A korábbiakban definiált (III) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotják a (III_A) általános képletű vegyületek - ebben a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott -, a (III_B) általános képletű vegyületek - ebben a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott - és a (III_C) általános képletű vegyületek - ebben a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott.

A (III) általános képletű vegyületek egy további lényeges csoportját alkotják azok, amelyeknél a (VI) általános képletű molekularész 3-keto-delta-1,4-rendszer, R jelentése -CH₂-OR'' általános képletű csoport, R'' jelentése a korábban megadott, R₂ és R₃ hidrogénatomot jelent és a 9(11)-helyzetben a szaggatott vonal második kötését jelent.

Különösen előnyösek a (III) általános képletű vegyületek közül a következő vegyületek:

21-acetoxi-16alfa-[bisz(fenil-tio)-metil]-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion;

21-acetoxi-16alfa-[(fenil-tio)-(fenil-szulfonil)-metil]-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion;

21-acetoxi-16 α -[bisz(fenil-szulfonil)-metil]-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion.

A (III) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott – sav jelenlétében valamely (VII) általános képletű tiollal vagy tiofenollal – a képletben R'₁ jelentése a korábban megadott – reagáltatunk, és kívánt esetben egy így kapott, n és m=0 értékű (III) általános képletű vegyületet, vagyis egy (III_A) általános képletű vegyületet – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R, és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott – egy molekvivalens oxidálószerrel reagáltatunk olyan (III) általános képletű vegyület előállítására, amelynél m és n közül az egyik értéke 1, míg a másik értéke 0, vagyis egy (III_B) általános képletű vegyület – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott – előállítására, vagy pedig egy (III_A) általános képletű vegyületet legalább két molekvivalens oxidálószerrel reagáltatunk olyan (III) általános képletű vegyület előállítására, amelynél m és n értéke egyaránt 1, azaz egy (III_C) általános képletű vegyület – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott – előállítására.

A (VII) általános képletű tiollokkal vagy tiofenollokkal végzett reagáltatást egy savval, előnyösen egy gyenge savval, különösen egy karbonsavval (például hangyasavval, ecetsavval vagy propionsavval), Lewis-savval, például cink-kloriddal vagy alumínium-kloriddal, vagy pedig foszforsavval katalizálhatjuk. Egyes esetekben magát a savat hasznosíthatjuk oldószerként. Az oldószer lehet azonban például egy aromás oldószer, így például benzol vagy toluol is. Szakember számára érthető, hogy a reakciókörülményeket úgy választjuk meg, hogy azok kompatibilisek legyenek a (II) általános képletű vegyület hidroxil-védőcsoportjával és – még általánosabban – a megőrizni kívánt molekulaszervezetével. Ez szakember számára jól ismert.

A (III_A) általános képletű vegyületek monoszulfoxidokká vagy diszulfidokká való átalakítására alkalmas oxidálószerre példaképpen megemlíthetünk persavakat (így például m-klor-perbenzoesavat, perbenzoesavat vagy perftálsavat), a monoperftálsav magnéziumsóját, továbbá hidrogén-peroxidot egy karbonsav, így például ecetsav jelenlétében, vagy továbbá egy perjodátot, perborátot vagy perszulfátot, különösen a megfelelő nátrium- vagy káliumsókat.

A (III) általános képletű vegyületek felhasználhatók az (A) általános képletű vegyületek – a képletben K, R, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott – előállítására úgy, hogy

a) valamely (III_A) általános képletű vegyületet legalább két molekvivalens oxidálószerrel reagáltatunk, majd egy így kapott (III_C) általános képletű vegyületet még forrón egy tiofil ágens hatásának teszünk ki, vagy

b) valamely (III_C) általános képletű vegyületet forrón egy tiofil ágens hatásának teszünk ki, vagy

c) valamely (III_B) általános képletű vegyületet hevítünk – kívánt esetben egy tiofil ágens jelenlétében –,

majd egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a korábban megadott, míg a 16(17)- és 16(16')-helyzetekben a szaggatott vonal vinil- és allil-szulfid keverékének meglétére utal, továbbá a hullámos vonal izomerek elegyének meglétére utal – legalább egy molekvivalens oxidálószerrel reagáltatunk, végül egy így kapott (V) általános képletű vegyületet – a képletben K, R, R₁, R'₁, R₂, R₃, a szaggatott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a korábban megadott – forrón tiofil ágenssel reagáltatunk.

Ezen eljárás végrehajtása során

– a (III_C) általános képletű diszulfidot elkülönítjük vagy nem különítjük el;

– először elimináljuk kizárólag melegítéssel a (III_C) általános képletű diszulfid egyik –S[O]R₁ általános képletű csoportját, majd egy így kapott (V) általános képletű monoszulfoxidszármazékból elimináljuk a második –S[O]R₁ általános képletű csoportot egy, a későbbiekben ismertetésre kerülő intermediér szulfenát-formán át forrón tiofil ágenssel végzett kezelés útján;

– az így kapott (V) általános képletű monoszulfoxidszármazékot elkülönítjük vagy nem különítjük el;

– a (III_B) általános képletű vegyület –S[O]R₁ általános képletű csoportját távolítjuk csak el melegítés útján;

– a (IV) általános képletű vegyület oxidálása útján kapott (V) általános képletű monoszulfoxidot elkülönítjük vagy nem különítjük el.

A (III_A) általános képletű vegyületeknek a (III_C) általános képletű vegyületekké való átalakításához, illetve a (IV) általános képletű vegyületeknek az (V) általános képletű vegyületekké való átalakításához oxidálószerként a korábbiakban említett oxidálószerrel valamelyiket használhatjuk.

Tiofil ágensként használhatunk például trifenil-foszfint, trimetil-foszfint, trietil-foszfint, trifenil-foszfítot, trimetil-foszfítot, trietil-foszfítot, dimetil-foszfítot, dietil-foszfítot, vagy egy szekunder amint (például dietil-amint), foszforsavat, egy tiolt (például tiofenolt vagy metil-merkaptánt), vagy pedig egy tiosulfátot vagy biszulfítot, például a megfelelő nátriumsókat. Különösen előnyösnek tartjuk a trifenil-foszfint alkalmazását.

A reagáltatást egy szerves oldószerben vagy szerves oldószer elegyében hajtjuk végre, előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben. E célra szerves oldószerként használhatunk például aromás oldószereket (így például benzolt, toluolt vagy xilolt), ciklohexánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt, monoglyme-t vagy diglyme-t, kívánt esetben egy protikus oldószerrel, közelebről egy alkohollal, például metanollal, etanollal vagy izopropanollal alkotott elegy formájában.

A reagáltatást kívánt esetben egy alkálifém-karbonát, vagy alkáliföldfém-karbonát, például nátrium-karbonát vagy kalcium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre.

Csupán információképpen jegyezzük meg, hogy az (V) általános képletű szulfoxidszármazék allilformája

egyensúlyban van az (Va) általános képletű szulfenát-formával, amely redukciót szenved (A) általános képletű vegyületet adva.

Egy előnyös megvalósítási mód értelmében valamely (III_A) általános képletű vegyületet legalább két mólekvalens oxidálószerrel reagáltatunk, majd egy így kapott (III_C) általános képletű vegyületet még forrón tiofil ágenssel reagáltatunk, egy (A) általános képletű vegyületet kapva.

Egy további előnyös megvalósítási mód abban áll, hogy valamely (III_C) általános képletű vegyületet forrón egy tiofil ágenssel reagáltatunk, egy (A) általános képletű vegyületet kapva.

Szakember számára érthető, hogy a kapott, egy vagy kettő védett hidroxilcsoportot tartalmazó termékekből a védőcsoportot ismert módon eltávolíthatjuk.

Megjegyezzük, hogy újak a (IV) általános képletű vegyületek – a képletben a helyettesítők jelentése a korábban megadott –, az (Vb) általános képletű vegyületek – a képletben a helyettesítők jelentése a korábban megadott –, míg a 16(17)- és 16(16')-helyzetek közül a szaggatott vonal egy második kötést jelent csak a 16(16')-helyzetben – és az (Vc) általános képletű vegyületek – a képletben a helyettesítők jelentése a korábban megadott, azzal a megkötéssel, hogy R jelentése metilcsoportot, R₂ és R₃ hidrogénatomot jelent és a 9(11)-helyzetben kettős kötés van, továbbá a 16(17)- és 16(16')-helyzetek közül a szaggatott vonal csak a 16(17)-helyzetben jelent kettős kötést.

Az R helyén metilcsoportot tartalmazó (A) általános képletű vegyületek ismertté váltak a 3 354 184, 3 178 462, 3 312 692, 3 359 287, 3 064 015 és 3 519 619 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokról vagy előállíthatók az ezekben a leírásokban ismertetett vegyületekből szakember számára jól ismert módon. Az R helyén szabad vagy védett hidroxil-metil-csoportot tartalmazó (A) általános képletű vegyületek ismertté váltak az 1 263 765 és 1 263 766 számú német szabadalmi leírásokról, a 3 350 394, 4 567 001 és 3 354 184 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokról, az 1 285 336 számú francia szabadalmi leírásból és a 104 054 vagy 174 496 számú európai szabadalmi leírásokról vagy előállíthatók szakember számára jól ismert módon a felsorolt szabadalmakban ismertetett vegyületekből, illetve a 3 309 272 vagy 3 178 462 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett vegyületekből.

Az (A) általános képletű vegyületek felhasználhatók terápiásan hatékony vegyületek előállításában.

Az R helyén metilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek ismertté váltak a 2 705 719 és 2 817 671 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokról, az 1 058 850 számú francia szabadalmi leírásból, a 711 016 számú belga szabadalmi leírásból vagy a 881 501 vagy 2 199 325 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból, illetve előállíthatók az ezekben a leírásokban ismertetett vegyületekből, továbbá a 2 207 420 számú német szabadalmi leírás-

ból, a 4 113 722 és 3 976 638 számú amerikai szabadalmi leírásokban ismertetett vegyületekből szakember számára jól ismert módon. Az R helyén védett hidroxil-metil-csoportot hordozó (II) általános képletű vegyületek ismertté váltak a 2 802 839, 2 745 852, 2 773 058 és 2 864 834 számú amerikai szabadalmi leírásokról, az 540 478 vagy 789 387 számú belga szabadalmi leírásból, a 2 207 420 számú német szabadalmi leírásból, a 6 902 707 számú holland szabadalmi leírásból vagy a 819 119 számú orosz szabadalmi leírásból, vagy pedig előállíthatók az ezekben a leírásokban ismertetett vegyületekből, továbbá a 3 976 638 vagy 2 966 504 számú amerikai szabadalmi leírásokban, a 123 736 számú európai szabadalmi leírásban vagy a 760 731 számú kanadai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületekből szakember számára jól ismert módon.

Az R₁ helyén metil- vagy fenilcsoportot tartalmazó (P) általános képletű reagensek ismertté váltak a J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1983, 835 vagy 1978, 362 vagy a J. Org. Chem. 43, 3101 (1978) szakirodalmi publikációkból.

Más (P) általános képletű reagensek az ezekben a publikációkban ismertetett módszerekhez hasonló módszerekkel állíthatók elő.

A találmányt közelebből a következő referenciapéldákkal és példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

21-Acetoxi-16alfa-[(fenil-tio)-nitro-metil]-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion

Közömbös atmoszférában fénytől elzárt helyen 20 ml vízmentes tetrahidrofuran és 20 ml terc-butanol elegyében feloldunk 2,01 g 21-acetoxi-1,4,9(11),16-pregna-tetraén-3,20-diont és 1,1 g (fenil-tio)-nitro-metánt, majd az így kapott reakcióelegyhez 0,8 ml 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük, majd hozzáadjuk 2 g citromsav 50 ml vízzel készült oldatát. Diklór-metánnal végzett extrahálás után az extraktumot szilícium-dioxidon át szűrjük, vízmentes nátrium fölött szárítjuk, a szárítószeret kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Ekkor 3,73 g mennyiségben nyersteget kapunk. A főlös (fenil-tio)-nitro-metánt úgy elimináljuk, hogy a nyersteget felvesszük 75 ml pentán és 30 ml dietil-éter elegyével, így 2,79 g mennyiségben a címadó vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 92–100 °C.

IR-spektrum (cm⁻¹):

1740 (s); 1720 (s); 1655 (s); 1615 (w); 1595 (w); 1540 (s) (NO₂); 885 (w) (C–SPH)

NMR-spektrum ¹H:

2 látható izomer: 0,72 és 0,73 (3H, s, Me–18); 1,41 (3H, s, Me–19); 2,17 és 2,20 (3H, s, COCH₃); 2,67 és 2,97 (1H, d, J=9,2 Hz, C₁₇–H); 3,60 (1H, m, W_{1/2}=35 Hz, C₁₆–H); 4,43 és 4,75 (2H, AB rendszer, J=16,9 Hz) és 4,58 és 4,88 (2H, AB rendszer, J=17,0 Hz); 5,38 (1H, d, J=8,14 Hz, C₁₆–H) és 5,43 (1H, d, J=5,9 Hz, C₁₆–H); 5,55 (1H, masszív, W_{1/2}=10 Hz, C₁₁–H); 6,08 (1H, masszív, W_{1/2}=10 Hz,

C₄-H); 6,30 (1H, d-d, J=10,2 Hz, J=1,7 Hz, C₂-H); 7,17 (1H, d, J=10,2 Hz, C₁-H) 7,34–7,48 (5H, masszív).

NMR-spektrum ¹³C:

30 szénatom, 2 izomer:

even: 29,87 és 30,65 (s); 32,00 (s); 34,60 (s); 44,38 és 44,60 (q); 45,91 (q); 69,01 (s); 130,58 (q); 130,98 (q); 143,21 és 143,34 (q); 166,03 (q); 170,40 (q); 186,24 (q); 201,40 és 201,65 (q).

odd: 13,64 (p, 18-Me); 20,52 (p, COCH₃); 26,61 (p, 19-Me); 36,29 (t); 40,05 és 40,17 (t); 40,97 (t); 52,21 és 52,62 (t); 61,95 (t); 98,03 és 98,54 (t); 119,65 (t); 124,18 (t); 127,62 (t); 129,71 (t); 129,87 (t); 132,94 (t); 133,23 (t); 154,17 (t).

Tömegspektrum: m/z=512 (M⁺); 483; 391; 314; 213.

2. példa

21-Acetoxi-9α-fluor-11β-acetoxi-16α-[(2-piridil-tio)-nitro-metil]-pregna-1,4-dién-3,20-dion

0,1 g 21-acetoxi-9α-fluor-11β-acetoxi-pregna-1,4,16-trién-3,20-diont 4 cm³ tetrahidrofuran és 1 cm³ terc-butanol elegyében közömbös gázatmoszférában szuszpendálunk. Fénytől óvva beadagolunk 0,046 g (2-piridil-tio)-nitro-metánt és 0,035 cm³ 1,8-biciklo[5.4.0]undec-7-én-t. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül 60 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk 0,1 g citromsav 2 cm³ vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként etil-acetát és heptán 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk.

0,128 g kívánt vegyületet kapunk, olvadáspont: 161–162 °C.

IR-spektrum: abszorpció 1735, 1675 és 1556 cm⁻¹.

Elemanalízis a C₃₁H₃₅FN₂O₈S összegképlet alapján: számított: C%: 60,57, H%: 5,74, N%: 4,56, talált: 60,02, 5,61, 4,51.

¹H-NMR-spektrum: – (250 M Hz) δ ppm 0,94 (2s, 3H, Me); 1,4 (s, 3H, Me); 2,15 (s, 6H, COMe); 6,11 (s, 1H); 6,32 (d, 1H, J=9 Hz); 6,78 (d, 1H, J=10,5 Hz); 7,6 (t, 1H, J=7,5 Hz); 8,3 (d, 0, 4H, J=3 Hz); 8,46 (d, 0, 6H, J=3 Hz).

3. példa

3β-Acetoxi-16α-[(fenil-tio)-nitro-metil]-5-pregnén-20-on

Közömbös atmoszférában fénytől elzárt helyén 124,3 g 3β-acetoxi-5,16-pregnadién-20-on és 89,7 mg (fenil-tio)-nitro-metán tetrahidrofuran és terc-butanol 1:1 térfogatarányú elegyből 2 ml készült oldathoz hozzáadjuk 0,05 ml 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük. Ezután 0,5 g citromsav 5 ml vízzel készített oldatát adjuk a reakcióelegyhez, majd diklór-metánnal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként dietil-éter és petrol-éter

1:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 66 mg mennyiségben a példa címadó vegyületét kapjuk epimeriek 2:1 tömegarányú keveréke formájában. Olvadáspontja 135–159 °C.

5 IR-spektrum (CHBr₃):

1720, 1702, 1551 cm⁻¹.

NMR-spektrum (200 MHz):

1H: (Δ) 7,4 (5H, m); 5,35 (1H, 2d); 4,6 (1H, m); 3,55 (1H, m); 2,85 (1/3H, d, J=8,8 Hz); 2,64 (2/3H, d, J=8,8 Hz); 2,23 (2/3 3H, s); 2,16 (1/3 3H, s); 2,04 (3H, s); 1,02 (3H, s); 0,66 (3H, s).

¹³C (ppm):

14,19; 19,32; 20,88; 21,46; 27,72; 29,36; 31,53; 36,58; 36,96; 38,04; 38,72; 40,46; 45,19; 49,64; 55,34; 55,83; 66,10; 73,74; 98,73; 99,06; 121,96; 129,43; 129,71; 132,88; 139,72; 170,56; 206,64.

1. referenciapélda

21-Acetoxi-16α-[(bisz(fenil-tio)-metil)-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion

2 ml tiofenolt és 5 ml ecetsavat összekeverünk, majd nitrogéngáz-atmoszférában forráspontig melegítünk. Ezután hozzáadjuk 2,51 g, az 1. példában ismertetett módon előállított vegyületet, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4,5 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet visszahűtjük, majd 25 ml dietil-étert adunk hozzá. Ezt követően az ecetsavat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat adagolása útján semlegesítjük, majd további 25 ml dietil-étert adagolunk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Ekkor 4 g mennyiségben barna színű olajat kapunk. A fölös tiofenolt úgy távolítjuk el, hogy a nyers reakcióterméket felvesszük 25 ml dietil-éter és 100 ml pentán elegyből. Így 1,70 g mennyiségben a kívánt diszulfid származékot kapjuk, amelynek olvadáspontja 98–100 °C szilikagélén végzett kromatográfiás tisztítás után, eluálószerként dietil-éter és diklór-metán 9:1 térfogatarányú elegyét használva.

40 [α]_D = –13,4° (c=12,7 mg/ml; kloroform).

IR-spektrum (cm⁻¹):

1750 (s); 1720 (s); 1665 (s); 1630 (m); 1610 (w); 1585 (w); 1550 (w); 1480 (w); 1440 (w); 1410 (w); 1370 (w); 1270 (m); 1120 (w); 1155 (w); 1070 (m); 1050 (m); 1025 (m); 890 (m).

NMR-spektrum ¹H:

0,61 (3H, s, Me-18); 1,37 (3H, s, Me-19); 2,10 (3H, s, COCH₃); 2,87 (1H, d, J=9,2 Hz, C₁₇-H); 3,31 (1H, m, W_{1/2}=19 Hz, C₁₆-H); 4,25 és 4,68 (2H, AB rendszer, J=16,9 Hz); 4,33 (1H, d, J=4,8 Hz, C₁₆-H); 5,47 (1H, masszív, W_{1/2}=9 Hz (C₁₁-H); 6,03 (1H, masszív, W_{1/2}=5 Hz, C₄-H); 6,23 (1H, d-d, J=10,1 Hz, J=1,7 Hz, C₂-H); 7,10 (1H, d, J=10,2 Hz, C₁-H); 7,18–7,41 (10H, masszív).

55 NMR-spektrum ¹³C:

even: 30,86 (s); 32,14 (s); 34,64 (s); 40,23 (s); 44,54 (q); 134,40 (q); 143,38 (q); 154,45 (q); 166,50 (q); 170,32 (q); 186,31 (q); 202,50 (q).
odd: 13,81 (p); 20,53 (p); 26,61 (p); 36,50 (t); 43,52 (t); 45,98 (t); 52,75 (t); 62,47 (t); 64,64 (t); 69,09 (t); 119,89

(t); 124,03 (t); 127,49 (t); 127,88 (t); 127,97 (t); 129,16 (t); 132,27 (t); 132,57 (t).

Tömegspektrum: $m/z=489(M^+ - Sph)$.

2. referenciapélda

21-Acetoxi-16alfa-[(fenil-tio)-(fenil-szulfonil)-metil]-1,4,9(11)-pregna-triën-3,20-dion

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított diszulfidból 60 mg-ot feloldunk 1 ml diklór-metánban, majd a kapott oldatot -60°C -ra lehűtjük. Ezután az oldathoz 26 mg metaklór-perbenzoesavat adunk, majd egy óra elteltével további 5 mg metaklór-perbenzoesavat adagolunk. A reakcióelegyet ezután -60°C -on egy órán át állni hagyjuk, majd 2 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az így kapott elegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd 1,5–1,5 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot 3–3 ml vízzel kétszer mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így 56 mg mennyiségben a kívánt nyers monoszulfoxidot kapjuk, amely vegyület azonban nem stabil és csak hűtőszekrényben tartható el.

3. referenciapélda

21-Acetoxi-16alfa-[bisz(fenil-szulfonil)-metil]-1,4,9(11)-pregna-triën-3,20-dion

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított termékből 1,09 g-ot feloldunk 10 ml diklór-metánban, majd a kapott oldatot -78°C -ra lehűtjük. Ezután az oldathoz 796 mg, 80%-os tisztaságú metaklór-perbenzoesavat adunk, majd az így kapott reakcióelegyet -78°C -on tartjuk 3 órán át. Ezt követően 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd a reakcióelegyet rögtön szobahőmérsékletre felmelegítjük és diklór-metánnal extraháljuk. A kapott extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott diszulfoxidot kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélén, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyet használva. Így 649 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3050, 2960, 2920, 1745 (s), 1720 (s), 1660 (s), 1625, 1615 (m), 1580, 1450 (m), 1375, 1320, 1270, 1240 (s), 1150 (m), 1090 (m), 1050 (m), 890.

NMR-spektrum ^1H :

első izomer: 0,62 (3H, s, Me-18); 1,40 (3H, s, Me-19) 2,18 (3H, s, COCH_3); 3,43–3,54 (3H, 16-H, 16'-H és 17-H); 4,29 és 4,59 (2H, AB rendszer, $J=16,6$ Hz); 5,51 (1H, masszív, $W_{1/2}=10$ Hz, $\text{C}_{11}\text{-H}$); 6,08 (1H, masszív, $W_{1/2}=5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 6,28 (1H, d-d, $J=10,2$ Hz, $J=1,7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 7,15 (1H, d, $J=10,1$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 7,31–7,66 (10H, masszív).

második izomer: 0,68 (3H, s, Me-18); 1,40 (3H, s, Me-19); 2,13 (3H, s, COCH_3); 3,54–3,62 (3H, 16H, 16'-H és 17-H); 4,44 és 4,79 (2H, AB rendszer, $J=16,5$ Hz); 5,58 (1H, masszív, $W_{1/2}=10$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$); 6,08 (1H, masszív, $W_{1/2}=5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 6,28 (1H, dd, $J=10,2$ Hz, $J=1,7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 7,18 (1H, d, $J=10,1$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 7,31–7,66 (10H, masszív).

4. referenciapélda

21-Acetoxi-16alfa-[(fenil-tio)-(fenil-szulfonil)- és 16alfa-[bisz(fenil-szulfonil)-metil]-1,4,9(11)-pregnatriën-3,20-dion

- 5 Argongáz-atmoszférában az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított diszulfidból 0,206 g-ot 2 ml ecetsavval összekeverünk, majd a kapott keveréket 0°C -ra lehűtjük jeges fürdő alkalmazásával. Ezután a reakcióelegyhez 5 csepp 30%-os hidrogén-peroxidot adagolunk, majd néhány csepp diklór-metánt. Ezt követően a reakcióelegy hőmérsékletét emelkedni hagyjuk. 21 órán át szobahőmérsékleten való állás után többségében monoszulfoxidot tartalmazó termék képződik, amely azonosítható a 2. referenciapélda szerinti termékkel való össze hasonlítás során. A reakció folytatódik, ha a terméket közömbös atmoszférában közel 50 órán szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a reakciót víz adagolása útján megszakítjuk. A 3. referenciapéldában végzett kezelést követően a kívánt diszulfid képződik, mely azonos a 3. referenciapélda szerinti termékkel.

5. referenciapélda

21-Acetoxi-9 α -fluor-11 β -acetoxi-16 α -[bisz(2-piridil-tio)-metil]-pregna-1,4-diën-3,20-dion

- 25 Az 1. referenciapéldában leírtak szerint járunk el. Kiindulási vegyületként 0,128 g, a 2. ismertetett módon előállított vegyületet alkalmazunk és a tiofenolt piridin-2-tiollal helyettesítjük. A kívánt vegyületet kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 35 1. (I) általános képletű vegyületek – az (I) általános képletben
- a (VI) általános képletű molekularész 3-keto-delta-4-rendszert, 3-keto-delta-1,4-rendszert vagy 3-OR₄-delta-5-rendszert jelent és az utóbbiban R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport,
- 40 R jelentése metilcsoport vagy $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ általános képletű csoport, és az utóbbiban R' jelentése hidroxil-védőcsoport,
- 45 R₁ fenil-, naftil- vagy 5 vagy 6 tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoportot jelent, amely szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;
- R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy R₂ jelentése fluoratom és R₃ jelentése formil-oxi- vagy acetyl-oxi-csoport, és
- 50 – a 9(11)-helyzetben lévő szaggatott vonal az adott esetben jelen lévő második kötésre utal.
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése metilcsoport vagy $-\text{CH}_2-\text{OR}''$ általános képletű csoport, és az utóbbiban R'' jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–5 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy benzilcsoport, R₁ fenilcsoportot jelent, míg R₂, R₃ és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadott.
- 60

3. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – az (I) általános képletben

a (VI) általános képletű molekularész 3-keto-delta-4-rendszert, 3-keto-delta-1,4-rendszert vagy 3-OR₄-delta-5-rendszert jelent és az utóbbiban R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport,

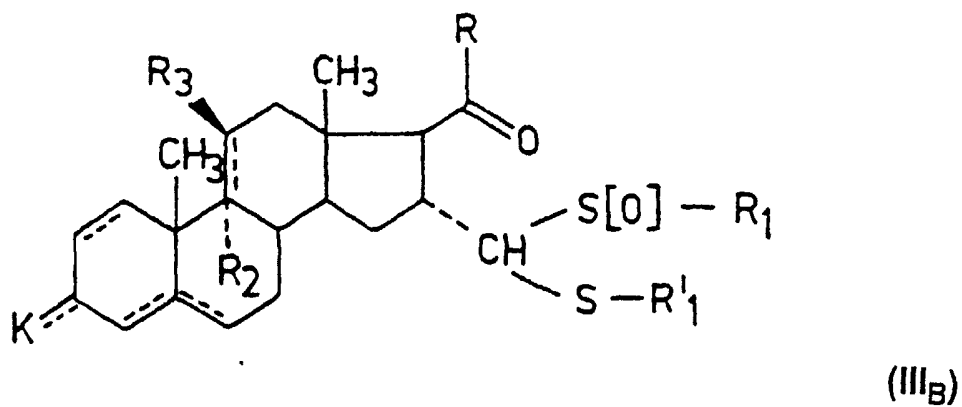
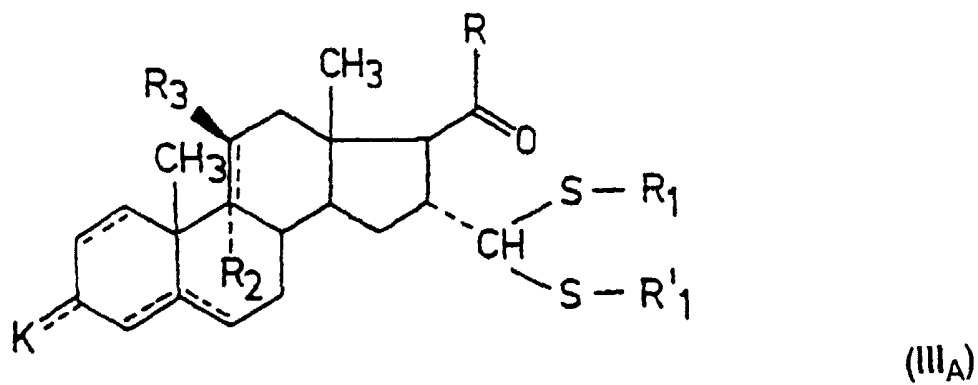
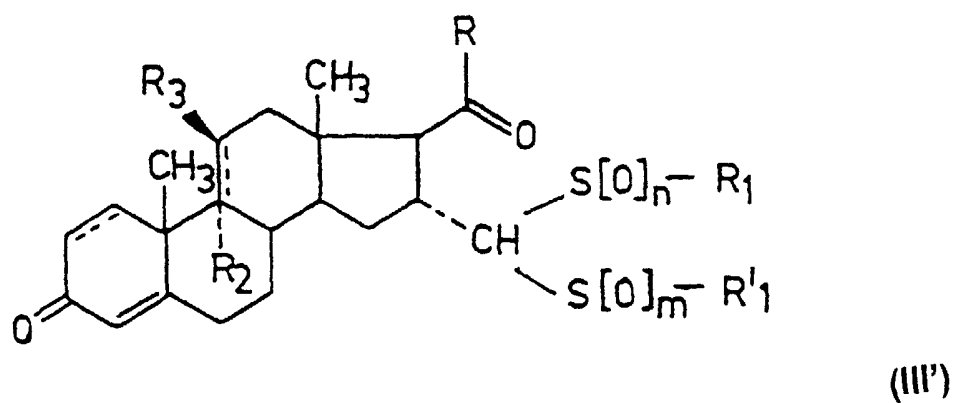
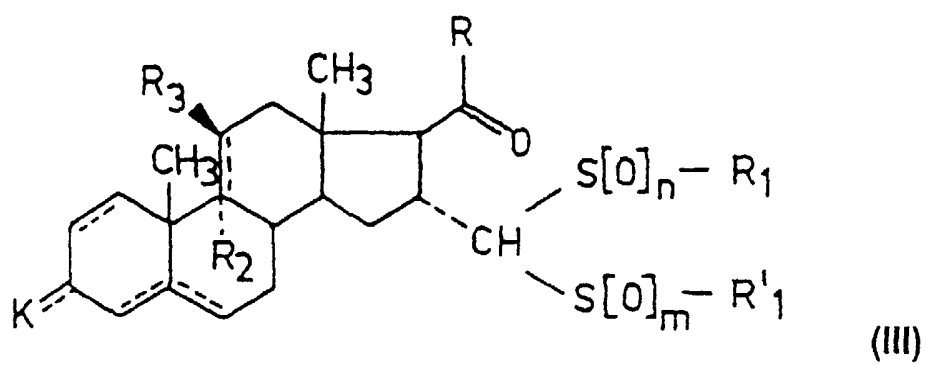
R jelentése metilcsoport vagy –CH₂–OR' általános képletű csoport, és az utóbbiban R' jelentése hidroxil-csoport,

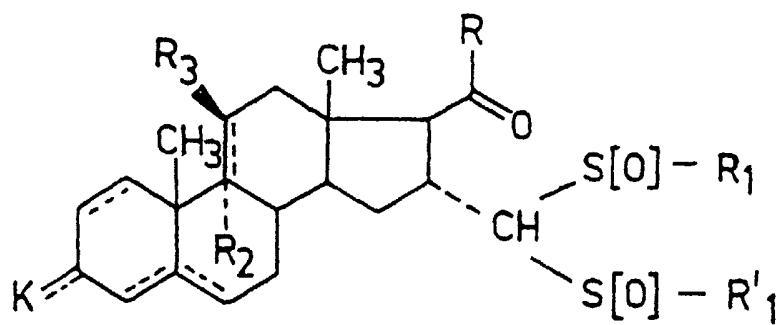
R₁ fenil-, naftil- vagy 5 vagy 6 tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoportot jelent, amely szénatomon keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez;

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy R₂ jelentése fluoratom és R₃ jelentése formil-oxi- vagy acetyl-oxi-csoport, és

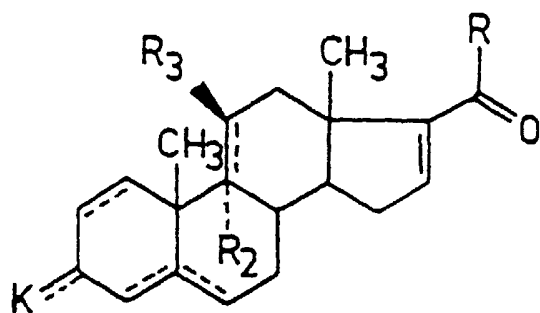
– a 9(11)-helyzetben lévő szaggatott vonal az adott esetben jelen lévő második kötésre utal –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben K, R, R₂, R₃ és a szaggatott vonalak jelentése a tárgyi körben megadott – bázikus közegben egy (P) általános képletű reagenssel – a képletben R₁ jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk.

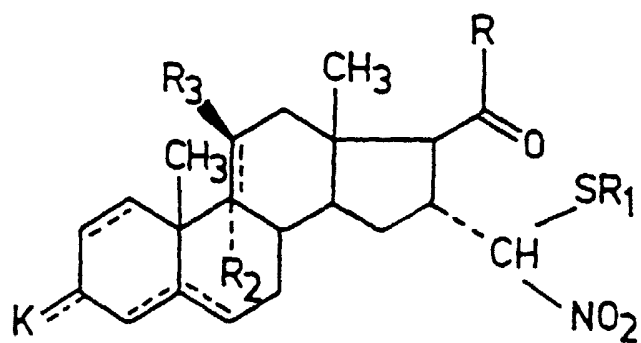




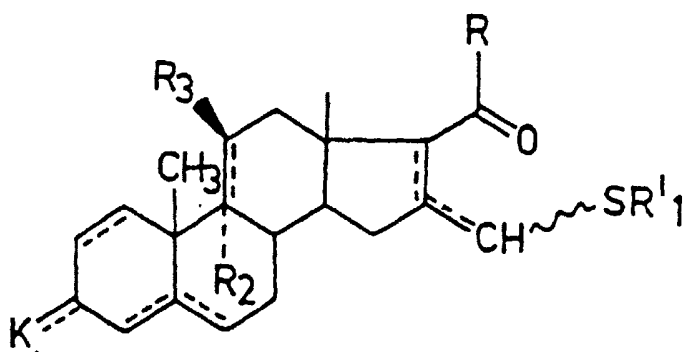
(IIIc)



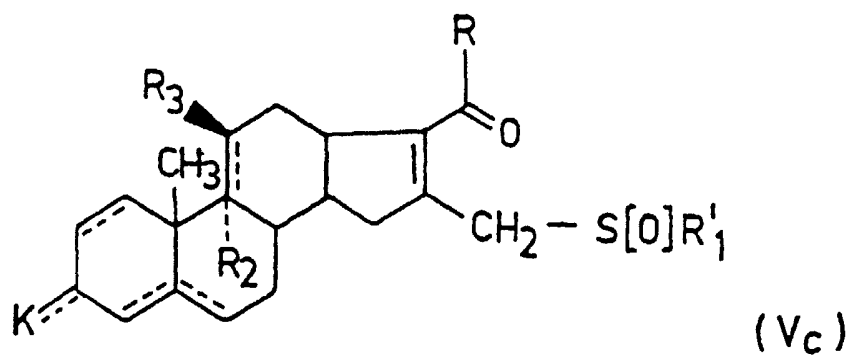
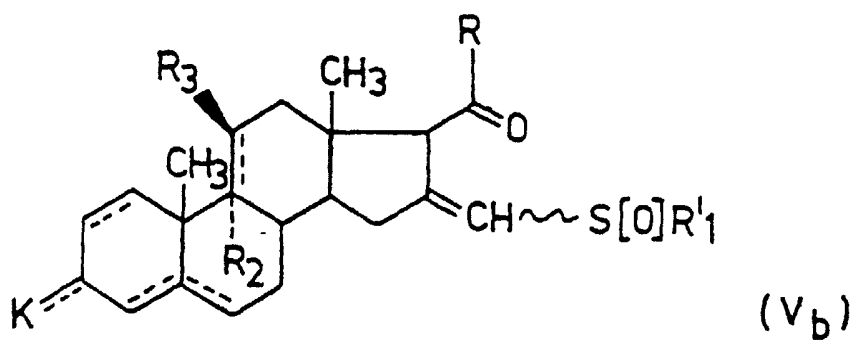
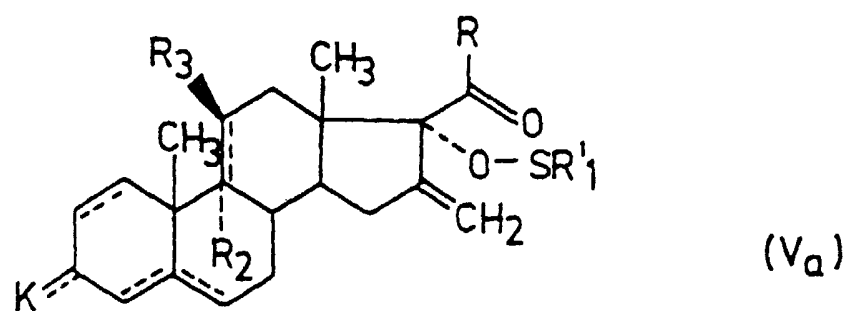
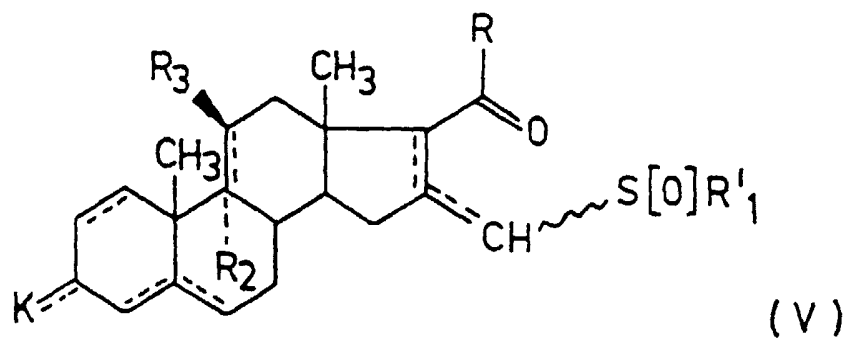
(II)

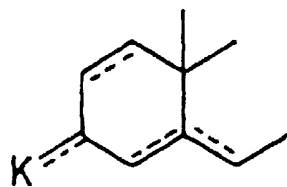


(I)

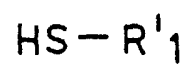


(IV)

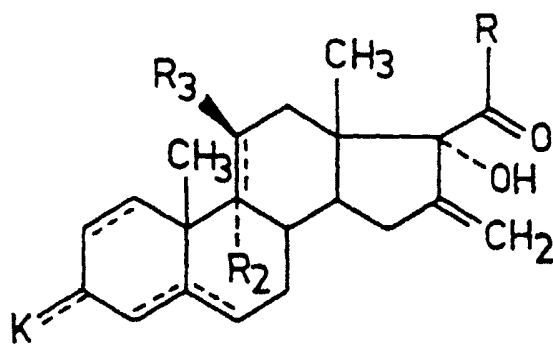




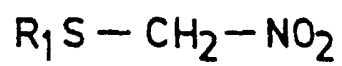
(VI)



(VII)



(A)



(P)