

3-NITROGÉN-6,7-DIOXIGÉN-SZTEROIDOK ÉS

ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát (1) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, sztereoizomerjeik és prodrogjaik képezik izolált állapotban vagy elegyek formájában, ahol a képletben minden egyes előfordulás esetén egymástól függetlenül

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; oxigénatom nitrocsoport vagy oxim formájában; aminocsoport, $-SO_3-R$ vagy 1 - 30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1 - 6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport vagy R^2 jelentése közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet alkot, vagy R^1 jelenthet a 2-es számú atomhoz kapcsolódó 2 vagy 3 atomos láncot is, miáltal $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi;

R^3 és R^4 jelenthet közvetlen kötést a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, vagy jelenthet hidrogénatomot, vagy védőcsoportot;

az 1-17-es számok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 16-os és 17-es számú szénatomok adott esetben egymástól függetlenül szubsztituálhatva lehetnek

(a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)(C(R^5)(R^5))_n-$

vagy $-(O(C(R^5)(R^5))_nO)-$ általános képletű csoporttal, ahol n értéke 1 - 6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk;

és az 5-ös, 8-as, 9-es, 10-es, 13-as és 14-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-R^5$, $-N(R^1)(R^2)$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és a 7-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ vagy $-OR^6$ csoporttal; és

az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül lehet teljesen telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen.

A fenti vegyületek gyógyászati készítménnyé formálhatók, és különféle betegségek, például gyulladás, asztma, allergiás betegség, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, atópiás dermatitis, kemény tumorok, AIDS, isémia és szívarrithmiák kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazhatók.

TK

3-NITROGÉN-6,7-DIOXIGÉN-SZTEROIDOK ÉS**ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány 3-amino-6,7-dioxigénezett szteroidokra, ezeket a szteroidokat tartalmazó készítményekre, és ezek terápiás alkalmazásaira vonatkozik.

A gyulladásos válasz (gyulladás)

A gyulladás a gazda alapvetően lokalizált válasza mikroorganizmusok inváziójával vagy szövetsérüléssel szemben, amelyben az immunrendszer sejtjei játszanak szerepet. A gyulladás klasszikus tünetei közé tartoznak a bőrpír (eritéma), a duzzadás (ödéma), a fájdalom és a fokozott hőtermelés (láz) a sérülés helyén. A gyulladásos válasz teszi lehetővé, hogy a szervezet specifikusan felismerje és eliminálja a behatoló organizmust és/vagy kijavítsa a szövetsérülést. A gyulladás helyén az akut változások többsége vagy közvetlenül, vagy közvetetten a leukociták (például neutrofilek, eozinofilek, limfociták, monociták) masszív beszűrődésének tulajdonítható, ami inherens erre a válaszra. A leukociták beszűrődése és felhalmozódása a szövetben ezek aktiválásához, és gyulladás-mediátorok, például LTB_4 , prosztaglandinok, $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-8$, $IL-5$, $IL-4$, hisztamin, proteázok és reaktív oxigén fajták ezt követő felszabadulásához vezet.



A normális gyulladás egy nagymértékben szabályozott folyamat, amely szigorúan szabályozott több szinten is a válaszban szerepet játszó minden egyes sejttípusra. Például a korai gyulladásos citokin TNF- α expressziója a génexpresszió, transzláció, transzlációt követő módosítás és az érett forma sejtmembránból történő felszabadulása szintjén szabályozott. A gyulladás során aktiváló módon szabályozott proteinek közül sok az NF- κ B transzkripciós faktor kontrollja alatt van. A korai gyulladásos válaszokat bizonyos esetekben endogén gyulladás elleni mechanizmusoknak ellensúlyozzák, például az IL-10 keletkezése. Egy normális gyulladásos válasz jellemzője, hogy az természetét tekintve időleges, és egy feloldási fázis követi, amelyben a szövet korábbi állapota helyreáll. A feloldási fázisról azt gondolják, hogy a gyulladás elleni mechanizmusok, például IL-10 aktiváló módon történő szabályozásával, valamint a korai gyulladásos folyamatok gátló módon történő szabályozásával jár.

Gyulladásos betegség

Gyulladásos betegség akkor alakul ki, ha olyan gyulladásos válasz indukálódik, amely nem helyénvaló és/vagy nem múlik el normális módon, hanem fennmarad, és krónikus gyulladásos állapotot eredményez. A gyulladásos betegség lehet szisztémás (például lupus) vagy specifikus szövetekre vagy szervekre lokalizált, és a társadalomnak óriási személyes és gazdasági terhet jelent. A leggyakoribb és legproblematisabb gyulladásos betegségekre példaként említhető az asztma, allergia, reumás arthritis, gyulladásos bélbetegség, psoriasis, emfizéma, colitis, implantátum-gazda betegség, kontakt dermatitis és az

isémiás reperfúziós sérülés. Egyéb beteg állapotok, például az immunhiány betegségek, ismerten kapcsolatban vannak a kemokin/citokin hálózat és ezek receptorai megváltozott szabályozásával, ami módosíthatja a vírus replikációt és az AIDS patogenezisét.

A gyulladásos betegségek által megzavart számos szöveti celluláris és biokémiai folyamatot tisztáztak már, és ez lehetővé tette különféle kísérleti modellek vagy vizsgálatok kifejlesztését a beteg állapot utánzására. Ezek az in vitro és in vivo vizsgálatok lehetővé teszik az olyan vegyületek szelektálását és szkrinelését, amelyek nagy valószínűséggel terápiás hatékonysággal bírnak egy adott gyulladásos betegségben. Például ha egy vegyület gátolja a gyulladásos sejtek, például eozinofilek és limfociták allergének által indukált felhalmozódását szenzitivizált állatokból nyert mosófolyadékban, a vegyület asztmaellenes aktivitásra enged következtetni. Közelebbről, ez a modellrendszer alkalmas a vegyületek az asztmára jellemző késői fázisú válasz és túlérzékenység kezelésében való hatékonyságának kiértékelésére, ha a tüdőgyulladás nyilvánvaló.

Asztma és allergia

Az asztma és az allergia egymással szoros kapcsolatban vannak, klinikai vizsgálatok bizonyítják a szoros összefüggést az asztma súlyossága és az atópia (allergia) mértéke között. Az allergénekkel szembeni érzékenységet tekintik az asztma legfontosabb rizikófaktorának mind gyermekek, mind felnőttek esetén, az asztmás esetek körülbelül 90%-a atópiát mutat.

Az allergia jellemzője a megnövekedett vérszérum IgE (antitest) szint. Rendszerint allergénekkel történő ismételt érint-

kezés szükséges a szenzitivizálásnak nevezett folyamatban az atópia, és ezt követően az asztmás és allergiás válasz kiváltásához. Miután a B sejtek érintkezésbe kerültek az allergénekkal, antitesteket termelnek, amelyek a hízósejtek felületéhez kötődnek. Két antitest antigén általi összekapcsolása reakciók sorozatát váltja ki, ami degranulációhoz és számos mediátor felszabadulásához vezet, amelyek a gyulladásos választ módosítják. Az asztmás és allergiás válasz során felszabadult vagy termelődött mediátorok közé tartoznak a hisztamin, a leukotriének, a prosztaglandinok, a citokinek és a triptáz.

Az asztmára jellemző a légutak túlzott reaktivitása, az időszakosan fellépő hörgőgörcs és a tüdő krónikus gyulladása. A légutak elzáródása megfordítható idővel, vagy gyógyszeres terápiára válaszként. A normálisan lélegző betegek hiperreaktívak lehetnek a természetben előforduló különféle stimulusokra, például hideg levegőre, fizikai igénybevételre, kemikáliákra és allergénekre. Az asztmás választ kiváltó leggyakoribb esemény az azonnali túlérzékenység szokásos allergénekre, beleértve a parlagfű pollent, fű pollent, különféle gombákat, poratkákat, csótányokat és háziállatokat. A betegség tünetei közé tartoznak a mellkasi feszültség, zihálás, légszomj és köhögés. Az asztma előfordulása és mortalitása világszerte növekvő tendenciát mutat, az utóbbi 20 évben megkétszereződött a modern terápiák ellenére.

A légutak allergénekkal szembeni reakciói komplexek, és egy korai asztmás válaszból (EAR) állnak, amely 20 - 30 perccel a stimulussal való érintkezés után éri el csúcspontját, és jellemzője a hörgőösszehúzódás, amely 1,5 - 2 óra után rendszerint

oldódik. A késői asztmatikus válasz (LAR) általában 3 - 8 órával a stimulussal való első érintkezés után lép fel, és mind hörgőösszehúzódással, mind gyulladás és ödéma kifejlődésével jár a tüdőszövetben. Ez a gyulladás gyakran krónikussá válik, felhámkárosodás felléptével, és gyulladásos sejtek, például eozinofilek és neutrofilek beszűrődésével a tüdőbe.

Az asztma szokásos kezelése

A glükokortikoidok (szteroidok) a leghatékonyabb hosszútávú terápiát jelentik az asztma kezelésére. Például a még enyhe asztma esetében is jelenlévő légúti gyulladás miatt inhalált szteroidokat alkalmaznak még a gyógyszeres terápia korai fázisában is. Noha a szteroidok hatékony gyulladásgátlók, nemigen alkalmazhatók az akut asztmás rohamok kézbentartására. A szteroidok orálisan adagolva jelentős mellékhatásokkal járnak, és ennek következtében krónikus alkalmazásuk az asztma kezelésére nem számottevő. Gyakran alkalmaznak kombinációs terápiát orálisan adagolt szteroidok esetén, ahol a kombinációs terápia az alábbi területekre osztható: gyulladásgátló szerek (például inhalált és orális szteroidok), hörgőtágítók (például β_2 -agonisták, xantinok, antikolinergek), és mediátor inhibitorok (például kromolinek és leukotrién antagonisták). A közepes-súlyosan asztmás betegek esetében nem igazán jók a jelenleg hozzáférhető gyógyszerek. Azok a gyógyszerek, amelyek biztonságosak, csak kevésbé hatékonyak, míg a hatékony gyógyszerek nem várt mellékhatásokkal bírnak, aminek következtében a betegek nagymértékű utógondozására van szükség. A kifejlesztés alatt álló termékek esetében is állandó kihívást jelentenek a mellékhatások (például a bizonyos foszfodiészteráz-4

inhibítorokra jellemző hányás) és a gyenge farmakokinetikai és metabolikus paraméterek. Ezért nagy szükség van olyan terápiás szerekre, amelyekkel a gyulladásos betegségek, például az asztma és az allergia biztonságosan és hatékonyan kezelhető. A találmány biztosítja a fenti, és hasonló előnyöket.

A találmányt összefoglalóan az alábbiak ismertetjük.

A találmány egyik tárgyát (1) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, sztereoizomerjeik és prodrogjaik képezik, izolált állapotban vagy elegyek formájában, a fenti képletben az egyes előfordulások esetén egymástól függetlenül

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, oxigénatom, nitrocsoport vagy oxim formájában, aminocsoport, $-SO_3-R$, és 1 - 30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1 - 6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport közül választott szubsztituens, ahol R^2 jelentése lehet közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet alkot, amely egy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet, és ahol R^1 jelenthet a 2-es számú atomhoz kapcsolódó 2 vagy 3 atomos láncot is, miáltal $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi;

R^3 és R^4 jelenthet közvetlen kötést a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, miáltal karbonilcsoportok alakulnak ki, vagy jelenthet hidrogénatomot, vagy védőcsoportot, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxil- vagy karbonilcsoport részét képezi;

az 1-17-es számok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 16-os és 17-es számú szénatomok adott esetben egymástól függetlenül szubsztituálhatva lehetnek

(a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)[C(R^5)(R^5)]_n-$ vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ általános képletű csoporttal, ahol n értéke 1 - 6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk;

és az 5-ös, 8-as, 9-es, 10-es, 13-as és 14-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-R^5$, $-N(R^1)(R^2)$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és a 7-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül lehet teljesen telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen;

R^5 jelentése minden esetben, egymástól függetlenül lehet H, X vagy 1-30 szénatomos szerves csoport, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt alkothat;

R^6 jelentése H vagy védőcsoport, vagyis $-OR^6$ védett hidroxilcsoportot jelenthet, ahol a vicinális $-OR^6$ csoportok együtt vicinális hidroxilcsoportokat védő gyűrűs szerkezetet képezhetnek, és ahol a geminális $-OR^6$ csoportok együtt egy karbonilcso-

portot védő gyűrűs szerkezetet alkothatnak; és

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyászati készítmények, amelyek egy fent definiált szteroidvegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, segédanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaznak.

A találmány további tárgyát képezi eljárás gyulladások kezelésére oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát képezi eljárás gyulladás profilaktikus kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület profilaktikusan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgya eljárás asztma kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát képezi eljárás allergiás betegség kezelésére, beleértve - a korlátozás szándéka nélkül - a dermális és az okuláris javallatokat is, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi krónikus elzáródásos tüdőbetegség kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi atópiás dermatitis kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fen-

tiekből definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi kemény tumorok kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi AIDS kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi isémiás reperfüziós sérülés kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további tárgyát eljárás képezi szívritmia kezelésére, oly módon, hogy a rászoruló egyednek egy fentiekben definiált szteroidvegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány fenti és további aspektusait részletesen az alábbiakban ismertetjük.

Ábrák rövid ismertetése

Az 1A és az 1B ábrán mutatjuk be összefoglalóan azokat a szintetikus átalakításokat, amelyek egy 3-amino-szteroid találmány szerinti 3-nitrogén-szteroiddá történő átalakítására alkalmazhatók.

A 2A, 2B és 2C ábrán oszlopdiagramok láthatók, amelyek a 89. vegyület hatását (dózis-válasz, 4 dózis qd, p.o.) mutatják gyulladásos sejtek ovalbuminnal indukált felszaporodására a



tüdő mosófolyadékában, amelyet szenzitivizált barna norvég patkányokból nyertünk. A 2A ábrán látható az eozinofilek felszaporodása, a 2B ábra mutatja a neutrofilek felszaporodását és a 2C ábra mutatja a limfociták felszaporodását.

A 3A, 3B és 3C ábrán oszlop diagramok láthatók, amelyek a 28. vegyület hatását (dózis-válasz, 4 dózis qd, p.o.) mutatják gyulladásos sejtek ovalbuminnal indukált felszaporodására a tüdő mosófolyadékában, amelyet szenzitivizált barna norvég patkányokból nyertünk. A 3A ábrán látható az eozinofilek felszaporodása, a 3B ábra mutatja a neutrofilek felszaporodását és a 3C ábra mutatja a limfociták felszaporodását.

A 4. ábra egy grafikon, amely a 28. és 89. vegyület hatását mutatja a tüdő ellenállásnak allergénnel indukált változásaira szenzitivizált tengerimalacokban, ha a vegyületet orálisan, naponta egyszer, 4 napon keresztül adagoljuk a provokálás előtt.

Az 5. ábra egy grafikon, amely a 28. és 89. vegyület hatását mutatja a tüdő rugalmasságának allergénnel indukált változásaira szenzitivizált tengerimalacokban, ha a vegyületet orálisan, naponta egyszer, 4 napon keresztül adagoljuk a provokálás előtt.

A 6. ábra egy grafikon, amely a 89. tesztvegyület hörgőgörcsoldó aktivitásának időtartamát mutatja a tüdőellenállásnak allergénnel indukált változásaira szenzitivizált tengerimalacban, ha a vegyületet orálisan, 1 mg/kg dózisban, naponta egyszer, a provokálás előtt 4 napon keresztül adagoljuk.

A 7. ábra egy grafikon, amely a 89. tesztvegyület hörgőgörcsoldó aktivitásának időtartamát mutatja a tüdő rugalmasságának allergénnel indukált változásaira szenzitivizált tengeri-

malacban, ha a vegyületet orálisan, 1 mg/kg dózisban, naponta egyszer, a provokálás előtt 4 napon keresztül adagoljuk.

A találmányt részletesen az alábbiakban ismertetjük.

A találmány különféle betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazható vegyületekre, készítményekre és eljárásokra vonatkozik. Például egyik vonatkozásban a találmány eljárást biztosít egy gyulladásos betegség kezelésére és/vagy megelőzésére. Az eljárás abból áll, hogy a rászoruló egyednek egy (I) általános képletű vegyület, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, szolvátja, sztereoizomerje vagy prodrogja hatékony mennyiségét adagoljuk, vagy egy (I) általános képletű vegyületet, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, sztereoizomerjét vagy prodrogját tartalmazó készítmény hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány további részleteinek tárgyalása előtt ismertetjük a leírásban alkalmazott kifejezések és szokásos rövidítések jelentését.

A) Kifejezések definíciója

A leírásban alkalmazott kifejezések az alábbiakban ismertetett jelentésekkel bírnak, hacsak ettől eltérően nem definiáljuk.

Az „alkil” kifejezés egyértékű, telített vagy telítetlen, egyenes láncú, elágazó vagy gyűrűs, alifás (azaz nem-aromás) szénhidrogéncsoportot jelent. A különféle kiviteli alakokban az alkilcsoport 1-20 szénatomot tartalmaz, azaz 1-20 szénatomos csoportot, vagy 1-18 szénatomos csoportot, vagy 1-12 szénatomos csoportot, vagy 1-6 szénatomos csoportot, vagy 1-4 szénatomos csoportot jelent. A különféle kiviteli alakokban egymástól függetlenül az alkilcsoport vagy nem tartalmaz elágazást

(azaz egyenes láncú), vagy egy elágazást, két elágazást vagy kettőnél több elágazást tartalmaz; telített; vagy telítetlen (amikor a telítetlen alkilcsoport egy kettős kötést, két kettős kötést, kettőnél több kettős kötést és/vagy egy hármass kötést, két hármass kötést vagy kettőnél több hármass kötést tartalmaz); vagy egy gyűrűs szerkezetet tartalmaz; vagy aciklusos. Alkilcsoportokra példaként említhetők az 1 szénatomos alkilcsoport [azaz -CH_3 (metil)], 2 szénatomos alkilcsoport [azaz $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ (etil), -CH=CH_2 (etenil) és $\text{-C}\equiv\text{CH}$ (etinil)] és a 3 szénatomos alkilcsoport [azaz $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-propil), $\text{-CH(CH}_3)_2$ (izopropil), -CH=CH-CH_3 (1-propenil), $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$ (1-propinil), $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ (2-propenil), $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ (2-propinil), $\text{-C(CH}_3)_2=\text{CH}_2$ (1-metiletetil), és $\text{-CH(CH}_2)_2$ (ciklopropil)].

Az „aril” kifejezés egy egyértékű, aromás szénhidrogén gyűrűrendszert jelent. A gyűrűrendszer lehet monociklusos, vagy kondenzált policiklusos (például biciklusos, triciklusos, stb.). A különféle kiviteli alakokban a monociklusos arilgyűrű egy 5-10 szénatomos, vagy 5-7 szénatomos vagy 5-6 szénatomos gyűrű lehet, ahol a fenti széntomok a gyűrűrendszert alkotó szénatomok számát jelentik. Előnyös arilcsoport egy 6 szénatomos gyűrűrendszer, azaz egy fenilgyűrű. A különféle kiviteli alakokban a policiklusos gyűrű egy biciklusos arilcsoportot jelent, ahol az előnyös biciklusos arilcsoportok 8-12, vagy 9-10 szénatomot tartalmaznak. Előnyös policiklusos arilcsoport a naftilgyűrű, amely 10 szénatomot tartalmaz.

A „heteroalkil” kifejezés a leírásban egy alkilcsoportot jelent, amelynek legalább egy szénatomja heteroatommal van helyettesítve. Előnyös heteroatomok a nitrogén-, oxigén-, kén- és

halogénatom. A heteroatom a szénatommal azonos számú kötés kialakítására lehet képes, azonban általában nem annyi értékű. Ennek megfelelően, ha a szénatomot egy heteroatom helyettesíti, a heteroatomhoz kötődő hidrogénatomok számát adott esetben növelni vagy csökkenteni kell, hogy megfeleljenek a heteroatom kötődési értékének. Például ha a négyértékű szénatomot egy háromértékű nitrogénatommal helyettesítjük, akkor a helyettesített szénatomhoz eredetileg kötődött hidrogénatomok számát eggyel csökkenteni kell. Hasonlóképpen, ha a szénatomot halogénatommal (amelynek értéke 1) helyettesítjük, akkor a helyettesített szénatomhoz korábban kötődött hidrogénatomok közül hármát (azaz az összeset) el kell hagyni.

A „heteroaril” kifejezés egy egyértékű aromás gyűrűrendszerrel jelent, amely szénatomot és legalább egy heteroatomot tartalmaz a gyűrűben. A különféle kiviteli alakokban a heteroarilcsoport tartalmazhat egy heteroatomot, 1-2 heteroatomot, vagy 1-3 heteroatomot, vagy 1-4 heteroatomot a gyűrűben. A heteroarilgyűrű lehet monociklusos vagy policiklusos, amikor a policiklusos gyűrű kondenzált, spiro vagy áthidalt gyűrűs kapcsolódásokat tartalmazhat. Egyik kiviteli alakban a heteroarilcsoport monociklusos vagy biciklusos lehet. A monociklusos heteroarilgyűrű körülbelül 5 - körülbelül 10 gyűrűatomot (szén- és heteroatomokat) tartalmazhat, előnyösen 5-7, és legelőnyösebben 5-6 gyűrűatomot tartalmaz. A biciklusos heteroarilgyűrű körülbelül 8-12 gyűrűatomot, vagy 9-10 gyűrűatomot tartalmazhatnak a gyűrűben. A heteroarilgyűrű lehet helyettesítetlen vagy helyettesített. Egyik kiviteli alakban a heteroarilgyűrű helyettesítetlen. Egy másik kiviteli alakban a heteroarilgyűrű

helyettesített. A heteroarilgyűrűkre példaként említhetők a benzofurán, benzotiofén, furán, imidazol, indol, izotiazol, oxazol, piperazin, pirazin, pirazol, piridazin, piridin, pirimidin, pirrol, kinolin, tiazol és tiofén.

A „heteroatom” halogén-, nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- vagy kénatomot jelent. Az egynél több heteroatomot tartalmazó csoportok eltérő heteroatomokat tartalmazhatnak.

A „szénhidrogén” kifejezés kizárólag hidrogénből és szénből álló kémiai csoportokat jelent; a „halogénszén” kifejezés kizárólag halogénatomból és szénatomból álló kémiai csoportokat jelent; és „hidrohalogénszén” kifejezés kizárólag hidrogén-, halogén- és szénatomból álló kémiai csoportokat jelent.

A „szerves csoportok” és „szerves maradékok” kifejezést szinonimaként alkalmazzuk, és ezek a megadott számú és típusú atomot tartalmazó stabil szerkezetekre utalnak.

A „gyógyászati lag elfogadható só” és az „azok sói” kifejezések találmány szerinti vegyületekkel kapcsolatban savaddíciós sókat és bázis addíciós sókat jelentenek.

A savaddíciós sók olyan sókat jelentenek, amelyeket találmány szerinti vegyületekből és szervetlen savakból, például sósavból, hidrogén-bromidból, kénsavból, salétromsavból, foszforsavból és hasonlókból és/vagy szerves savakból, például ecetsavból, propionsavból, glikolsav, piroszőlősavból, oxálsavból, maleinsavból, malonsavból, borostyánkősavból, fumársavból, borkősavból, citromsavból, benzoésavból, fahéjsavból, mandulasavból, metánszulfonsavból, etánszulfonsavból, p-toluolszulfonsavból, szalicilsavból és hasonlókból képezünk.

Bázisaddíciós sók alatt találmány szerinti vegyületekből és

szervetlen bázisokból képzett sókat, például nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas-, cink-, réz-, mangán-, alumíniumsókat és hasonlókat értünk. Megfelelő sók az ammónium-, kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsók, és a gyógyászatilag elfogadható, szerves, nem-toxikus bázisokból származó sók, beleértve a primer, szekunder és tercier aminok, a szubsztituált aminok, például természetben előforduló szubsztituált aminok, ciklusos aminok és bázikus ioncserélő gyanták, például izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trimetamin, diciklohexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokainok, hidrabamin, kolin, betain, etiléndiamin, glükóz-amin, metilglükamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etilpiperidin és hasonlók sóit.

Ha egy változó egynél többször fordul elő bármelyik csoportban vagy az (I) általános képletű vegyületben, akkor annak jelentése minden egyes előfordulásnál független a többi előfordulás esetén megadott definícióktól. A szubsztituensek és/vagy változók kombinációi csak akkor engedhetők meg, ha az ilyen kombinációk stabil vegyületet eredményeznek. A találmány szerinti eljárásokban és készítményekben alkalmazható vegyületek, valamint a találmány szerinti vegyületek aszimmetria centrumokat tartalmazhatnak, és racemátok, racém elegyek és egyes diasztereomerek vagy enantiomerek formájában fordulhatnak elő, az összes izomer forma a találmány tárgykörébe tartozik. A racemát vagy racém elegy fogalmába nem tartozik bele a sztereoizomerek 50:50 arányú elegye.

A találmány további kiviteli alakját gyógyászati készítmé-

nyek képezik, amelyek egy fent definiált (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, hígítóanyaggal vagy egyéb segédanyaggal kombinációban. Ezeket a készítményeket gyulladás és a leírásban ismertett egyéb állapotok kezelésére alkalmazhatjuk. Ezek a készítmények gyógyszerre is formálhatók, amely például gyulladás kezelésére alkalmazható.

A fenti készítmények például vizsgálati standardként, szállítható formák célszerű eszközeként, vagy gyógyászati készítményként alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyület vizsgálható mennyisége az a mennyiség, amely egyszerűen mérhető standard vizsgálati módszerekkel és technikákkal szakember számára jól ismert módon. A találmány szerinti vegyület vizsgálható mennyisége általában körülbelül 0,001 tömeg% és körülbelül 100 tömeg% között lehet a teljes készítményre vonatkoztatva. Inert hordozóanyag alatt bármely olyan anyagot értünk, amely nem bontja le az (I) általános képletű vegyületet vagy azzal nem lép egyéb kovalens reakcióba. Megfelelő inert hordozóanyagokra példa a víz; a vizes pufferek, például a nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) analízisben alkalmazható pufferek; a szerves oldószerek, például acetonitril, etilacetát, hexán és hasonló; és a gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok.

A „gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok” gyógyászati alkalmazásra szakember számára jól ismertek, ezeket például a Remingtons Pharmaceutical Sciences [Mack Publishing Co., szerk. A. R. Gennaro (1985)] ismerteti. Például alkalmazható steril sóoldat és foszfáttal pufferolt sóoldat fiziológiás pH-

-n. Konzerválószer, stabilizátor, festékanyag és még ízesítőszer is lehetnek a gyógyászati készítményben. Például konzerválószerként alkalmazható a nátrium-benzoát, szorbinsav és a p-hidroxibenzoésav észterei (lásd az 1449. oldalt). Ezenkívül antioxidánsok és szuszpendálószer is alkalmazhatók (Id.).

A találmány szerinti szteroidvegyületek legalább négy gyűrűt tartalmaznak, amelyeket szokásosan A, B, C és D betűvel jelölünk az (A) képletnek megfelelően, ahol az A gyűrű egy további gyűrűvel lehet kondenzálva.

B) Vegyületek

A találmány tárgyát (1) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, sztereoizomerjeik és prodrogjaik képezik, izolált állapotban vagy elegyek formájában, a fenti képletben egymástól függetlenül, minden előfordulás esetén

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, oxigénatom nitrocsoporthoz vagy oxim formájában, aminocsoport, $-SO_3-R$, vagy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport, ahol R^2 jelentése lehet közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet alkot, amely egy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet, és ahol R^1 jelenthet 2 vagy 3 atomos láncot is, amely a 2-es számú atomhoz kapcsolódik, miáltal $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét

képezi;

R^3 és R^4 jelenthet közvetlen kötést a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, miáltal karbonilcsoportok alakulnak ki, vagy jelenthet hidrogénatomot, vagy védőcsoportot, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxil- vagy karbonilcsoport részét képezi;

az 1-17-es számok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 16-os és 17-es számú szénatomok adott esetben egymástól függetlenül szubsztituálhatva lehetnek

(a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)(C(R^5)(R^5))_n$ - vagy $-(O(C(R^5)(R^5)))_nO$ - általános képletű csoporttal, ahol n értéke 1 - 6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk;

és az 5-ös, 8-as, 9-es, 10-es, 13-as és 14-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-R^5$, $-N(R^1)(R^2)$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és a 7-es számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül lehet teljesen telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen;

R^5 jelentése minden esetben, egymástól függetlenül lehet H, X vagy 1-30 szénatomos szerves csoport, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez

kapcsolódik, gyűrűt alkothat;

R^6 jelentése H vagy védőcsoport, vagyis $-OR^6$ védett hidroxilcsoportot jelenthet, ahol a vicinális $-OR^6$ csoportok együtt vicinális hidroxilcsoportokat védő gyűrűs szerkezetet képezhetnek, és ahol a geminális $-OR^6$ csoportok együtt egy karbonilcsoportot védő gyűrűs szerkezetet alkothatnak; és

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A találmány egyik vonatkozásában R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy 1-30 szénatomot, és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- vagy kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport. R^2 jelenthet közvetlen kötést is a 3-as számú atomhoz. Egy másik vonatkozásban R^1 , R^2 és az a nitrogénatom, amelyhez kapcsolódnak, heterociklusos szerkezetet alkotnak, amely egy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet. Egy további vonatkozásban R^1 jelentése 2 vagy 3 atomos lánc, amely a 2-es számú atomhoz kapcsolódik, ezáltal az $-N-R^1-$ egy, az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi, és a 2 vagy 3 atomot szén-, nitrogén- és oxigénatom közül választjuk, oly módon, hogy stabil szerkezetet kapjunk. A szerves csoport a fenti és egyéb vonatkozásokban 1-20 szénatomot is tartalmazhat, míg más kiviteli alakokban a szerves csoport 1-10 szénatomot tartalmaz.

A találmány egyik előnyös kiviteli alakja szerint mind R^1 , mind R^2 jelentése hidrogénatom. Ezek a szteroidok nemcsak kívánatos biológiai aktivitással bírnak, hanem célszerű prekursorként is szolgálnak olyan találmány szerinti egyéb szteroid-

vegyületek előállítására, amelyekben R^1 és/vagy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Például egyik kiviteli alakban a találmány olyan (1) általános vegyületekre vonatkozik, amelyekben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; R^3 és R^4 jelentése közvetlen kötés a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, miáltal karbonilcsoportok alakulnak ki, vagy hidrogénatom, vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxil- vagy karbonilcsoport részét képezi; és a képletben látható $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és 7-es számú szénatomok bármelyike hidrogénatommal van szubsztituálva, kivéve azt az esetet, amikor $-OR^3$ vagy $-OR^4$ karbonilcsoportot jelent; az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva; a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; a 13-as számú szénatomon metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha ez egy telítetlen kötés részét képezi; a 17-es számú szénatom pedig (a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)[C(R^5)(R^5)]_n-$ vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ képletű csoporttal van szubsztituálva, ahol n értéke 1 - körülbelül 6; vagy (b) két csoporttal van szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk; az A, B, C és D gyűrűk bármelyike egymástól függetlenül telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen; R^5 jelentése minden egyes előfordulásnál egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szerves maradék, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott

legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális helyzetben lévő R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt képezhet; R^6 jelentése H vagy védőcsoport, miáltal $-OR^6$ védett hidroxilcsoportot jelent, ahol a vicinális $-OR^6$ csoportok együtt gyűrűs szerkezetet alkothatnak, amely a vicinális hidroxilcsoportokat védi, és ahol a geminális $-OR^6$ csoportok együtt gyűrűs szerkezetet alkothatnak, amely egy karbonilcsoportot véd; és X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Egy másik kiviteli alak szerint a találmány olyan (1) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi; az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva; a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha egy telítetlen kötés részét képezi; a 17-es számú szénatom vagy (a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ képletű csoporttal van szubsztituálva; vagy (b) két csoporttal van szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$ és $-R^5$ közül választunk; az A, B, C és D gyűrűk bármelyike egymástól függetlenül teljesen telített vagy részlegesen telített; R^5 jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szénhidrogén-, halogénszén- vagy halogénszénhidrogéncsoport; és X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Egy másik kiviteli alakban a találmány olyan (1) általános képletű vegyületre vonatkozik, ahol R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi; az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva; a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha egy telítetlen kötés részét képezi; a 17-es számú szénatom (a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva; vagy (b) két R^5 csoporttal van szubsztituálva; az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül teljesen telített vagy részlegesen telített; és R^5 jelentése minden előfordulásnál, egymástól függetlenül H vagy 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport.

Az R^1 és R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó találmány szerinti vegyületek speciális példái az (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5) és (1-6) képletű vegyületek.

A találmány másik vonatkozásában olyan szteroidvegyületekre vonatkozik, amelyek 3-nitrogén szubsztitúciót tartalmaznak, ahol a 3-nitrogén egy szerves csoporttal van szubsztituálva. Például a találmány szerinti szteroidvegyületekben R^1 jelentése $-C(=O)-R^7$, $-C(=O)NH-R^7$ vagy $-SO_2-R^7$ csoport, ahol R^7 jelentése alkil-, heteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport. Egy hasonló kiviteli alakban R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $-CH_2-R^7$ csoport, ahol R^7 jelentése alkil-, heteroalkil-,

aril- vagy heteroarilcsoport. Egyik kiviteli alakban R^7 jelentése 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport. Egy másik kiviteli alakban $-C(=O)-R^7$ biotint tartalmaz. Egy további kiviteli alakban R^7 jelentése alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; halogénatommal szubsztituált fenilcsoport; alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport; ariloxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport; vagy nitrocssoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Egy további vonatkozásban $(R^1)(R^2)N$ - jelentése heterociklus, azaz az $(R^1)(R^2)N$ - csoport nitrogénatomja egy heterociklusos gyűrű része lehet. Példaként említhetők az (a), (b), (c) vagy (d) képletű heterociklusos csoportok.

Egy további kiviteli alakban R^1 és R^2 közül az egyik, vagy mindkettő egy heterociklusos gyűrűt vagy karbociklusos gyűrűt foglal magában. Egyik előnyös heterociklusos gyűrű az (e) képletű csoport, és egy előnyös karbociklusos gyűrű a fenilcsoport, beleértve a szubsztituált fenilcsoportot is, például a 3-metilfenil-, 4-hidroxifenil-, és 4-szulfonamidofenil-csoportot.

Egy másik vonatkozásban R^1 jelenthet 2 vagy 3 atomos láncot, amely a 2-es számú szénatomhoz kapcsolódik, ezáltal $-N-R^1$ - az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi. Tehát a találmány az (1A) általános képletű vegyületekre is vonatkozik, ahol Z jelentése szén-, nitrogén- és oxigénatom közül választott 2 vagy 3 atom. A Z-t is magában foglaló gyűrű lehet telített vagy telítetlen.

Az ilyen kondenzált gyűrűs vegyületre példaként említhetők az (1-7) és az (1-8) képletű vegyületek.

További vonatkozásban R^1 jelentése hidrogénatom, és R^2 jelentése 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport.

Másik vonatkozásban R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése heteroalkilcsoport. Megfelelő heteroalkilcsoport például - a korlátozás szándéka nélkül - az (1-10 szénatomos)alkil-W-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, ahol W jelentése O vagy NH; a HO-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, és a HO-(1-10 szénatomos)alkilén-W-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, ahol W jelentése O vagy NH.

Egy további vonatkozásban R^1 és R^2 jelentését egymástól függetlenül hidrogénatom; és 1-20 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott 1-5 heteroatomot tartalmazó szerves csoport közül választjuk.

Egy további vonatkozásban R^1 és R^2 jelentését egymástól függetlenül hidrogénatom, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül választjuk, ahol R^8 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-10 szénatomos heteroalkilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, 6-10 szénatomos arilcsoport vagy 3-15 szénatomos heteroarilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^9 jelentése $(R^8)_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^8)_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^8)_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport vagy $(R^8)_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^{10} jelentése $(R^9)_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^9)_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^9)_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^9)_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^{11} jelentése $(R^{10})_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^{10})_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroato-

mot tartalmaz, $(R^{10})_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^{10})_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, R^{12} jelentése $(R^{11})_r$ -(1-10 szénatomos)-alkilén-csoport, $(R^{11})_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^{11})_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^{11})_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; és r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egy közös atomhoz is kapcsolódhat, miáltal a közös atommal együtt gyűrűt alkot.

Egy további vonatkozásban a találmány olyan fenti szerkezettel rendelkező szteroidvegyületekre vonatkozik, amelyekben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} vagy R^{12} , ahol R^8 jelentése alkil-, heteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; R^9 jelentése $(R^8)_r$ -alkilén-, $(R^8)_r$ -heteroalkilén-, $(R^8)_r$ -arilén- vagy $(R^8)_r$ -heteroarilén-csoport; R^{10} jelentése $(R^9)_r$ -alkilén-, $(R^9)_r$ -heteroalkilén-, $(R^9)_r$ -arilén- vagy $(R^9)_r$ -heteroarilén-csoport; R^{11} jelentése $(R^{10})_r$ -alkilén-, $(R^{10})_r$ -heteroalkilén-, $(R^{10})_r$ -arilén- vagy $(R^{10})_r$ -heteroarilén-csoport; R^{12} jelentése $(R^{11})_r$ -alkilén-, $(R^{11})_r$ -heteroalkilén-, $(R^{11})_r$ -arilén- vagy $(R^{11})_r$ -heteroarilén-csoport; és r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egy közös atomhoz kapcsolódva a közös atommal együtt gyűrűt is képezhet; R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi; az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogén-atommal van szubsztituálva; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van

szubsztituálva; a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve ha egy telítetlen kötés részét képezi; a 17-es számú szénatom (a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ csoporttal szubsztituált; vagy (b) két $-R^5$ csoporttal van szubsztituálva; és az egyes A, B, C és D gyűrűk egymástól függetlenül lehetnek teljesen telítettek vagy részlegesen telítettek; és R^5 jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H vagy 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport.

Így például R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, CH_3- , $CH_3(CH_2)_2-$, $CH_3(CH_2)_4-$, CH_3CO- , C_6H_5CO- , $(CH_3)_2CHSO_2-$, $C_6H_5SO_2-$, C_6H_5NHCO- , $CH_3(CH_2)_2NHCO-$, $CH_3(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$, $(CH_3)_2N(CH_2)_2-$, $HOCH_2CH_2-$, $HOCH_2(CH_2)_4-$, $HOCH_2CH_2NHCH_2CH_2-$, $3-(CH_3)C_6H_4-$, $4-(HO)C_6H_4-$, $4-(H_2NSO_2)C_6H_4-$, $4-((CH_3)_2CH)C_6H_4-CH_2-$, $2-(F)C_6H_4-CH_2-$, $3-(CF_3)C_6H_4-CH_2-$, $2-(CH_3O)C_6H_4-CH_2-$, $4-(CF_3O)C_6H_4-CH_2-$, $3-(C_6H_5O)C_6H_4-CH_2-$, $3-(NO_2)C_6H_4-CH_2-$, (f), (g), (h), (i) és (j) képletű csoportok közül választott csoport, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, (a), (b), (c) vagy (d) képletű heterociklust képeznek.

Az olyan találmány szerinti vegyületekre, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, azonban R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő, példaként említhetők az (1-9), (1-10), (1-11) és (1-12) képletű vegyületek.

Tehát a találmány szerinti vegyületek egyik előnyös csoportjában R^1 jelentése hidrogénatom, azonban R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány szerinti szteroidvegyületekben egyik vonatkozásban R^3 és R^4 jelentése is hidrogénatom, azaz a szteroid a 6-



-os és 7-es számú szénatomokon hidroxilcsoport helyettesítőt tartalmaz. Egy másik megközelítésben a 6-os és 7-es számú szénatomokon lévő hidroxilcsoportok egyike vagy mindkettő védett formában van, azaz egy hidroxil-védőcsoporthoz kapcsolódik. Az ilyen védőcsoportok szakember számára jól ismertek [lásd például Greene and Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1999)]. Megfelelő védőcsoport a ketál is, tehát a találmány tárgykörébe tartoznak az (1B) általános képletű vegyületek is.

Amint azt fent már említettük, a találmány szteroidvegyületekre vonatkozik, beleértve a meghatározott sztereokémiával rendelkező vegyületeket is. Egyik ilyen vegyület sztereokémiája az R^3O - és R^4O - csoportra vonatkozóan az (1C) általános képletben látható.

A fentiek szerint a találmány tárgyát képezik a találmány szerinti szteroidok só formái is, előnyösek a gyógyászatilag elfogadható sók. Egyik kiviteli alakban $-N(R^1)(R^2)$ só formában van. Más szavakkal az $-N(R^1)(R^2)$ csoport protonált, tehát az N egy pozitív töltést hordoz. Ilyen esetben a találmány szerinti szteroidvegyület egy savaddíciós sót jelent a leírásban foglalt definíció szerint. Egy előnyös kiviteli alakban a találmány a fenti szteroidszerkezetek hidroklorid sóira vonatkozik. Egy másik előnyös kiviteli alakban a találmány a fenti szteroidszerkezetek acetát sóira vonatkozik.

Amint azt fent említettük, a találmány tárgyát képezik az (1) általános képletű vegyületek prodrogjai is. Egyik vonatkozásban a találmány a fent ismertetett (1) általános képletű vegyületek bármely prodrogjára vonatkozik. Más vonatkozásban a

találmány szerinti vegyületek körébe nem tartoznak bele az (1) általános képletű vegyületek prodrogjai, azaz ilyen vonatkozásban a találmány az (1) általános képletű vegyületekre, és gyógyászatilag elfogadható sóikra, szolvátjaikra, sztereoizomereikre vonatkozik, azonban prodrogjaikra nem, a fenti vegyületek izolált formában vagy elegy formában lehetnek.

A fentiek szerint a találmány szerinti szteroidvegyületek egyik előnyös kiviteli alakjában a 17-es szénatom egy $=C(R^5)(R^5)$ csoporttal van szubsztituálva, és R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport, vagy $-CO_2-(1-6 \text{ szénatomos})$ alkilcsoport. Egy másik előnyös kiviteli alakban a 17-es szénatom 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos halogénalkilcsoporttal van szubsztituálva; vagy a 17-es szénatom egy $-OR^6$ vagy $=O$ csoporttal van szubsztituálva, ahol R^6 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti fenti szteroidvegyületek egyik előnyös kiviteli alakjában a 10-es és a 13-as szénatomok legalább egyike metilcsoporttal van szubsztituálva.

A találmány szerinti szteroidvegyületek egyik előnyös kiviteli alakjában az 1-16-os számmal jelölt atomok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok egymástól függetlenül (a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)(C(R^5)(R^5))_n-$ vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ képletű csoporttal lehetnek egymástól függetlenül szubsztituálva, ahol n értéke 1 - körülbelül 6; vagy (b) két szubsztituenssel lehetnek egymástól függetlenül szubsztituálva, amelyeket az alábbi csoportok közül választunk: $-X$,

-N(R¹)(R²), -R⁵ és -OR⁶; és a 17-es számú atom szénatomot jelent, amely (a) egy =C(R^{5a})(R^{5a}), =C=C(R^{5a})(R^{5a}) vagy -C(R^{5a})(R^{5a})[C(R^{5a})(R^{5a})]_n- csoporttal van szubsztituálva, ahol n értéke 1 - körülbelül 6; vagy (b) egymástól függetlenül -X, -N(R¹)(R²) és -R^{5a} közül választott két csoporttal van szubsztituálva; ahol R^{5a} jelentése minden esetben egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szerves maradék, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális R⁵ csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt alkothat. Adott esetben R^{5a} jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül 1-30 szénatomos szénhidrogén-, 1-30 szénatomos halogénszén-, 1-30 szénatomos halogénhidrogénszénecsopott, H vagy X lehet. Egy másik kiviteli alakban R^{5a} jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül 1-10 szénatomos szénhidrogénecsopott, 1-10 szénatomos halogénszénecsopott, 1-10 szénatomos halogénszénhidrogénecsopott, H vagy X lehet. Adott esetben a fent ismertetett kiviteli alakok bármelyikében a találmány egy olyan kiviteli alakot is magában foglal, ahol R¹ és R² jelentése hidrogénatom, oxigénatom, vagyis nitro- vagy oximcsoportot képez, aminocsoport, -SO₃-R, vagy 1-30 szénatomot és adott esetben oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport, ahol R² jelentése lehet közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R¹ és R² azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet képez, amely 1-30 szénatomot és adott esetben oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartal-

mazó szerves csoport része lehet; vagy R^1 jelentése 2-3 atomos lánc lehet, amely a 2-es számú atomhoz kapcsolódik, ily módon $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi. A fent említett kiviteli alakok bármelyikében adott esetben a találmány egy további kiviteli alakra is vonatkozik, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi; a 10-es szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; és a 13-as szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, hacsak egy telítetlen kötés részét nem képezi. A fent említett kiviteli alakok bármelyikében továbbá a találmány olyan kiviteli alakra is vonatkozik, amelyben az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva; az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva; a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; és a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, hacsak egy telítetlen kötés részét nem képezi.

A találmány szerinti szteroidvegyületek másik előnyös kiviteli alakjában R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom és/vagy R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom; és/vagy a 17-es számú szénatom (a) egy $=C(R^{5a})(R^{5a})$, $=C=C(R^{5a})(R^{5a})$ vagy $-C(R^{5a})(R^{5a})[C(R^{5a})(R^{5a})]_n$ - általános képletű csoporttal van szubsztituálva, ahol n értéke 1 - körülbelül 6; vagy (b) $-X$, $-N(R^1)(R^2)$ és $-R^{5a}$ közül válasz-

tott két csoporttal van egymástól függetlenül szubsztituálva; ahol R^{5a} jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szerves csoport, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt alkothat.

A találmány szerinti szteroidokban - hacsak ettől eltérően nem jelezzük - az A, B, C és D gyűrűk bármelyike egymástól függetlenül lehet teljesen telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen. Ez azt jelenti, hogy az 1-17-es számú szénatomok bármelyikéhez kapcsolódó hidrogénatomok elhagyhatók, hogy az A, B, C és/vagy D gyűrűben telítetlenség jöjjön létre. Például, ha az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok egy hidrogénatommal szubsztituáltak, és arra is utalunk, hogy az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül lehet teljesen telített, részletesen telített vagy teljesen telítetlen, akkor az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomokhoz kapcsolt hidrogének közül egy vagy több elhagyható, hogy a telítetlenség a szénatomon létrejöjjön.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyület móltömege előnyösen viszonylag kicsi, azaz kisebb, mint körülbelül 5000 g/mol, rendszerint kisebb, mint 4000 g/mol, még gyakrabban kevesebb, mint 3000 g/mol, még ennél is gyakrabban kevesebb, mint 2000 g/mol, ennél is jellemzőbben kevesebb, mint 1000 g/mol, amikor is a találmány szerinti vegyület minimális móltömege körülbelül 300 g/mol, és a fenti tipikus tartományok

mindegyike a találmány egy különálló kiviteli alakját jelenti.

A találmány szerinti szteroidvegyületek magukban foglalják a fentiekben ismertetett 3-nitrogén-6,7-dioxigénezett szteroid szerkezetek gyógyászatilag elfogadható sóit, szolvátjait, sztereoizomerjeit és prodrogjait, izolált állapotban vagy egymással alkotott elegyeik formájában.

A találmány szerinti szteroidvegyületek lehetnek szilárd halmazállapotúak - és rendszerint azok is - beleértve a kristályos szilárd anyagokat, amelyek szokásos oldószerekből, például etanolból, N,N-dimetil-formamidből, vízből és hasonlókból kristályosíthatók. A kristályosítási folyamat a kristályosítási körülményektől függően különféle polimorf szerkezeteket eredményezhet. Általában a termodinamikailag stabilabb polimorf az előnyös a találmány szerinti szteroidvegyületek ipari léptékű előállítására, és ez a vegyület előnyös formája.

A kristályosítással gyakran kapjuk a fenti szerkezettel jellemzett szteroidvegyület szolvátját. A leírásban a „szolvát” kifejezés egy aggregátumot jelent, amely egy vagy több találmány szerinti 3-nitrogén-6,7-dioxigénezett szteroidvegyületet tartalmaz egy vagy több oldószer molekulával együtt. Az oldószer lehet víz, mely esetben a szolvát egy hidrát. Az oldószer lehet egy szerves oldószer is. Így a találmány szerinti vegyületek létezhetnek hidrát formában, beleértve a monohidrát, dihidrát, hemihidrát, szeszkvihidrát, trihidrát, tetrahidrát formát és hasonlókat, valamint a megfelelő szolvatált formákat. A szteroidvegyületek lehetnek valódi szolvátok, míg más esetekben a szteroid pusztán visszatartja a járulékos vizet, vagy a víz és egy járulékos oldószerrel alkotott elegy formában van.

A leírásban „gyógyászati lag elfogadható szolvát” alatt olyan szolvátot értünk, amely megtartja a találmány szerinti biológiai lag aktív 3-nitrogén-6,7-dioxigénezett szteroidvegyület biológiai hatékonyságát és tulajdonságait. A gyógyászati lag elfogadható szolvátok közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a vízzel, izopropanollal, etanollal, metanollal, DMSO-val, etil-acetáttal, ecetsavval és etanol-aminnal alkotott szolvátok. Szakember számára magától értetődő, hogy a szolvatált formák a nem-szolvatált formákkal ekvivalens értékűek, és ezek is a találmány oltalmi körébe tartoznak. [A szolvátok vonatkozásában lásd például Sykes P. A., Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, 6. kiadás, John Wiley & Sons, N. Y. (1986).]

A találmány szerinti vegyületek egyetlen sztereoizomerként, racemátként és/vagy enantiomerek és/vagy diasztereomek elegyeként létezhetnek. Az összes ilyen egyetlen sztereoizomer, racemát és ezek elegyei a találmány tárgykörébe tartoznak. Egy előnyös vonatkozásban a találmány szerinti vegyületeket optikailag tiszta formában alkalmazzuk.

A „gyógyászati lag elfogadható prodrog” kifejezés a leírásban egy olyan vegyületet jelent, amely fíziológias körülmények között vagy szolvólízissel egy fent ismertetett biológiai lag aktív 3-nitrogén-6,7-dioxigénezett szteroidvegyületté alakulhat át. Tehát a „prodrog” kifejezés a találmány szerinti szteroid vegyület olyan metabolikus prekurzorát jelenti, amely gyógyászati lag elfogadható. A prodrog lehet inaktív, ha az alanynak beadjuk, azonban in vivo aktív találmány szerinti 3-nitrogén-6,7-dioxigénezett szteroidvegyületté alakul. A prodrogok rendszerint gyorsan alakulnak át in vivo, például a véráramban történő hidrolí-

zissel a fenti általános képleteknek megfelelő alapvegyületté.

A prodrogokat a szakirodalom részletesen tárgyalja [lásd például T. Higuchi és V. Stella, „Prodrugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series 14. kötete, és Bioreversible Carriers in Drug Design, szerk. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), mindkettőt leírásunkba referenciaként beépítettük]. Egy tipikus prodrog a találmány szerinti szteroidvegyületek olyan származékát jelenti, amely kémiailag vagy metabolikusan lehasítható csoportokat tartalmaz, és fiziológiás körülmények között végbemenő szolvolízissel olyan találmány szerinti vegyületté alakul, amely in vivo gyógyászatilag hatásos. A prodrog származék formoldhatóságát, szöveti kompatibilitását vagy emlős szervezetben történő késleltetett felszabadulását tekintve gyakran előnyös [lásd Bundgard H., Design of Prodrugs 7-9., 21-24. oldalak, Elsevier, Amsterdam (1985)]. Egy előnyös prodrog az a vegyület, amely a találmány szerinti szteroidok 3-as szénatomhoz kapcsolódó nitrogénatomján szubsztituált, ahol a szubsztituens in vivo lehasadva gyógyászatilag hatékony vegyületet eredményez.

Azok a találmány szerinti szteroidok, amelyek C3 nitrogén szubsztitúciót és 6-os és 7-es helyzetben oxigén szubsztitúciót tartalmaznak, előre nem várt tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek fokozzák a fenti vegyületek hatékonyságát. Például a találmány szerinti szteroid kiváló metabolikus stabilitást mutat az emberi májból származó S9 frakcióban. Például a 28., 89., 139. 143. vegyületek 100%-a változatlan marad a humán S9 frakcióval történő 15, sőt 30 perces inkubálás után. Meglepő

módon azt találtuk, hogy a C3 nitrogén szubsztitúciók szignifikánsan csökkentik a molekula glükuronidációját a plazmában. Ezenkívül a C3 nitrogén szubsztitúcióval rendelkező találmány szerinti szteroidok, a 28., 89. és 83. vegyület jól oldódik vizes oldatban, oldhatóságuk nagyobb, mint 100 mg/ml vízben. Ezenkívül a C3 nitrogén szubsztitúcióval rendelkező találmány szerinti szteroidok hatásere ssége és farmakokinetikai profilja nagyon megfelel a terápiás alkalmazásokra. A <1,0 kg/mg naponta egyszeri dózisok reprodukálhatóan szignifikáns gyulladásgátló hatást fejtenek ki az in vivo gyulladásmo dellekben. Patkányban a 28. és 89. vegyület átlagos felezési ideje 7,5 óra, és orális biológiai hasznosíthatósága körülbelül 100%, míg majomban a felezési idő átlagosan 15 óra, és az orális biológiai hasznosíthatóság 25 - 30%. A maximális koncentráció plazmában mindkét faj esetén előre látható és lineáris.

C) Vegyületek előállítása

A találmány szerinti vegyületeket olyan eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyekben szakember által ismert lépéseket, vagy azokkal analóg lépéseket alkalmazunk. A szteroidok reakcióira általános eljárások a "Steroid Reactions" című könyvben [C. Djerassi, szerk. Holden Day, San Francisco, Calif. (1963)], valamint az abban idézett referenciákban találhatók. Általános szintetikus eljárások találhatók a „Comprehensive Organic Transformations” című könyvben [R. C. Larock, VCH Publishers, New York, N. Y. (1989)] és az abban idézett referenciákban. A találmány szerinti vegyületek szintézisében hasznosítható további közlemények az alábbiak: T. Reichstein; C. H. Meystre, *Helv. Chim. Acta* 22, 728 (1932); H. Westmijze;

H. Kleyn; P. Vermeer; L. A. van Dijck, Tet. Lett. 21, 2665 (1980); K. Prezewowsky; R. Wiechert, US 3682983 számú szabadalmi irat; P. Kaspar; H. Witzel, J. Steroid Biochem. 23, 259 (1985); W. G. Dauben; T. Brookhart, J. Am. Chem. Soc. 103, 237 (1981); A. J. Manson és munkatársai, J. Med. Chem. 6, 1 (1963); R. O. Clinton és munkatársai, J. Am. Chem. Soc. 83, 1478 (1961); és J. A. Zderic és munkatársai, Chem. and Ind., 1625 (1960)].

Egy előnyös eljárás szerint C3, C6, C7 és C17 polioxigénezett szteroidokat alkalmazunk kiindulási anyagként vagy közti-termékként. A C6 és C7 oxigének kereskedelmi forgalomban lévő kiindulási anyagokba történő bevezetésére alkalmas eljárásokat az US 6046185 számú szabadalmi iratban ismertetnek. A fenti szabadalmi irat sokféle módszert is ismertet, amellyel szubsztitúció és előnyös sztereokémia vezethető be a C1, C2, C4, C5, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16 és C17 helyzetekbe. A találmány szerinti vegyületekben a C6 és C7 oxigének hidroxilcsoportként vagy védett hidroxilcsoportként lehetnek jelen. A 6-os és 7-es hidroxilcsoportokat külön-külön védhetjük, vagy ezek egy gyűrű részét képezhetik. Megfelelő védőcsoportokat ismertetnek például Greene és Wuts a „Protective Groups in Organic Synthesis” című könyvben [John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1999)].

Az A reakcióvázlatra utalva a (2) ketonvegyület vagy ezzel analóg vegyületek különféle alkilezőcsoportokkal alkilezhetők, amelynek eredményeként olyan találmány szerinti szteroidokat kapunk, amelyek például alkil, cikloalkil, aril és heteroaril szubsztitúciót tartalmaznak. Például a (2) 17-keton acetilén

anionjával történő alkilezése (3) 17α -etinil- 17β -hidroxil-szubsztituált köztiterméket eredményez. A C17 szubsztituensek sztereokémiájának reverziója úgy hajtható végre, hogy először metilszulfonátot alakítunk ki, majd ezüst(I)-nitráttal kezeljük tetrahydrofuránban (THF) és vízben. A (3) vegyületet POCl_3 alkalmazásával 2,4-lutidinben dehidratálva (4) vegyületet kapunk. A 3-hidroxil-csoport (terc-butil)-dimetilszilil (TBS) védőcsoportját tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva (5) vegyületet kapunk. Az (5) 3α -hidroxil-vegyületet $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel, trifenilfoszfinnal és diizopropil-azodikarboxiláttal (DIAD) toluolban kezelve kapjuk a (6) 3β -azido-vegyületet. A $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -t $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ és NaN_3 reagáltatásával, majd piridinnel történő kezeléssel állítjuk elő M. C. Viaud és P. Rollin eljárása szerint [Synthesis 130 (1990)]. Az azidot lítium-alumínium-hidriddel redukálva dietil-éterben (Et_2O) (7) aminvegyületet kapunk. HCl-lel THF-ben és vízzel történő kezeléssel eltávolítjuk az acetamidcsoportot és kialakítjuk a (8) ammónium-klorid sót.

A B reakcióvázlatra utalva, az allén funkcionalitással rendelkező találmány szerinti szteroidokat a (3) vegyülettel analóg köztitermékekből állíthatjuk elő. Például a (3) vegyületet LiAlH_4 -gyel és AlCl_3 -mal reagáltatjuk THF-ben, amelynek eredményeként (9) allént kapunk. Tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítjuk a 3-hidroxil-csoportból a védőcsoportot, ezáltal (10) vegyületet kapunk. A (10) 3α -hidroxil-vegyületet $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel, trifenilfoszfinnal és DIAD-dal toluolban kezelve kapjuk a (11) 3β -azido-vegyületet. A (11) azidot lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben redukálva (12) amint kapunk. HCl-lel THF-ben és vízzel történő kezeléssel eltávolítjuk az

acetonidcsoportot, és kialakítjuk a (13) ammónium-klorid sót.

A C reakcióvázlatra utalva, az alkinil funkcionalitással rendelkező találmány szerinti vegyületeket allén köztitermékekből állíthatjuk elő. Ennek példája a (9) vegyület kezelése n-BuLi-val THF-ben, amelynek eredményeként (14) 17 β -etinil-vegyületet kapunk. A 3-hidroxil-csoport védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva kapjuk a (15) vegyületet. A (15) 3 α -hidroxil-vegyületet ZnN₆·2pi-vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal toluolban kezelve (16) 3 β -azido-vegyületet kapunk. A (16) azidot lítium-alumínium-hidriddel Et₂O-ban redukálva kapjuk a (17) amint. HCl-lel, THF-ben és vízzel történő kezeléssel eltávolítjuk az acetonidcsoportot és kialakítjuk a (18) ammónium-klorid sót.

A D reakcióvázlatra utalva, az alkenil funkcionalitással rendelkező találmány szerinti szteroidokat alkin köztitermékekből állíthatjuk elő. Ennek példája a (14) vegyület szabályozott hidrogénezése Pd/CaCO₃ mint katalizátor alkalmazásával, amellyel (19) alként kapunk. A 3-hidroxil-csoport védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva kapjuk a (20) vegyületet. A (20) 3 α -hidroxil-vegyületet ZnN₆·2pi-vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal toluolban kezelve (21) 3 β -azido-vegyületet kapunk. A (21) azidot lítium-alumínium-hidriddel Et₂O-ban redukálva (22) amint kapunk. HCl-lel, THF-ben és vízzel végzett kezeléssel az acetonidcsoportot eltávolítjuk, és kialakítjuk a (23) ammónium-klorid sót.

A (2) vegyületet számos olefinezési reakcióban alkalmazhatjuk, beleértve a Wittig-típusú reakciókat is, hogy olyan találmány szerinti vegyületet kapjunk, amely C17 helyzetben exo-

ciklusos olefint tartalmaz. Például az E reakcióvázlaton szemléltetett eljárás szerint a (2) vegyületet etiltrifenilfoszfónium-bromiddal és kálium-terc-butoxiddal (KO^tBu) kezelve (24) vegyületet kapunk, amelyben R_1 = metilcsoport és R_2 = hidrogénatom. A 3-hidroxil-csoport védőcsoportját tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva kapjuk a (25) vegyületet. A (25) 3α -hidroxil-vegyületet $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal toluolban kezelve (26) 3β -azido-vegyületet kapunk. A (26) azidot lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben redukálva (27) amint kapunk. HCl-lel, THF-ben és vízzel történő kezeléssel az acetonidcsoportot eltávolítjuk, és kialakítjuk a (28) ammónium-klorid sót, amelyben R_1 = metilcsoport és R_2 = hidrogénatom.

Az E reakcióvázlaton bemutatott szintézissel analóg módon a ketonokat, például a (2) vegyületet egyéb Wittig-típusú reagenssel, például metil-, propil-, butil-, pentil- vagy hexiltrifenilfoszfónium-bromiddal is reagáltathatjuk, hogy a (28) vegyülettel analóg találmány szerinti szteroidokat, amelyekben R_2 = hidrogénatom és R_1 = hidrogénatom, etil-, propil-, butil- vagy pentilcsoport, előállítsuk.

A találmány szerinti szteroidok E és/vagy Z geometriájú exociklusos kettős kötések tartalmazhatnak. Például az F reakcióvázlat szerinti eljárásban a (24) Z-olefint ciklohexánban, UV fénnel kezelhetjük difenil-diszulfid jelenlétében, hogy izomerizálással (29) E-olefint kapjunk. A 3-hidroxil-csoport védőcsoportját tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva (30) vegyületet kapunk. A 30. 3α -hidroxil-vegyületet $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal kezelve toluolban (31) 3β -

-azido-vegyületet kapunk. A (31) azidot lítium-alumínium-hidriddel redukálva Et₂O-ban (32) amint kapunk. Hidrogén-kloriddal, THF-ben és vízzel történő kezeléssel az acetonidcsoportot eltávolítjuk, és kialakítjuk a (33) ammónium-klorid sót.

Funkcionált oldalláncokat tartalmazó különféle találmány szerinti szteroidokat állíthatunk elő különféle eljárásokkal, például Lewis-savval katalizált kapcsolással aldehidekhez és Michael-akceptorokhoz. Például a G reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint a (24) vegyületet metil-propioláttal reagáltatjuk dietilalumínium-klorid jelenlétében, így módon (34) vegyületet kapunk. A kettős kötések katalizátor, például platina alkalmazásával hidrogénezhetjük, így módon (35) vegyületet kapunk. A 3-hidroxil-csoport védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva (36) vegyületet kapunk. A (36) 3 α -hidroxil-vegyületet ZnN₆·2pi-vel, trifenilfoszfinnal és DIAD-dal kezelve toluolban kapjuk a (37) 3 β -azido-vegyületet. A (37) azidot palládiumkatalizátor alkalmazásával hidrogénezve (38) amint kapunk. Hidrogén-kloriddal, THF-ben és vízzel történő kezeléssel az acetonidcsoportot eltávolítjuk, és kialakítjuk (39) ammónium-klorid sót.

Egy 3-amino-szteroidból, például a fenti A - G reakcióvázlatok szerint előállított vegyületből a találmány szerinti szekunder és terciér aminvegyületek széles skáláját előállíthatjuk. Az 1A és 1B ábrán többféle szintetikus utat is körvonalazunk, amely találmány szerinti 3-amino-vegyületek előállítására alkalmazható. Például redukatív aminálási módszereket alkalmazhatunk a primer aminok (lásd 1A ábrát) és a szekunder aminok (lásd 1B ábrát) aldehidekkel (RC(=O)H) és ketonokkal

($\text{RC}(=\text{O})\text{R}'$) történő kapcsolására. Noha sem az 1A, sem az 1B ábrán nem szemléltettük, a 3-amino-szteroidokat két aldehidcsoportot tartalmazó vegyületekkel, azaz $\text{HC}(=\text{O})\text{-RC}(=\text{O})\text{H}$ általános képletű dialdehidekkel reagáltatva 3-as helyzetben heterociklusos szerkezetet tartalmazó szteroidokat állíthatunk elő. Ezenkívül (vagy alternatív módon) redukzív aminálási módszereket alkalmazhatunk a 3-keto-szteroidok heterociklusos szekunder aminokkal történő kapcsolására. Ezekkel a módszerekkel állíthatók elő olyan találmány szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterociklusos szerkezetet alkotnak, amely egy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet. A kereskedelmi források és a kémiai szakirodalmi hivatkozások szakember számára biztosítják azokat az aldehideket (beleértve a dialdehideket is) és ketonokat, amelyek a találmány szerinti szteroidvegyületek előállítására alkalmazhatók. A redukzív aminálási eljárások szakirodalomból ismertetek [lásd például *Synthesis*, 135 (1975); *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2897 (1971); M. Freifelder „Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis”, J. Wiley & Sons (1978), Ch. 10; *Russ. Chem. Rev.* **49**, 14 (1980); és az ezekben foglalt hivatkozások; továbbá *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2527 (1998); és *Synlett*, 1781 (1999) és az ebben foglalt hivatkozások].

A találmány szerinti arilcsoporttal szubsztituált aminvegyületek előállítására primer aminokat (lásd 1A ábrát) és szekunder aminokat (lásd 1B ábrát) kapcsolhatunk arilvegyületekkel (ArX). A kereskedelmi források és a kémiai irodalomra történő

hivatkozások szakember számára biztosítják azokat az arilvegyületeket, amelyek a találmány szerinti szteroidvegyületek előállítására alkalmazhatók. Az arilvegyületek aminálására szolgáló eljárások is ismertek [lásd például J. Org. Chem. 65, 1158 (2000) és Angew. Chem. Int. Ed. 37, 2046 (1998), és az ezekben foglalt hivatkozásokat].

A primer aminok (1A ábra) és szekunder aminok (1B ábra) sav-kloridokkal (RC(=O)Cl) és szulfonil-kloridokkal (RSO_2Cl) történő reagáltatása a találmány szerinti amidok és szulfonamidvegyületek előállítására egy szerves kémiában járatos szakember számára jól ismertek az egyéb aminvegyületekkel kapcsolatban, és ugyanezek az eljárások alkalmazhatók a találmány szerinti aminvegyületekre is. A kereskedelmi források és a kémiai szakirodalomra történő hivatkozások szakember számára elérhetővé teszik azokat a sav-kloridokat és szulfonil-kloridokat, amelyek a találmány szerinti szteroidvegyületek előállítására alkalmazhatók.

A primer aminok (1A ábra) és szekunder aminok (1B ábra) izocianáttal (RN=C=O) és izotiocianáttal (RN=C=S) történő reagáltatása a találmány szerinti karbamidok és tiokarbamidok előállítására egy szerves kémiában járatos szakember számára jól ismertek az egyéb aminvegyületekkel kapcsolatban, és ugyanezek az eljárások alkalmazhatók a találmány szerinti aminvegyületekre is. A kereskedelmi források és a kémiai szakirodalomra történő hivatkozások szakember számára elérhetővé teszik azokat az izocianátokat és izotiocianátokat, amelyek a találmány szerinti szteroidvegyületek előállítására alkalmazhatók. A találmány értelmében alkalmazható szubsztituált kar-

bamidok és tiokarbamidok áttekintése szakirodalomban megtalálható [lásd Russ. Chem. Rev. 54, 249 (1985) és az ebben foglalt hivatkozásokat].

Tehát a jól megválasztott aldehidek, ketonok, arilvegyületek, sav-kloridok, szulfonil-kloridok, izocianátok és/vagy izotiocianátok alkalmazásával szakember elő tudja állítani azokat a szteroidvegyületeket, amelyekben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom vagy szerves csoport, amely 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmaz.

A találmány szerinti szteroidok tartalmazhatnak kondenzált heterociklusokat, például pirazolt, izoxazolt és pirimidint. Amint az a H reakcióvázlaton látható, a találmány szerinti kondenzált pirazol egyik példája a (43) vegyület, amelynek kiindulási anyagát, a (40) vegyületet az US 6046185 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állíthatjuk elő. A (40) vegyületet etil-formiáttal, piridinben, NaOMe jelenlétében kezelve (41) hidroximetilén-köztterméket kapunk. A (41) vegyületet hidrazin-hidrátal etanolban reagáltatva (42) pirazolvegyületet kapunk, amely tetrabutilammónium-fluoriddal THF-ben történő kezeléssel (43) vegyületté alakítunk.

Az I reakcióvázlatra utalva, a közttermékeket, például a (41) vegyületet izoxazollá is átalakíthatjuk, amelyre példa a (44) vegyület. A (41) hidroximetilén-köztterméket ammónium-hidroxiddal, piridinben kezelve, majd a 6- és 7-hidroxil-csoportok védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal történő kezeléssel, THF-ben eltávolítva kapjuk a (44) izoxazolt.

A J reakcióvázlatra utalva, a közttermékeket, például a



(41) vegyületet pirimidinekké is átalakíthatjuk, amelyre példa a (44a) vegyület. A (41) hidroximetilén-köztiterméket benzamidin-hidrokloriddal és kálium-hidroxiddal kezeljük etanolban, majd a 6- és 7-hidroxil-csoportok védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal, THF-ben eltávolítva kapjuk a (44a) pirimidinvegyületet.

Tehát olyan vegyületeken keresztül, amelyek 3-as szénatomjukon keto szubsztituenst, és 2-es szénatomjukon =CHOH szubsztituenst tartalmaznak, olyan vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R^1 jelentése 2 vagy 3 atomos lánc, amely a 2-es helyzethez kapcsolódik, ezáltal -N- R^1 - az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezetet alkot.

A 3-keto-szteroidokat hidroxilaminnal és piridinnel reagáltatva állíthatjuk elő a találmány szerinti szteroid-oximokat. A szteroid-oximokban R^2 jelentése közvetlen kötés a 3-as számú szénatomhoz, ezáltal kettős kötés alakul ki a 3-as számú szénatom és a nitrogénatom között, és R^1 jelentése OH. A primer aminok nitrovegyületekké oxidálhatók például dimetildioxiránnal. Tehát R^1 és R^2 jelenthet oxigént. A nitro funkciós csoport kialakítása szakirodalomból ismert [lásd J. Org. Chem. 54, 5783 (1989)]. A 3-ke-tonok reagáltatása dimetilhidrazinnal olyan találmány szerinti N,N-dimetilhidrazon-szteroidokat eredményez, amelyekben R^2 közvetlen kötést jelent a 3-as számú szénatomhoz, és R^1 jelentése NMe₂. A dimetilhidrazon-szteroidok kezelése hidrazinnal találmány szerinti hidrazon-szteroidokat eredményez. Az N,N-dimetilhidrazonok és hidrazonok előállítására alkalmas eljárások ismertek [lásd például J. Org. Chem. 31, 677 (1966)]. A primer aminok is reagáltathatók is-

mert módon szulfonsavval vagy kénsavval, vagy ezek észtereivel, ezáltal szulfamátvegyületeket kapunk, azaz olyan szteroidokat, amelyekben a 3-as helyzetű sztlbatin egy $-N-SO_3-R$ csoporthoz kapcsolódik, és R jelentése hidrogénatom vagy szerves csoport, amely 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmaz.

D) Gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát képezik humán- vagy állatgyógyászati készítmények (továbbiakban egyszerűen gyógyászati készítmények) is, amelyek egy fenti (1) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal összekeverve. A találmány tárgyát képezi továbbá egy készítmény, előnyösen gyógyászati készítmény, amely egy fenti vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények formája tetszőleges lehet, amely lehetővé teszi a készítmény betegnek történő beadását. Például a készítmény lehet szilárd, cseppfolyós vagy gáz (aeroszol) formában. A beadás tipikus útjai közé tartoznak például az orális, topikális, parenterális, szublinguális, rektális, vaginális, okuláris és intranazális adagolás. A parenterális kifejezés alatt értjük a szubkután injekciókat, intravénás, intramuszkuláris, intrasternális injekciós vagy infúziós módszereket. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket úgy formáljuk, hogy biztosítsák a bennük lévő hatóanyagok biológiai hozzáférhetőségét a betegnek történő beadás után. A betegnek beadandó készítmények lehetnek egy vagy több dózisegység

formában, például egy tabletta lehet egyetlen dózisegység, és egy (1) általános képletű vegyületet aeroszol formában tartalmazó tartály dózisegységek sokaságát tartalmazhatja.

A gyógyászati készítmények előállítására alkalmazott anyagoknak gyógyászatilag tisztának és nem-toxikusnak kell lenniük az alkalmazott mennyiségekben. Szakember számára magától értetődő, hogy a hatóanyag(ok) optimális dózisa a gyógyászati készítményben számos faktortól függ. Ilyen faktorok például - a korlátozás szándéka nélkül - az alany típusa (például ember), a hatóanyag szóbanforgó formája, az adagolás módja, és az alkalmazott készítmény.

Általában a gyógyászati készítmény egy (1) általános képletű hatóanyagot tartalmaz (ahol az „egy” azt jelenti, hogy egy vagy több) egy vagy több hordozóanyaggal összekeverve. A hordozóanyag lehet szemcsés, így a készítmény lehet például tabletta vagy por formában. A hordozóanyag lehet cseppfolyós, ekkor a készítmény lehet például orális szirup vagy injektálható folyadék. Ezenkívül a hordozóanyag lehet gáz halmazállapotú is, ekkor aeroszol készítményt kapunk, amely például inhalációs adagolásra alkalmas.

Orális adagolás céljára a készítmény előnyösen vagy szilárd, vagy cseppfolyós formában van, ezekbe a szilárd vagy cseppfolyós formákba beletartoznak a félszilárd, félfolyadék szuszpenzió és gél formák is.

Orális adagolásra alkalmas szilárd készítményként a készítményt porrá, granulává, kompresszált tablettává, pirulává, kapszulává, rágógumivá, ostyás készítménnyé vagy hasonlóvá formálhatjuk. Az ilyen szilárd készítmények tipikusan egy vagy

több inert hígítóanyagot vagy emészthető hordozóanyagot tartalmaznak. Ezenkívül egy vagy több alábbi adjuváns is jelen lehet: kötőanyagok, például karboximetil-cellulóz, etil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz vagy zselatin; segédanyagok, például keményítő, laktóz vagy dextrinek; dezintegrálószer, például alginát, nátrium-alginát, Primogel, kukoricakeményítő és hasonló; kenőanyagok, például magnézium-sztearát vagy Sterotex; csúsztatóanyagok, például koloid szilícium-dioxid; édesítőszer, például szacharóz vagy szacharin; ízesítőszer, például mentacukor, metil-szalicilát vagy narancsaroma, és színezőanyagok.

Ha a készítmény kapszula formában, például zselatin kapszula formában van, a fenti anyagokon kívül egy folyékony hordozóanyagot, például polietilén-glikolt, ciklodesztrint vagy zsíros olajat is tartalmazhat.

A készítmény lehet cseppfolyós formában, azaz lehet elixír, szirup, oldat, emulzió vagy szuszpenzió. A folyadék lehet például orális adagolásra vagy injektálással történő adagolásra alkalmas. Ha orális adagolásra szánjuk, az előnyös készítmény a találmány szerinti vegyületen kívül egy vagy több édesítőszer, konzerválószer, festő-/színezőanyagot és ízjavító anyagot tartalmazhat. Az injektálással adagolandó készítményben egy vagy több felületaktív szer, konzerválószer, nedvesítőszer, diszpergálószer, szuszpendálószer, puffer, stabilizátor és izotóniás szer lehet jelen.

A találmány szerinti cseppfolyós gyógyászati készítmények - amelyek lehetnek oldatok, szuszpenziók vagy hasonlóak - egy vagy több alábbi adjuvánst tartalmazhatnak: steril hígítóanya-

gok, például injekció készítésére alkalmas víz, sóoldat, előnyösen fiziológiás sóoldat, Ringer-oldat, izotóniás nátrium-klorid, fixált olajok, például szintetikus mono- vagy digliceridek, amelyek oldószerként vagy szuszpendáló közegként szolgálhatnak, poli(etilénglikol)-ok, glicerin, ciklodextrin, propilénglikol vagy egyéb oldószerek; antibakteriális szerek, például benzil-alkohol vagy metil-paraben; antioxidánsok, például aszkorbinsav vagy nátrium-hidrogén-szulfid; kelátképzőszerek, például etiléndi-amin-tetraecetsav; pufferek, például acetátok, citrátok, vagy foszfátok; és a tonicitás beállítására alkalmas szerek, például nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítmények ampullákba, eldobható fecskendőkbe, vagy üvegből vagy műanyagból készült több dózist tartalmazó fiolákba tölthetők. Előnyös adjuváns a fiziológiás sóoldat. Az injektálható gyógyászati készítmény előnyösen steril.

A parenterális vagy orális adagolásra alkalmas cseppfolyós készítmény olyan mennyiségben tartalmazza az (1) általános képletű vegyületet, hogy megfelelő dózist biztosítson. Tipikusan a készítmény legalább 0,01% találmány szerinti vegyületet tartalmaz. Orális adagolás esetén ez a mennyiség a készítmény 0,1 - körülbelül 80 tömeg%-át teheti ki. Az előnyös orális készítmények körülbelül 4 - körülbelül 50 tömeg% (1) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak. Előnyös találmány szerinti készítményeket úgy állítunk elő, hogy egy parenterális dózisegység 0,01 - 2 tömeg% hatóanyagot tartalmaz.

A gyógyászati készítmény lehet topikális adagolásra alkalmas készítmény is, ebben az esetben a hordozóanyag célszerűen egy oldat, emulzió, kenőcs vagy gél bázis. A bázis például tar-

talmazhat egy vagy több alábbi anyagot: vazelin, lanolin, poli(etilénglikol)-ok, méhviasz, ásványolaj, hígítóanyagok, például víz vagy alkoholok, és emulgeálószeres és stabilizátorok. Sűrítőanyag is jelen lehet a topikális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményben. Transzdermális adagolás esetén a készítmény egy transzdermális tapaszt vagy iontoforézis eszközt foglalhat magában. A topikális készítményekben az (1) általános képletű vegyület koncentrációja körülbelül 0,1 - körülbelül 10 vegyes% (tömeg/térfogat egység) lehet.

A készítmény lehet rektális adagolásra alkalmas is, például kúp formájában, amely a végbélben megolvad, és a hatóanyagot szabaddá válik. A rektális adagolásra alkalmas készítmény egy olajos bázist tartalmazhat megfelelő, nem irritáló kötőanyagként. Ilyen bázisok például - a korlátozás szándéka nélkül - a lanolin, kakaóvaj és poli(etilénglikol).

A készítmény tartalmazhat különféle anyagokat is, amelyek a szilárd vagy cseppfolyós dózisegység fizikai formáját módosítják. Például a készítmény tartalmazhat olyan anyagokat, amelyek bevonatot képeznek a hatóanyagok körül. A bevonatot képező anyagok tipikusan inerte, ezeket például cukor, sellak, és egyéb enterális bevonószeresek közül választhatjuk. Alternatív módon a hatóanyagot zselatin kapszulába is zárhatjuk.

A szilárd vagy cseppfolyós formában lévő készítmény tartalmazhat egy olyan szert is, amely a hatóanyaghoz kötődik, ezáltal elősegíti a hatóanyag bejuttatását. Az ilyen módon működő megfelelő szerek közé tartoznak a monoklonális vagy poliklonális antitestek, a proteinek vagy a liposzómák.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény gáz halmaz-

állapotú dózisegységekből is állhat, azaz aeroszol formájában is létezhet. Aeroszol alatt a leírásban különféle rendszereket értünk, amelyek a kolloid rendszerektől a nyomás alatti kiszerezésig változhatnak. Az adagolás történhet egy cseppfolyósított vagy nyomás alatti gázzal, vagy egy megfelelő szivattyúrendszer segítségével, amely a hatóanyagot adagolja. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó aeroszolókat egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú rendszerekben adagolhatjuk, hogy a hatóanyag(ok)at bejuttassuk. Az aeroszoló adagolásához szükség van egy megfelelő tartályra, aktivátorokra, szelepekre, altartályokra, spacerekre, amelyek együtt egy kitet alkotnak. Az előnyös aeroszolókat szakember minden további nélkül képes meghatározni.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények akár szilárd, akár cseppfolyós vagy gáz formában gyulladás (beleértve az asztmát, allergiát, reumás arthritist, szklerózis multiplexet, stb.) proliferatív rendellenességek (rákok), a kalciumszabályozással kezelhető betegségek (beleértve a magasvérnyomást, szívarrithmiákat, stb.) és a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) kezelésére alkalmas egy vagy több ismert hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az injektálással adandó készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az (1) általános képletű vegyületet vízzel összekeverjük, ezáltal oldatot képezünk. A homogén oldat vagy szuszpenzió kialakulásának elősegítésére felületaktív szert is adhatunk hozzá. A felületaktív szerek olyan vegyületek, amelyek nem-kovalens

kölcsönhatásba lépnek az (1) általános képletű vegyülettel, ezáltal megkönnyítik a hatóanyag oldódását vagy homogén szuszpendálását a vizes adagolórendszerben.

E) Biológiai aktivitás

Az (1) általános képletű vegyületek vagy az egy vagy több fenti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy kötőanyagot tartalmazó készítmények gyulladásos állapot vagy betegség megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatók egy betegben, amikor a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt gyulladásos állapot vagy betegség megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben adagoljuk.

A gyulladásos állapot vagy betegség járhat légúti gyulladással (például ahol a légúti betegség az asztma, vagy ahol a légúti betegség egy krónikus elzáródásos tüdőbetegség; vagy ahol a légúti betegség az emfizéma); a gyulladásos állapot lehet egy autoimmun állapot vagy betegség; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet a lupus erythematosus betegség; a gyulladásos állapot vagy betegség járhat a csont vagy az ízületek porc kompartmentjeinek akut vagy krónikus gyulladásával; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy arthritis, amely lehet reumás arthritis, köszvényes arthritis vagy fiatalkori reumás arthritis; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy központi idegrendszeri betegség; az állapot vagy betegség társulhat leukocita beszűrődéssel; az állapot vagy betegség társulhat ödémával; az állapot vagy betegség társulhat isémiás reperfüziós sérüléssel; az állapot vagy betegség társulhat a gyulladásos citokin megemelkedett koncentrációival [például ahol a gyulladásos

citokin az interleukin (IL)-4, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-5, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-10, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-13, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-9, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-1, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-2, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-6, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-18, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-3, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-8, vagy ahol a gyulladásos citokin az IL-12, vagy ahol a gyulladásos citokin a TNF- α , vagy ahol a gyulladásos citokin a TGF- β , vagy ahol a gyulladásos citokin a GM-CSF, vagy ahol a gyulladásos citokin az IFN- γ , vagy ahol a gyulladásos citokin az LTB₄, vagy ahol a gyulladásos citokin a ciszteinil leukotrién család egyik tagja, vagy ahol a gyulladásos citokin az expresszált és szekretált normális T-sejtek (RANTES) aktiválása által szabályozott, vagy ahol a gyulladásos citokin az eotaxin-1, -2 vagy -3, vagy ahol a gyulladásos citokin a makrofág gyulladásos protein (MIP)-1 α , vagy ahol a gyulladásos citokin a monocita kemoattraktáns protein-1, -2, -3 vagy -4]; az állapot vagy betegség társulhat a gyulladásos adhézións molekulák megváltozott koncentrációival [például ahol az adhézións molekula a vaszkuláris sejt adhézións molekula (VCAM-1 vagy -2), ahol az adhézións molekula az intercelluláris adhézións molekula (ICAM-1 vagy -2), ahol az adhézións molekula a nagyon késői antigén-4 (VLA-4), ahol az adhézións molekula a leukocita funkcióval kapcsolatos antigén-1 (LFA-1); ahol az adhézións molekula egy szelektin]; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet a szklerózis multiplex; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet a tüdő sarcadosis; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet a szem-

gyulladás vagy allergia; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet az allergiás rhinitis; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy gyulladásos bélbetegség (például Crohn-féle betegség vagy fekélyes colitis); a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy gyulladásos bőrbetegség (például psoriasis vagy dermatitis); a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy implantátum vs gazda betegség; a gyulladásos állapot vagy betegség lehet vaszkuláris (például vasculitis); a gyulladásos állapot vagy betegség lehet egy atheroszklerotikus betegség.

Ezenkívül a találmány eljárást biztosít egy betegség vagy állapot megelőzésére vagy kezelésére egy betegben, ahol a betegség vagy állapot leukocita beszűrődéssel járó kóros állapottal társul, az eljárás abból áll, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt a leukocita beszűrődéssel járó kóros állapottal társuló betegség vagy állapot megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben beadjuk.

Ezenkívül a találmány eljárást biztosít asztma kezelésére vagy megelőzésére valamely betegben oly módon, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt asztma kezelésére vagy megelőzésére hatékony mennyiségben adagoljuk.

Ezenkívül a találmány eljárást biztosít allergia kezelésére vagy megelőzésére valamely betegben oly módon, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt allergia kezelésére vagy megelőzésére hatékony mennyiségben adagoljuk.

A találmány értelmében az (1) általános képletű vegyület, vagy az egy vagy több (1) általános képletű vegyületet és egy

gyógyásztilag elfogadható hordozót, hígítóanyagot vagy kötőanyagot tartalmazó készítmény az alábbi kívánt eredményeket biztosíthatja (noha nem kötelezően) egy alanyban, akinek az (1) általános képletű vegyületet vagy a fenti vegyületet és gyógyásztilag elfogadható hordozót, hígítót vagy kötőanyagot tartalmazó készítményt adagoltuk:

1. leukocita beszűrődés (például neutrofilek, eozinofilek, stb.) gátlása;
2. leukocita aktiválás gátlása;
3. limfocita arány (például TH1 vs TH2 sejtek) megváltoztatása;
4. leukocita kemotaxis gátlása;
5. TNF- α termelődés és/vagy felszabadulás gátlása;
6. kemokin (például eotaxin, stb.) termelődés és/vagy felszabadulás gátlása;
7. adhéziós molekula (például VCAM, VLA-4, stb.) termelődés, felszabadulás és/vagy működés gátlása;
8. ödéma gátlása;
9. interleukin citokin (például IL-1, IL-2, IL-3-, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18) termelődés és/vagy felszabadulás gátlása;
10. gyulladásos mediátor (például leukotriének, triptáz, adenzin, stb.) felszabadulás gátlása;
11. hisztamin felszabadulás gátlása;
12. asztma paramétereinek gátlása; és
13. allergia paramétereinek gátlása.

Az (1) általános képletű vegyületek (azaz a találmány szerinti vegyület), vagy egy vagy több fenti vegyületet és gyógyá-

szatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmazó készítmények proliferatív rendellenesség megelőzésére vagy kezelésére szolgáló eljárásban alkalmazhatók egy betegben, amely eljárás abból áll, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt a proliferatív rendellenesség megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben adagoljuk. Itt proliferatív rendellenesség alatt értjük - a korlátozás szándéka nélkül - az összes leukémiát és kemény tumort, amely sejtciklusának megszakítása hatására hajlamos differenciálódásra vagy apoptózisra.

Az (1) általános képletű vegyületek (azaz a találmány szerinti vegyület), vagy egy vagy több fenti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmazó készítmények kalcium-szabályozáson keresztül kezelhető betegségek megelőzésére vagy kezelésére szolgáló eljárásban is alkalmazhatók egy betegben, amely eljárás abból áll, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt a kalcium-szabályozáson keresztül kezelhető betegségek megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben adagoljuk,. A leírásban a kalcium-szabályozáson keresztül kezelhető betegségek közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a szívarrhythmia, a pitvari fibrilláció, az akut szívkoszorúér szindrómák, a magasvérnyomás, az isémiás reperfüziós sérülés, a gutaütés, az epilepszia, a mielinvesztéses betegségek, például szklerózis multiplex, a fájdalom, az epileptikus státusz, az atheroszklerózis és a cukorbetegség.

Az (1) általános képletű vegyületek (azaz a találmány szerinti vegyület), vagy egy vagy több fenti vegyületet és gyógyá-

szatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmazó készítmények szerzett immunhiány szindróma (AIDS) megelőzésére vagy kezelésére szolgáló eljárásban is alkalmazhatók egy betegben, amely eljárás abból áll, hogy a rászoruló betegnek a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt a kalcium-szabályozáson keresztül kezelhető betegségek megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben adagoljuk. A fentiekben a humán 1. típusú immunhiány vírussal történő fertőzés által szerzett immunhiány szindrómák alatt értjük - a korlátozás szándéka nélkül - az ezzel társuló komplikációkat, például a szerzett immunhiány szindróma-elmebaj komplexet, és a neuronális szerzett immunhiány szindrómákat.

Tehát a találmány szerinti eljárás alkalmazható gyulladás kezelésére, beleértve mind az akut, mind a krónikus gyulladást, valamint bizonyos proliferatív rendellenességek (rákok), a kalcium-szabályozáson keresztül kezelhető betegségek és az AIDS kezelésére. A fentiekben gyulladás alatt értjük - a korlátozás szándéka nélkül - az izületmerevséggel járó spondylitist, az arthritist (ahol ez kifejezés a reumás betegségeknek több, mint 100 fajtáját foglalja magában), az asztmát, a krónikus elzáródásos tüdőbetegséget, allergiát, allergiás rhinitist, Crohn-betegséget, fibromialgia szindrómát, köszvényt, az agy gyulladásait (beleértve az szklerózis multiplexet, az AIDS-es elmebajt, a Lyme enkefalopátiát, a herpes encephalitist, a Creutzfeld-Jakob betegséget és a cerebrális toxoplazmózist), az emfizémát, a gyulladásos bélbetegséget, az irritábilis bél szindrómát, az isémiás reperfúziós sérülést, az atópiás dermatitist, a serdülőkori erithematózusos tüdő sarcoidosist, a Kawa-

saki-betegséget, a csontarthritist, a medence gyulladásos betegségét, a psoriasisos arthritist (psoriasis), a reumás arthritist, a psoriasist, a szövet/szerv transzplantátum, graft vs host betegséget, a sclerodermát, a spondiloarthropátiákat, a szisztémás lupus erythematosust, a tüdő sarcoidosist, a vasculitist, az atheroszklerózist, a kardiomiopátiát, az autoimmun myocarditist és a fekélyes colitist.

A találmány szerinti eljárással az (1) általános képletű vegyület - beleértve annak sóit, és a fenti vegyületet tartalmazó készítményeket is - gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk. A „gyógyászatilag hatékony mennyiség” kifejezés alatt értett aktuális mennyiség az adagolás módjától, a kezelendő melegvérű állat típusától, és az adott melegvérű állat fizikai tulajdonságaitól függ. Ezek a faktorok, és azok kapcsolata a fenti mennyiség meghatározásával gyógyászatban járatos szakember számára jól ismert. A fenti mennyiség és az adagolás módja úgy választható meg, hogy azzal optimális hatékonyságot érjünk el, ez azonban olyan tényezőktől függ, mint a testtömeg, étrend, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerelés és egyéb faktorok, amelyek szakember számára ismertek.

A találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatékony mennyisége elegendő a gyulladás, proliferatív betegségek, kalcium-szabályozással kezelhető betegségek vagy AIDS kezelésére melegvérű állatokban és az emberben is. A gyulladásgátló szerek hatékony mennyiségeinek beadására alkalmas módszerek szakember számára jól ismertek, beleértve az inhalálást, az orális vagy parenterális formákat. Az ilyen dózisformák közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a parenterális olda-

tok, tabletták, kapszulák, nyújtott hatású implantátumok és transzdermális bejuttató rendszerek; vagy az inhalációs adagoló rendszerek, száraz por inhalátorok vagy nyomás alatti többleddózis inhaláló eszközök alkalmazásával.

A beadott mennyiséget és a gyakoriságot úgy választjuk meg, hogy a hatóanyagból káros mellékhatások nélkül biztosítsuk a hatékony mennyiséget. Ez a mennyiség általában körülbelül 0,001 - 100 mg/kg/nap, rendszerint körülbelül 0,01 - 10 mg/kg/nap, ha orálisan vagy intravénásan adagoljuk. A dózis rendszerint 0,0001 - 10 mg/kg/nap, ha intranazálisan vagy inhalálással adagoljuk.

Az (1) általános képletű vegyületeket, beleértve a fenti eljárásokban és készítményekben alkalmazott vegyületeket is, az alábbi példákban ismertetett reakcióvázlatok szerint állíthatjuk elő. Az alábbi példákkal a találmányt szemléltetni kívánjuk, a korlátozás szándéka nélkül.

Hacsak egyébként nem definiáljuk, a gyorskromatográfiás és oszlopkromatográfiás eljárást Merck szilikagél 60-on (230-400 mesh) végezzük. A gyorskromatográfiát a „Purification of Laboratory Chemicals” [3. kiadás, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, szerk. D. D. Perrin és W. L. F. Armarego, 23. oldal (1988)] irodalmi helyen ismertetettek szerint hajthatjuk végre. Oszlopkromatográfiás eljárás alatt olyan eljárást értünk, amelynek során az eluens átfolyási sebességét a töltet anyagon a gravitáció szabja meg. A gyorskromatográfia és a radiális kromatográfia bármely esetben egymással felcserélhetően alkalmazható. A radiális kromatográfiát szilikagélen végezzük Chromatotron Model # 7924T (Harrison Research, Palo Alto, Califor-

nia) berendezésben. Hacsak egyébként nem definiáljuk, a megadott R_f értékeket vékonyréteg-kromatográfiásan kaptuk szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck KGaA, 64271, Darmstadt, Németország) alkalmazásával. Sóoldat alatt telített nátrium-klorid-oldatot értünk.

Hacsak egyébként nem említjük, a kémiai reaktánsokat és reagenseket standard kémiai forrásokból szereztük be, mint például az Aldrich (Milwaukee, WI; www.aldrich.sial.com); EM Industries, Inc. (Hawthorne, NY; www.emscience.com); Fisher Scientific Co. (Hampton, NH; www.fischer1.com); és Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH; www.lancaster.co.uk). A szulfo-NHS-biotint a Pierce-től (Rockford, IL, www.piercenet.com) szereztük be. Az MP-TsOH gyantát, a PS-DIEA gyantát, a PS-triszamin gyantát és a PS-benzaldehid gyantát az Argonaut Technologies (San Carlos, CA, www.argotech.com) gyártotta. A gázokat a Praxair gyártotta (Vancouver, B. C.). A sejtvonalat, hacsak egyébként nem említjük, köz számára hozzáférhető vagy kereskedelmi forrásokból szereztük be, mint például az American Tissue Culture Collection (ATCC, Rockville, MD).

Szintetikus példák

1. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-etilidén-szteroid

A találmány szerinti vegyületek egyik képviselőjét, a (49) vegyületet az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk elő. A (49) vegyülettel rokon szerkezetű bármely egyéb vegyület is előállítható hasonló módszerrel. A (45) kiindulási anyagot az US 6046185 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárással állíthatjuk elő. A (45) keton olefinezését etiltrifenilfoszfónium-bromid és

KO^tBu alkalmazásával hajtjuk végre toluolban. A (46) 3 β -hidroxi-vegyületet ZnN₆·2pi-vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal toluolban kezelve (47) 3 α -azido-vegyületet kapunk. Az azidot dietil-éterben lítium-alumínium-hidriddel redukálva kapjuk a (48) amint. Tetrahidrofurános hidrogén-kloriddal és vízzel végzett kezeléssel az acetonidcsoportot eltávolítjuk, és kialakítjuk a (49) ammónium-klorid sót.

(46) vegyület szintézise

0,24 g (2,0 mmol) KO^tBu, 0,75 g (2,0 mmol) EtPPh₃Br és 2,5 ml toluol oldatát szobahőmérsékleten, argon alatt keverjük. 1 óra elteltével a mélyvörös oldatot jégen lehűtjük, hozzáadunk 184 mg (0,508 mmol) (45) ketont és a kapott oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd a reakciót 10 ml vízzel kioltjuk, az elegyet 60 ml etil-acetáttal (EtOAc) hígítjuk, elválasztjuk, és kétszer 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. Oszlopkromatográfiás tisztítással, az eluálást 1:1 arányú EtOAc/hexánok eleggyel végezve 171 mg (90%) (46) vegyületet kapunk színtelen film formájában.

(47) vegyület szintézise

0,44 ml (2,14 mmol) DIAD-ot adunk argon alatt, cseppenként, 10 perc alatt 400 mg (1,07 mmol) (47) 3 β -hidroxi vegyület, 246 mg (0,80 mmol) ZnN₆·2pi, 560 mg (2,14 mmol) Ph₃P és 10,7 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához. A reakcióelegyet 4 óra elteltével 10% etil-acetát/hexánok elegyben szilikagéllal töltött oszlopra visszük, és 20% etil-acetát/hexánok eleggyel eluáljuk. 422 mg (99%) (47) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(48) vegyület szintézise

42 mg (1,04 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk argon alatt 415 mg (1,04 mmol) (47) azid 5,2 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 2 óra elteltével az oldatot jégen lehűtjük, 25 ml dietil-éterrel hígítjuk, és lassan hozzáadunk 2 ml telített nátrium-szulfát oldatot. 10 perc elteltével fehér csapadék képződik, és az oldatot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon tisztítjuk, amelyet 1% trietil-amin/diklórmétánban töltünk fel, és 5% metanol/diklórmétánnal mosunk. A nyersterméket diklórmétánban visszük fel, és 5% metanol/diklórmétán eleggyel, majd 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. Fehér habot kapunk, amely ¹H-NMR szerint nyomokban trietil-amint tartalmaz. Ezt az anyagot 50 ml hexánokban felvesszük, kétszer 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. 322 mg (83%) (48) vegyületet kapunk fehér hab formájában.

(49) vegyület szintézise

317 mg (0,850 mmol) (48) 3 α -amino-vegyület 255 μ l 4 M dioxános hidrogén-klorid (1,02 mmol), 13,6 ml THF és 3,4 ml víz oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot szárazra koncentrálnuk, háromszor 10 ml acetonnal eldörzsöljük, az acetont minden egyes eldörzsölés után elpárologtatjuk. Koncentrálás után 301 mg (96%) (49) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegy-

ben) 334,16; $C_{21}H_{36}NO_2$.

2. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid

A (49) vegyülethez hasonló alkének egy további példája látható a 2. reakcióvázlaton. A (45) keton olefinezése metiltrifenilfoszfónium-bromid és KO^tBu alkalmazásával THF-ben (50) 17-metilidén-együletet eredményez. Az azidcsoportot $ZnN_6 \cdot 2pi$, Ph_3 és DIAD alkalmazásával toluolban kialakítva kapjuk az (51) 3α -azido-vegyületet. Lítium-alumínium-hidrides redukcióval THF-ben (52) 3α -amino-vegyületet kapunk. 80%-os ecetsavval történő kezeléssel eltávolítjuk az acetamid-védőcsoportot, és kialakítjuk az (53) ammónium-acetát sót. Alternatív megoldásként az (52) vegyületet acetonitrilben hidrogén-kloriddal és vízzel kezeljük, így (54) hidroklorid-sót kapunk.

(50) vegyület szintézise

2,0 g (16,9 mmol) KO^tBu , 6,0 g (16,8 mmol) $MePPh_3Br$ és 27 ml THF oldatát szobahőmérsékleten, argon alatt keverjük. 1 óra elteltével 2,00 g (5,52 mmol) (45) ketont adunk a sárga oldathoz, és a kapott oldatot 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyhez 50 ml sóoldatot adunk, 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, a fázisokat szétválasztjuk, és 25 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A tisztítást oszlopkromatográfiásan végezzük, eluensként 1:1 arányú etil-acetát/hexánok elegyet alkalmazva. 1,90 g (95%) (50) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(51) vegyület szintézise

0,85 ml (4,10 mmol) DIAD-ot adunk argon alatt cseppen-

ként, 15 perc alatt 739 mg (2,05 mmol) (50) 3 β -hidroxi-vegyület, 473 mg (1,54 mmol) ZnN₆·2pi, 1,075 g (4,10 mmol) Ph₃P és 20 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához. A reakcióelegyet 4 óra elteltével szilikagél oszlopra visszük, amelyet 10% etil-acetát/hexánok elegyben töltöttünk fel, és 20% etil-acetát/hexánok eleggyel eluáljuk. 743 mg (94%) (51) vegyületet kapunk fehér hab formájában.

(52) vegyület szintézise

77 mg (1,93 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk argon alatt az (51) 3 α -azid 5 ml THF-fel és 5 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 4 óra elteltével az oldatot jégen lehűtjük, 25 ml dietil-éterrel hígítjuk, és lassan hozzáadunk 5 ml telített nátrium-szulfát-oldatot. 10 perc elteltével fehér csapadék válik ki. Az oldatot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyersterméket szilikagél oszlopon tisztítjuk, amelyet 1% trietil-amin/diklórmétánnal történő töltéssel és 5% metanol/diklórmétánnal történő mosással állítottunk elő. A nyersterméket diklórmétánban visszük fel, és 5% metanol/diklórmétán, majd 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. 636 mg (92%) (52) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyagként.

(53) vegyület szintézise

287 mg (0,799 mmol) (52) 3 α -amin és 10 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet koncentrálnak fehér habot kapunk. 10 ml acetont adunk hozzá, és az anyag oldására az oldatot szonikáljuk, majd bepá-

roljuk. Újabb 10 ml acetont adunk hozzá, szonikáljuk, és bepároljuk. 301 mg (99%) (53) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 320,19; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_2$.

(54) vegyület szintézise

Az (52) amin 1 ml acetonitrillel és 50 μl vízzel készült oldatához 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk. A kapott gumiszerű, szilárd anyagot 2 ml acetonitrillel hígítjuk, és erősen keverjük, amíg szilárd anyag képződik. A szilárd anyagot szűrjük, és szárítjuk. 50 mg (63%) (54) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 320,19; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_2$.

3. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid

(Alternatív szintézis)

Az (52) köztiterméket a 3. reakcióvázlaton bemutatott alternatív eljárással is előállítottuk. A (45) alkoholt $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel PPh_3 -mal és DIAD-dal toluolban azidezve kapjuk az (55) 3α -azido-vegyületet. Az azidot Pd/C katalizátor alkalmazásával hidrogénezzve (56) amint kapunk. Az (56) vegyületet metiltrifenilfoszfónium-bromid és KO^tBu alkalmazásával THF-ben olefinézve kapjuk az (52) 17-metilidén-vegyületet.

(55) vegyület szintézise

2,108 g (5,81 mmol) (45) 3β -hidroxi-vegyület, 1,34 g (4,36 mmol) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, 3,05 g (11,6 mmol) Ph_3P és 58 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához argon alatt 20 perc alatt, cseppenként 2,4 ml (11,6 mmol) DIAD-ot adunk. A reakciót egy éjszakán ke-

resztül hagyjuk lejátszódni, majd a reakcióelegyet szilikagél oszlopra visszük, és 20% etil-acetát/hexánokkal eluáljuk. 1,14 g (50%) (55) vegyületet kapunk fehér hab formájában.

(56) vegyület szintézise

1,10 g (2,84 mmol) (55) azid, 60 mg (0,057 mmol) 10% Pd/C és 28 ml etil-acetát oldatát szobahőmérsékleten, hidrogén alatt egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot celiten szűrjük, és etil-acetáttal eluáljuk. A tisztítást radiálkromatográfiás eljárással az eluálást 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel végezzük. 892 mg (81%) (56) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(52) vegyület szintézise

175 mg (1,48 mmol) KO^tBu, 528 mg (1,48 mmol) MePPh₃Br és 3 ml THF oldatát szobahőmérsékleten, argon alatt keverjük. 1 óra elteltével 100 mg (0,277 mmol) (56) ketont adunk a sárga oldathoz, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 5 ml vizet adunk, 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, elválasztjuk, és 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A tisztítást radiálkromatográfiás eljárással végezzük, a terméket 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. 96 mg (97%) (52) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

4. példa

3-Amino-6,7-dihidroxil-17-fluoretilidén-szteroid

A (49) vegyülettel rokon halogénezett analógokat halogénezett olefinező reagensekkel állíthatjuk elő. A 4. reakcióvázlaton szemléltetjük a (64) 20-fluor-analóg szintézisét. A (45) vegyület

hidroxilcsoportját (terc-butil)-dimetilszilil-kloriddal és imidazollal dimetil-formamidban (DMF) történő kezeléssel védjük. Az (57) keton olefinezését trietil-2-fluor-2-foszfonoacetát anionnal elvégezve az (58) vegyület és annak geometriai izomerje elegyét kapjuk. A vegyületeket szilikagélen, kromatográfiás eljárással szétválaszthatjuk. Az észtert lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben redukálva kapjuk az (59) allil-alkohol-származékot. Kén-trioxid-piridin komplexszel THF-ben végzett kezeléssel, majd lítium-alumínium-hidrid addíciójával (60) dehidroxilezett vegyületet kapunk. Tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítjuk a 3-hidroxil-csoportból a védőcsoportot, így (61) vegyületet kapunk. $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, PPh_3 és DIAD alkalmazásával, toluolban történő azidezéssel (62) 3α -azido-vegyületet kapunk. Lítium-alumínium-hidriddel, THF-ben redukálva kapjuk a (63) 3α -amint. Hidrogén-kloriddal THF-ben és vízben történő kezeléssel eltávolítjuk a 6- és 7-hidroxil-csoportok védőcsoportját, és kialakítjuk a (64) ammónium-klorid-sót.

(57) vegyület szintézise

4,73 g (13,1 mmol) (45) keton, 3,01 g (19,6 mmol) TBSCl, 2,67 g (39,2 mmol) imidazol és 52 ml DMF oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A fehér szuszpenziót 250 ml etil-acetáttal hígítjuk, kétszer 50 ml vízzel és 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 5,97 g (96%) (57) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(58) vegyület szintézise

10,0 ml 1,0 M tetrahidrofurános lítium-bisz(trimetilszilil)-amid oldatot (10,0 mmol) adunk szobahőmérsékleten, argon

(59) vegyület szintézise

(60) vegyület szintézise

149 mg (0,285 mmol) (59) allil-alkohol 2,8 ml THF-fel készült, jégen hűtött oldatához argon alatt 69,5 mg (0,428 mmol) kén-trioxid–piridin komplexet adunk. 6 óra elteltével hozzáadunk 68 mg (1,71 mmol) lítium-alumínium-hidridet, és az ol-

datot szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni egy éjszakán keresztül. Az oldatot jégen lehűtjük, és lassan hozzáadunk 5 ml telített nátrium-szulfát-oldatot. 10 perc elteltével az oldatot 75 ml etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 109 mg (76%) (60) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(61) vegyület szintézise

410 mg (0,810 mmol) (60) vegyület, 0,89 ml 1,0 M tetrahidrofurános Bu_4NF oldat (0,89 mmol) és 5 ml THF oldatát argon alatt visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 1,5 óra elteltével az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 75 ml etil-acetáttal hígítjuk, 20 ml vízzel és kétszer 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. A maradékot szilikagélen átszűrjük, az eluálást etil-acetáttal végezzük, majd koncentráljuk. 318 mg (100%) (61) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(62) vegyület szintézise

312 mg (0,796 mmol) (61) 3 β -alkohol, 183 mg (0,597 mmol) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, 417 mg (1,59 mmol) Ph_3P és 8,0 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához argon alatt, 10 perc alatt, cseppenként 0,33 ml (1,59 mmol) DIAD-ot adunk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet 10% etil-acetát/hexánok elegyben szilikagéllal töltött oszlopra visszük, és 20% etil-acetát/hexánok eleggyel eluáljuk. 322 mg (97%) (62) vegyületet kapunk kristályos, szilárd anyag formájában.

(63) vegyület szintézise

29 mg (0,75 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk argon alatt 314 mg (0,753 mmol) (62) azid 7,5 ml dietil-éterrel ké-

szült, jéggel hűtött oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, miközben egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot jégen lehűtjük, majd lassan hozzáadunk 10 ml telített nátrium-szulfát oldatot. 10 perc elteltével fehér csapadék képződik. Azz oldatot 75 ml etil-acetáttal hígítjuk, 20 ml vízzel és kétszer 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az oszlopot 1% trietil-amin/diklórmétánban töltjük meg, és 5% metanolt/diklórmétánnal mossuk. A nyersterméket diklórmétánban visszük fel, 5% metanol/diklórmétán eleggyel, majd 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. Fehér, szilárd anyagot kapunk. Az ^1H -NMR analízis azt mutatja, hogy az anyag trietil-amint tartalmaz nyomokban, ezért 75 ml diklórmétánban felvesszük, és kétszer 25 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 137 mg (47%) (63) vegyületet kapunk szintelen film formájában.

(64) vegyület szintézise

137 mg (0,35 mmol) (63) 3 α -amino-vegyület, 105 μl (0,42 mmol) 4 M dioxános hidrogén-klorid, 5,6 ml THF és 1,4 ml víz oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot koncentrálnak, a maradékot 3 ml metanolban kétszer felvesszük, és koncentrálnak. 130 mg (96%) (64) vegyületet kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 352,15; $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{FNO}_2$.

5. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-metoxikarboniletilidén-szte- roid

Az (57) vegyülettel rokon vegyületekből olefinezéssel 21-alkoxikarbonil-szubsztituált analógokat kapunk. Az 5. reakcióvázlat mutatja példaszerűen a 21-metoxikarbonil-szubsztituált (69) vegyület szintézisét. Az (57) keton olefinezése trimetil-2-foszfonoacetát anion alkalmazásával a (65) vegyület és annak geometriai izomerje elegyét eredményezi. A vegyületek szilikagélen, kromatográfiás eljárással szétválaszthatók. A 3-hidroxil-csoportból a védőcsoportot tetrabutylammónium-fluoriddal THF-ben eltávolítva kapjuk a (66) vegyületet. $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, PPh_3 és DIAD alkalmazásával, toluolban végzett azidezéssel (67) 3α -azido-vegyületet kapunk. Az azidot szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával hidrogénezve (68) 3α -amint kapunk. 80%-os ecetsavval végzett kezeléssel eltávolítjuk a 6- és 7-hidroxilcsoportok védőcsoportját és kialakítjuk a (69) ammónium-acetát-sót.

(65) vegyület szintézise

2,00 ml 1,0 M (2,00 mmol) tetrahydrofurános lítium-bisz(trimetilszilil)amidot adunk szobahőmérsékleten, argon alatt 390 mg (2,10 mmol) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 22 ml THF-fel készült, szobahőmérsékletű oldatához. 3 óra elteltével hozzáadunk 509 mg (1,07 mmol) (57) ketont 2 ml THF-ben oldva, és a kapott oldatot 3 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyhez 5 ml vizet adunk, 75 ml etil-acetáttal hígítjuk, kétszer 15 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyersterméket oszlopkro-

matográfiásan tisztítjuk, az eluálást 5% EtOAc/hexánok eleggyel végezzük. 307 mg (54%) (65) vegyületet kapunk szintelen film formájában. 119 mg (21%) Z-izomert is izolálunk.

(66) vegyület szintézise

296 mg (0,550 mmol) (65) vegyület, 0,61 ml 1,0 M (0,61 mmol) tetrahidrofurános Bu_4NF és 3 ml THF oldatát argon alatt visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 1 óra elteltével az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 20 ml etil-acetáttal hígítjuk, 10 ml vízzel és kétszer 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 230 mg (100%) (66) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(67) vegyület szintézise

252 μl (1,28 mmol) DIAD-ot adunk cseppenként, argon alatt 230 mg (0,55 mmol) (66) 3 β -alkohol, 147 mg (0,48 mmol) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, 335 mg (1,28 mmol) Ph_3P és 6,4 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához. 2 óra elteltével a reakcióelegyet radiál-kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 15% EtOAc/hexánokkal végezzük. 203 mg (84%) (67) vegyületet kapunk.

(68) vegyület szintézise

203 mg (0,45 mmol) (67) azid, 48 mg (0,045 mmol) 10% Pd/C és 4,5 ml EtOAc oldatát szobahőmérsékleten, hidrogén alatt 3 napon keresztül keverjük. Az oldatot celiten átszűrjük, etil-acetáttal és metanollal eluáljuk. 165 mg (88%) (68) vegyületet kapunk.

(69) vegyület szintézise

165 mg (0,40 mmol) (68) amin és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 10 ml toluollal hígítjuk, majd koncentrálással eltávolítjuk a

maradék ecetsavat. A maradékot 10 ml ciklohexánban eldörzsöljük, majd szűrjük, és szárítjuk. 117 mg (67%) (69) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 378,17; C₂₂H₃₆NO₄.

6. példa

3 α -Amino-6 α ,7 β -dihidroxiandrosztán-17-on ecetsavas sója

Analóg módszereket alkalmazhatunk a C17-en eltérő funkciós csoportot tartalmazó vegyületek előállítására. Például egy 17-ke-ton-szubsztituált vegyületet úgy állítunk elő, hogy az (56) vegyületet 80%-os ecetsavval kezeljük, így módon 3 α -amino-6 α ,7 β -dihidroxiandrosztán-17-on ecetsavas sóját kapjuk [(70) vegyület, lásd a 2. táblázatot].

(70) vegyület szintézise

67 mg (0,16 mmol) (56) ke-ton és 1 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 10 ml toluollal hígítjuk, majd koncentrá-ljuk. 63 mg (100%) (70) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 322,18; C₁₉H₃₂NO₃.

7. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-hidroxi-szteroid

17-hidroxi-szubsztituált analógokat állíthatunk elő az (56) vegyülethez hasonló ke-tonokból a 6. reakcióvázlaton bemutatott módon. Az (56) vegyületben lévő karbonilcsoportot NaBH₄-gyel redukáljuk metanolban, így kizárólag a (71) 17 β -hidroxi-izomert kapjuk. 80%-os ecetsavval végzett kezeléssel eltávolítjuk

az acetonid védőcsoportot, és kialakítjuk a (72) ammónium-acetát-sót.

(71) vegyület szintézise

100 mg (0,28 mmol) (56) keton, 16 mg (0,41 mmol) NaBH_4 és 1,4 ml metanol jéghideg oldatát 2,5 órán keresztül reagáltatjuk. A reakciót 1 ml víz hozzáadásával leállítjuk, és koncentrációval eltávolítjuk a metanol fő tömegét. A maradékot 40 ml diklórmetánnal hígítjuk, és kétszer 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 90 mg (90%) (71) vegyületet kapunk.

(72) vegyület szintézise

90 mg (0,25 mmol) (71) amin és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 10 ml toluollal hígítjuk, és koncentrációval eltávolítjuk a maradék ecetsavat, a fenti műveleteket megismételjük. A maradékot 1 ml metanolban és 5 ml hexánokban oldjuk, koncentrálnak, és szárítjuk. 86 mg (90%) (72) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 324,19; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_3$.

8. példa

3 α -Amino-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid sói

A 6- és 7-hidroxi-csoportot különféle védőcsoportokkal védhetjük. A megfelelő védőcsoportok ismertek [lásd Greene and Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1999)]. A 7. reakcióvázlaton olyan analógokat mutatunk be példaszerűen, amelyeket 6- és 7-hidroxi-csoportjukon védett formában, metil-éterként szintetizáltunk. A szintézis kiindulási anyagát, a (73) vegyületet az US

6046185 számú szabadalmi irat ismerteti. A (73) vegyületből dianiont állítunk elő NaH alkalmazásával dimetilformamidban, majd metil-jodiddal végzett alkilezéssel kapjuk a (74) vegyületet. 80%-os ecetsavval végzett kezeléssel eltávolítjuk mind a ciklusos ketál, mind a (terc-butil)-dimetilszilil-éter védőcsoportokat. A (75) vegyületet metiltrifenilfoszfónium-bromid és KO^tBu alkalmazásával THF-ben olefinezve (76) 17-metilidén-vegyületet kapunk. ZnN₆·2pi, PPh₃ és DIAD alkalmazásával, toluolban végzett azidezéssel kapjuk a (77) 3 α -azido-vegyületet. Lítium-alumínium-hidriddel THF-ben redukálva (78) 3 α -amint kapunk. Hidrogén-kloriddal dietil-éterben, és metanollal végzett kezeléssel (79) ammónium-klorid-sót kapunk. A (79) vegyületet ecetsavval kezelve (80) ammónium-acetát-sót kapunk.

(74) vegyület szintézise

0,50 g (12,4 mmol) nátrium-hidridet adunk 1,49 g (3,10 mmol) (73) diol 15 ml DMF-fel készült, szobahőmérsékletű oldatához nitrogén alatt. 2 óra elteltével az oldatot jégen lehűtjük, és cseppenként, 30 másodperc alatt hozzáadunk 1,93 ml (30,9 mmol) metil-jodidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, miközben egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, 10 ml vízzel és kétszer 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 1,73 g (74) vegyületet kapunk nyerstermékként, halványsárga olaj formájában.

(75) vegyület szintézise

1,73 g (3,10 mmol) (74) nyers vegyület és 15 ml 80%-os ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük.

Az oldatot koncentráljuk, a maradékot 50 ml etil-acetátban felvesszük, kétszer 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 1,18 g (75) vegyületet kapunk nyersterméként, fehér hab formájában.

(76) vegyület szintézise

1,09 g (9,20 mmol) KO^tBu , 3,30 g (9,20 mmol) MePPh_3Br és 15 ml THF oldatát szobahőmérsékleten nitrogén alatt keverjük. 2 óra elteltével a sárga oldathoz 1,17 mg (3,08 mmol) (75) nyers ketont adunk, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten, egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 2 ml vizet adunk, 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítással, az eluálást 80% EtOAc/hexánokkal végezve 890 mg szennyezett (76) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(77) vegyület szintézise

1,05 ml (5,08 mmol) DIAD-ot adunk argon alatt, cseppenként, 10 perc alatt 885 mg (2,54 mmol) (76) 3 β -alkohol, 585 mg (1,90 mmol) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, 1,33 g (5,08 mmol) Ph_3P és 25 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához. 11 óra elteltével a reakcióelegyet oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 15% EtOAc/hexánokkal végezzük. 594 mg (63%) (77) vegyületet kapunk kristályos, szilárd anyag formájában.

(78) vegyület szintézise

0,79 ml 1 M (0,79 mmol) dietil-éteres lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk argon alatt 588 mg (1,57 mmol) (77) azid 15,7 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához. 10 perc el-

teltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, miközben egy éjszakán keresztül keverjük. 1 óra elteltével a reakcióelegyet jégen lehűtjük, és lassan hozzáadunk 10 ml telített nátrium-szulfát oldatot. 10 perc múlva fehér csapadék képződik, ekkor a folyadékot dekantáljuk. A maradékot kétszer 25 ml etil-acetáttal mossuk, és a mosófolyadékokat egyesítjük az előzőleg dekantált éteres oldattal. Az oldatot háromszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. Oszlopkromatográfiás tisztítással, az eluálást 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel végezve 434 mg (79%) (78) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 348,20; C₂₂H₃₈NO₂.

(79) vegyület szintézise

0,26 ml 1,0 M (0,26 mmol) dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk 60 mg (0,17 mmol) (78) amin 2 ml dietil-éterrel készült oldatához. A kapott gélyszerű anyagot 5 ml metanolban oldjuk, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml metanolban oldjuk, 5 ml ciklohexánnal hígítjuk, és koncentrálnak. 66 mg (100%) (79) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 348,20; C₂₂H₃₈NO₂.

(80) vegyület szintézise

61 mg (0,17 mmol) 78. amin és 1 ml ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 30 percen keresztül állni hagyjuk. Az oldatot 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 5 ml hexánokban felvesszük, koncentrálnak, és a maradékot 2 órán keresztül szárítjuk Abderhalden szárítóberendezés alkalmazásával,

acetonos refluxálással. 71 mg (100%) (80) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektro-spray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 348,20; $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_2$.

9. példa

3 β -Amino-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid sói

A (49) vegyülettel rokon vegyületek 3 β -ammónium-só származékait a C3 sztereokémiájának invertálásával állítjuk elő. A C3 sztereokémiájának invertálását 3 szintézislépésben hajtjuk végre a 8. reakcióvázlaton a 28. és 83. vegyület szintézisére bemutatott módon. A (46) 3 β -hidroxil-vegyületet (81) 3 β -mezi-láttá konvertáljuk metánszulfonil-klorid és piridin alkalmazásával. A (81) vegyületet és cézium-acetátot 100 °C-on DMF-ben melegítve kapjuk a (82) 3 α -acetát-vegyületet. Az inverziós reakciósorozatot a (82) vegyületben lévő acetát metanolízisével fejezzük be, nátrium-metoxidot alkalmazva, így (25) 3 α -hidroxil-vegyületet kapunk. A (25) vegyületet $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$ -vel, trifenilfoszfínnal és DIAD-dal toluolban kezelve (26) 3 β -azido-vegyületet kapunk. Az azidot lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben redukálva (27) 3 β -amino-vegyületet kapunk. Hidrogén-kloriddal THF-ben, és vízzel végzett kezeléssel eltávolítjuk az acetonidcsoportot, és kialakítjuk a (28) ammónium-klorid-sót. Hasonlóképpen, a (27) vegyületet 80%-os ecetsavval kezelve eltávolítjuk az acetonidcsoportot és kialakítjuk a (83) ammónium-acetát-sót. A 8. reakcióvázlaton bemutatott eljárás alkalmazásával az (50) vegyületet (89) vegyületté konvertáljuk, és a (61) vegyületet (95) vegyületté konvertáljuk (lásd 1. táblázatot). A (26), (27), (87), (88), (89), (93), (94) és (95) vegyületek a 3 β

sztereokémiával rendelkező találmány szerinti vegyületek példái.

(81) vegyület szintézise

1,2 ml (16 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk 3,0 g (8,0 mmol) 46. 3 β -hidroxi-vegyület 20 ml piridinnel készült, jéghideg oldatához argon alatt. 4 óra elteltével az oldatot jégen lehűtjük, és 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. 15 perc múlva az oldatot 150 ml etil-acetáttal hígítjuk, és háromszor 25 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 3,6 g (100%) (81) vegyületet kapunk törtfehér hab formájában.

(82) vegyület szintézise

3,6 g (8,0 mmol) (81) mezilát, 4,6 g (24 mmol) cézium-acetát és 40 ml DMF oldatát 100 °C-on 24 órán keresztül melegítjük. Az oldatot 100 ml vízzel hígítjuk, kétszer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, kétszer 50 ml sóoldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. Körülbelül 3 g nyers, (82) vegyületet kapunk.

(25) vegyület szintézise

398 mg (17,3 mmol) nátrium és 21,5 ml metanol oldatát hozzáadjuk 1,8 g (4,3 mmol) (82) 3 α -acetát és 10 ml THF elegyéhez. 2 óra múlva 20 ml vizet adunk hozzá, és a kapott oldatot 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, végül sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. 1,58 g (98%) nyers (25) vegyületet kapunk sárga hab formájában.

(26) vegyület szintézise

1,70 ml (8,24 mmol) DIAD-ot adunk cseppenként, 10 perc

alatt 1,54 g (4,12 mmol) (25) 3 α -alkohol, 0,94 g (3,09 mmol) ZnN₆·2pi, 2,16 g (8,24 mmol) Ph₃P és 44 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához argon alatt. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd 10% etil-acetát/hexánok elegyben szilikagéllel töltött oszlopra visszük fel, és 10% etil-acetát/hexánok eleggyel eluáljuk. 0,89 g (61%) (26) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(27) vegyület szintézise

146 mg (3,66 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk 1,46 g (3,66 mmol) (26) azid 18 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához argon alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 1,5 óra múlva az oldatot jégen lehűtjük, 25 ml dietil-éterrel hígítjuk, és lassan hozzáadunk 20 ml telített nátrium-szulfát oldatot. 10 perc múlva fehér csapadék képződik. Az oldatot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 1,31 g (96%) (27) vegyületet kapunk fehér hab formájában.

(28) vegyület szintézise

227 mg (0,609 mmol) (27) 3 β -amino-vegyület, 183 μ l 4 M (0,73 mmol) dioxános hidrogén-klorid, 9,7 ml THF és 2,4 ml víz oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A THF-et és a vizet elpárologtatjuk, a maradékot 5 ml metanolban felvesszük, és koncentrálnak, majd 5 ml acetonnal eldörzsöljük, és koncentrálnak. 224 mg (100%) (28) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 334,10; C₂₁H₃₆NO₂.

(83) vegyület szintézise

412 mg (1,10 mmol) (27) amin és 5 ml 80%-os ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, majd koncentrálnak. A maradékot még kétszer felvesszük 5 ml toluolban, és koncentrálással eltávolítjuk a maradék ecetsavat. A maradékot kétszer 10 ml diklórmétánnal eldörzsöljük, és koncentrálnak. 430 mg (99%) (83) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 334,19; C₂₁H₃₆NO₂.

(84) vegyület szintézise

0,33 ml (4,2 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk 754 mg (2,09 mmol) (50) 3β-hidroxi-vegyület 5,3 ml piridinnel készült, jéghideg oldatához argon alatt. 4 óra elteltével az oldatot jégen lehűtjük, és hozzáadunk 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. 15 perc múlva az oldatot 60 ml etil-acetáttal hígítjuk, és háromszor mossuk sóoldattal, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 860 mg (94%) (84) vegyületet kapunk törtefehér, szilárd anyag formájában.

(85) vegyület szintézise

860 mg (1,96 mmol) (84) mezilát, 1,13 g (5,88 mmol) cézium-acetát és 10 ml DMF oldatát 95 °C-on 32 órán keresztül melegítjük. Az oldatot 50 ml vízzel hígítjuk, kétszer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, kétszer 30 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. Oszlop-kromatográfiás tisztítással, az eluálást 5% és 8% EtOAc/hexánok eleggyel végezve 558 mg (71%) (85) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(86) vegyület szintézise

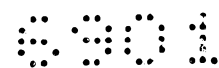
128 mg (5,56 mmol) nátrium és 7 ml metanol oldatát 558 mg (1,38 mmol) (85) 3 α -acetáthoz adjuk. 2 óra múlva 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és a kapott oldatot 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot kétszer 20 ml vízzel és kétszer 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. 491 mg (99%) (86) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(87) vegyület szintézise

0,57 ml (2,74 mmol) DIAD-ot adunk cseppenként, 15 perc alatt 493 mg (1,37 mmol) (86) 3 α -hidroxi-vegyület, 315 mg (1,03 mmol) ZnN₆·2pi, 718 mg (2,74 mmol) Ph₃P és 13,7 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához argon alatt. 3,5 óra múlva a reakcióelegyet 10% etil-acetát/hexánok elegyben szilikagéllal töltött oszlopra visszük, és 10% etil-acetát/hexánok eleggyel eluáljuk. 390 mg (74%) (87) vegyületet kapunk viszkózus olaj formájában.

(88) vegyület szintézise

40 mg (1,01 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk 390 mg (1,01 mmol) (87) azidovegyület 5 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához argon alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 2 óra múlva az oldatot jégen lehűtjük, 25 ml dietil-éterrel hígítjuk, és lassan hozzáadunk 2 ml telített nátrium-szulfát-oldatot. 10 perc múlva fehér csapadék válik ki. Az oldatot 40 ml etil-acetáttal hígítjuk, háromszor 15 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnuk. A nyerterméket 1% trietil-amin/diklórmétánban szilikagéllal töltött és 5% metanol/diklórmétán eleggyel mosott



oszlopon tisztítjuk. A nyersterméket diklórmétánban visszük fel, és 5% metanol/diklórmétán, majd 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. 277 mg (76%) (88) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(89) vegyület szintézise

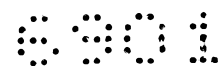
270 mg (0,752 mmol) (88) aminovegyület és 10 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet koncentrálnva fehér habot kapunk. Hozzáadunk 10 ml acetont, és szonikálással feloldjuk az anyagot, majd bepároljuk. További 10 ml acetont adunk hozzá, szonikáljuk, és bepároljuk. 285 mg (100%) (89) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 320,26; C₂₀H₃₄NO₂.

(90) vegyület szintézise

0,20 ml (2,56 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk 501 mg (1,28 mmol) (61) 3β-hidroxil-vegyület 3,2 ml piridinnel készült, jéghideg oldatához argon alatt. 4 óra múlva az oldatot jégen lehűtjük, és 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. 15 perc múlva az oldatot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, és háromszor mossuk sóoldattal, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. 590 mg (98%) (90) vegyületet kapunk fehér hab formájában.

(91) vegyület szintézise

590 mg (1,25 mmol) (90) mezilát, 722 mg (3,76 mmol) cézium-acetát és 6,2 ml DMF oldatát 100 °C-on 24 órán keresztül melegítjük. Az oldatot 50 ml vízzel hígítjuk, kétszer 50 ml di-etil-éterrel extraháljuk, kétszer 30 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnuk. Osz-



lopchromatográfiás tisztítással, az eluálást 8% EtOAc/hexánok eleggyel végezve 297 mg (57%) (91) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(92) vegyület szintézise

63 mg (2,7 mmol) nátrium 3,4 ml metanollal készült oldatát 297 mg (0,684 mmol) (91) 3 α -acetáthoz adjuk 1 ml THF-ben. Az oldatot egy éjszakán keresztül keverjük, 5 ml vizet és 80 ml etil-acetátot adunk hozzá, kétszer vízzel, és kétszer sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. 251 mg (94%) (92) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(93) vegyület szintézise

0,26 ml (1,24 mmol) DIAD-ot adunk 10 perc alatt, cseppenként 243 mg (0,620 mmol) (92) 3 α -alkohol, 143 mg (0,465 mmol) ZnN₆·2py, 325 mg (1,24 mmol) Ph₃P és 6,2 ml toluol szobahőmérsékletű oldatához argon alatt. 4 óra elteltével a reakcióelegyet 10% EtOAc/hexánok elegyben szilikagéllal töltött oszlopra visszük, és 20% EtOAc/hexánok eleggyel eluáljuk. 209 mg szennyezett (93) vegyületet kapunk sárga olaj formájában.

(94) vegyület szintézise

20 mg (0,50 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk 209 mg (0,50 mmol) szennyezett (93) azid 5 ml dietil-éterrel készült, jéghideg oldatához argon alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. 4 óra múlva az oldatot jégen lehűtjük, 25 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd lassan hozzáadunk 2 ml telített nátrium-szulfát oldatot. 10 perc elteltével fehér csapadék képződik. Az oldatot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, há-

romszor 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyersterméket 1% trietil-amin/diklórmétánban szilikagéllel töltött és 5% metanol/diklórmétán eleggyel mosott oszlopon kromatografálva tisztítjuk. A nyersterméket diklórmétánban visszük fel, és 5% metanol/diklórmétán, majd 95 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáljuk. 97 mg szennyezett (94) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

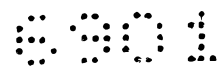
(95) vegyület szintézise

97 mg (0,25 mmol) szennyezett (94) 3 β -amino-vegyület, 74 μ l 4 M (0,30 mmol) dioxános hidrogén-klorid, 4 ml THF és 1 ml víz oldatát szobahőmérsékleten keverjük. 4 óra múlva az oldatot koncentrálnak, a maradékot 5 ml metanolban felvesszük, és koncentrálnak. A maradékot kétszer 5 ml acetonnal eldörzsöljük, és koncentrálnak. A maradékot kétszer 5 ml acetonnal eldörzsöljük, és koncentrálnak. A fehér, szilárd anyagot körülbelül 0,5 ml vízben oldjuk, és lassan 5 ml acetont adunk hozzá, amíg a kristályok meg nem jelennek. A kristályokat szűrjük, acetonnal mossuk, és szárítjuk. 66 mg (95) vegyületet kapunk szintelen, finom tűs kristályok formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 352,09; C₂₁H₃₅FNO₂.

10. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17-alkil-szteroid

A 17(20)-alkenil funkciós csoportot tartalmazó vegyületekben a kettős kötést hidrogénnel hidrogénezhetjük katalizátor, például 10% Pd/C jelenlétében. Például a (96) vegyületet a (28) vegyületből állítjuk elő a 9. reakcióvázlaton bemutatott eljárással. Hasonló módon a (97) vegyületet a (49) vegyületből állítjuk



elő ugyanazzal az eljárással, mint amelyet a 9. reakcióvázlaton bemutattunk (lásd 2. táblázatot).

(96) vegyület szintézise

52 mg (0,14 mmol) (28) olefinvegyület, 15 mg (0,014 mmol) 10% Pd/C katalizátor és 3 ml metanol oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük hidrogén alatt. Az oldatot celiten átszűrjük, 50 ml metanollal eluláljuk, és koncentrálnak. 50 mg (96%) (96) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 336,24; C₂₁H₃₈NO₂.

(97) vegyület szintézise

844 mg (2,28 mmol) (49) olefinvegyület, 243 mg (0,228 mmol) 10% Pd/C katalizátor és 11 ml metanol oldatát szobahőmérsékleten, hidrogén alatt egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot celiten átszűrjük, 50 ml metanollal eluáljuk, és koncentrálnak. A maradékot 10 ml acetonnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 801 mg (94%) (97) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 336,21; C₂₁H₃₈NO₂.

11. példa

3-(Szekunder amino)-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid

Az 52. vegyülethez hasonló bármely aminvegyület aldehiddel vagy ketonnal kapcsolható, hogy szekunder vagy terciér aminokat nyerjünk. Az (52) vegyületet 4-izopropilbenzaldehyddel és titán-izopropoxiddal THF-ben reagáltatva, majd nátriumbórhidriddel redukálva (99) vegyületet kapunk. A 101-107. pél-



da szerinti vegyületeket szintén a 10. reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő (lásd 6. táblázat).

(99) vegyület szintézise

120 μ l (0,42 mmol) titán(IV)-izopropoxidot adunk 100 mg (0,28 mmol) (52) amin, 46 μ l (0,31 mmol) 4-izopropilbenzaldehyd és 1,4 ml THF szobahőmérsékletű oldatához nitrogén alatt. 12 óra múlva hozzáadunk 29 mg (0,78 mmol) nátrium-bórhydridet 1 ml etanolban oldva, és a reakciót 8 órán keresztül hagyjuk lejátszódni. A reakcióelegyhez 3 ml sóoldatot adunk, 30 ml etil-acetáttal hígítjuk, elválasztjuk, 10 ml sóoldattal mosuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentráljuk. Radiálkromatográfiás tisztítással 50 mg (36%) (99) vegyületet kapunk.

(100) vegyület szintézise

50 mg (0,10 mmol) (99) amin és 1 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 3 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet kétszer 5 ml toluolban felvesszük és koncentráljuk, majd egyszer acetonban és egyszer hexánokban felvesszük és koncentráljuk 25 mg (51%) (100) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 452,27; $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_2$.

(101) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 32 μ l (0,32 mmol) 2-fluorbenzaldehyddel reagáltatva 43 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentráljuk. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexá-

nokkal hígítjuk, és koncentráljuk. 49 mg (37%) (101) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 428,22; $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FNO}_2$.

(102) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 41 μl (0,31 mmol) 3-(trifluormetil)benzaldehyddel reagáltatva 61 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentráljuk. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexánokkal hígítjuk, és koncentráljuk. 64 mg (45%) (102) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 478,18; $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_2$.

(103) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 42 mg (0,31 mmol) o-ánizsaldehyddel reagáltatva 30 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentráljuk. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexánokkal hígítjuk, és koncentráljuk. 18 mg (14%) (103) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 440,23; $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_3$.

(104) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmaz-

zuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 44 μ l (0,31 mmol) 4-(trifluormetoxi)benzaldehyddel reagáltatva 86 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1,5 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexánokkal hígítjuk, és koncentrálnak. 84 mg (57%) (104) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 494,15; $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_3$.

(105) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 60 mg (0,32 mmol) 3-fenoxibenzaldehyddel reagáltatva 73 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexánokkal hígítjuk, és koncentrálnak. 87 mg (58%) (105) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 502,20; $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{NO}_3$.

(106) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazuk. 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 46 mg (0,31 mmol) 3-nitrobenzaldehyddel reagáltatva 18 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml acetonban oldjuk, 5 ml hexánokkal hígítjuk, és koncentrálnak. 18 mg (14%) (106) vegyületet

kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 455,20; $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$.

(107) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárást alkalmazzuk. 200 mg (0,55 mmol) (52) amint 82 μl (0,61 mmol) 3-piridilkarbaldehiddel reagáltatva 100 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztitermék, 65 μl (0,26 mmol) 4 M dioxános HCl, 110 μl víz és 2,2 ml acetonitril szuszpenzióját szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szilárd anyagot szárítjuk. 77 mg (30%) (107) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 411,21; $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$.

12. példa

3-Cikloamino-6,7-dihidroxi-17-etilidén-szteroid

A (108) vegyülettel rokon bármely keton kapcsolható egy aminnal a 11. reakcióvázlaton bemutatott eljárás alkalmazásával. A szintézis kiindulási anyagát képező (108) vegyület az US 6046185 számú szabadalmi iratból ismert. A (108) vegyületet piperidinnel és nátrium-cianobórhidriddel metanolban reagáltatva (109) vegyületet kapunk C3 izomerek elegyeként. 80%-os ecetsavval végzett kezeléssel eltávolítjuk az acetamid védőcsoportot és kialakítjuk a (110) ammónium-acetát-sót. A (111) vegyületet is a 11. reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő, azal az eltéréssel, hogy ecetsav helyett sósavat alkalmazunk (lásd 5. táblázatot). A 3-as helyzetben egy 3-cikloamino-csoport kapcsolódik, a 3-as helyzetben lévő szénatom közvetlenül kapcsos-

lódik egy nitrogénhez, és ez a nitrogén egy heterociklusos gyűrű részét képezi.

(109) vegyület szintézise

200 mg (0,54 mmol) (108) keton, 266 μ l (2,68 mmol) piperidin, 100 mg 3 Å molekulaszita, 24 mg (0,38 mmol) NaBH₃CN és 5,4 ml metanol oldatát szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 20 ml vízzel hígítjuk, és kétszer 20 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. A nyerstermék radiálkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 20% metanol/diklórmétán eleggyel végezzük. 112 mg (47%) (109) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(110) vegyület szintézise

102 mg (0,23 mmol) (109) amin és 5 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. Az oldatot koncentrálnak, a maradékot 2 ml metanolban felvesszük, 15 ml toluollal hígítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 5 ml acetonnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 44 mg (42%) (110) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 402,31; C₂₆H₄₄NO₂.

(111) vegyület szintézise

A (109) vegyület előállítására ismerttetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,54 mmol) (108) ketont 234 μ l (2,68 mmol) morfolinnal reagáltatva 56 mg amin köztitermékot kapunk. Az amin köztitermékot 5 ml 80%-os ecetsavval kezeljük 40 °C-on 1 órán keresztül. Az oldatot koncentrálnak, a maradékot 5 ml

metanolban oldjuk, és koncentráljuk. ^1H - és ^{13}C -NMR analízis szerint az acetamid védőcsoport lehasadt, azonban csak kevés, vagy egyáltalán semmennyi só nem képződött. Az anyagot 32 μl 4 M (0,13 mmol) dioxános HCl-lel és 2 ml acetonnal kezelve fehér csapadékot kapunk a szuszpenziót 2 ml acetonnal hígítjuk, szűrjük és szárítjuk. 48 mg (20%) (111) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 404,20; $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_3$.

13. példa

Szteroid 3-oxo-csoportjának 3-szekunder amino-csoport-tá alakítása

A (108) vegyülettel rokon bármely keton kapcsolható egy aminnal a 12. reakcióvázlaton bemutatott eljárás alkalmazásával. A (108) vegyület és titán-izopropoxid THF-fel készült oldatához metil-amint adunk, majd nátrium-bórhidriddel redukálást végzünk. Az oldatot szűrjük, és MP-TsOH gyantán átszűrjük. (112) vegyületet kapunk C3 izomerek elegyeként. Acetonitriles hidrogén-kloriddal és vízzel végzett kezeléssel (113) ammónium-klorid-sót kapunk. A 114-129. példa szerinti vegyületeket is a 12. reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy azokban a példákban, amelyekben ammónium-acetát-sókat állítunk elő, hidrogén-klorid helyett ecetsavat alkalmazunk (lásd 5. táblázatot).

(112) vegyület szintézise

270 μl (0,92 mmol) titán(IV)-izopropoxidot adunk 250 mg (0,67 mmol) (108) keton, 41 mg (0,61 mmol) metil-amin-hidroklorid és 1,5 ml THF szobahőmérsékletű oldatához nitrogén

alatt. 12 óra elteltével hozzáadunk 65 mg (1,7 mmol) NaBH_4 -et 2,3 ml etanolban oldva, és a reakciót további 10 órán keresztül hagyjuk lejátszódni. A reakcióelegyhez 0,5 ml vizet adunk, majd szűrőssel eltávolítjuk a fehér csapadékot. Az oldatot 600 mg MP-TsOH gyantával töltött oszlopra visszük, és 3 ml metanollal, majd 4 ml 2 M metanos ammóniaoldattal eluáljuk. Az NH_3/MeOH frakciót koncentrálna 76 mg (32%) (112) vegyületet kapunk.

(113) vegyület szintézise

76 mg (0,21 mmol) (112) vegyület, 75 μl 4 M (0,30 mmol) dioxános hidrogén-klorid, 50 μl víz és 1 ml acetonitril szuszpenzióját szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szilárd anyagot szárítjuk. 38 mg (13%) (113) vegyületet kapunk szürke, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 348,19; $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_2$.

(114) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárással 200 mg (0,53 mmol) (108) ketont 47 mg (0,49 mmol) propilamin-hidrokloriddal reagáltatva, 72 mg amin köztterméket kapunk. Az amin köztterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 34 mg (17%) (114) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 376,22; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$.

(115) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárással 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 70 μl (0,61 mmol) amil-aminnal reagáltatva, 82 mg amin köztterméket kapunk. Az amin köztiter-

méket 75 µl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 75 mg (28%) (115) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 404,28; C₂₆H₄₆NO₂.

(116) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 60 µl (0,61 mmol) ciklopentil-aminnal reagáltatva 99 mg amin köztterméket kapunk. Az amin köztterméket 200 µl ecetsavval 1 órán keresztül keverjük, és kétszer 1 ml toluolban felvesszük és koncentrálnak. A maradékot 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 98 mg (35%) (116) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 402,27; C₂₆H₄₄NO₂.

(117) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 70 µl (0,61 mmol) ciklohexil-aminnal reagáltatva 120 mg amin köztterméket kapunk. Az amin köztterméket 0,5 ml ecetsavval 1 órán keresztül keverjük, és kétszer 1 ml toluolban felvesszük és koncentrálnak. A maradékot 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 101 mg (32%) (117) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 416,25; C₂₇H₄₆NO₂.

(118) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 51 µl (0,61 mmol) pirrolidinnel reagáltatva 70 mg amin köztterméket kapunk. Az

amin köztiterméket 50 µl ecetsavval 1 órán keresztül keverjük, és 1 ml ciklohexánt hozzáadva szilárd anyagot kapunk, amelyet szűrünk és szárítunk. 65 mg (22%) (118) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 388,28; C₂₅H₄₂NO₂.

(119) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,53 mmol) (108) ketont 60 µl (0,49 mmol) N-propiletiléndiaminnal reagáltatva 99 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 µl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 47 mg (20%) (119) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 419,32; C₂₆H₄₇N₂O₂.

(120) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 65 µl (0,61 mmol) N,N-dimetiletaléndiaminnal reagáltatva 93 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 µl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 77 mg (29%) (120) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 405,28; C₂₅H₄₅N₂O₂.

(121) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 52 mg (0,61 mmol) piperazinnal reagáltatva 33 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 200 µl ecetsavval 1 órán keresztül keverjük, és kétszer 1 ml toluolban felvesszük és koncentrálnak. A mara-

déket 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 39 mg (14%) (121) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 403,23; $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2$.

(122) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 33 μl (0,61 mmol) etanolaminnal reagáltatva 136 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 124 mg (50%) (122) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 378,19; $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_3$.

(123) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 63 mg (0,61 mmol) 5-amino-1-pentanollal reagáltatva 129 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 65 mg (24%) (123) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 420,25; $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_3$.

(124) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 62 μl (0,61 mmol) 2-(2-aminoetilamino)etanollal reagáltatva 90 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 79 mg (28%) (124) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray

+ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 421,24; $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3$.

(125) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,53 mmol) (108) ketont 52 μl (0,49 mmol) m-toluidinnel reagáltatva 95 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 43 mg (19%) (125) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 424,23; $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_3$.

(126) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 67 mg (0,61 mmol) 4-aminofenollal reagáltatva 138 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 41 mg (14%) (126) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 426,18; $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3$.

(127) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 105 mg (0,61 mmol) szulfanilamiddal reagáltatunk, radiálkromatográfiás tisztítás után 24 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 75 μl hidrogén-klorid-oldattal kezelve 23 mg (7%) (127) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 489,17; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

(128) vegyület szintézise

A (112) vegyület szintézisére ismertetett eljárás alkalma-

zásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 62 μ l (0,61 mmol) 3-aminometilpiridinnel reagáltatva 108 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval 40 °C-on 1 órán keresztül reagáltatjuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és kétszer 1 ml toluolban felvesszük, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 117 mg (41%) (128) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 425,24; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$.

(129) vegyület szintézise

A (112) vegyület előállítására ismerttetett eljárás alkalmazásával 250 mg (0,67 mmol) (108) ketont 68 mg (0,61 mmol) hisztaminnal reagáltatva 120 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztiterméket 1 ml 80%-os ecetsavval 40 °C-on 1 órán keresztül reagáltatjuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és 1 ml toluolban felvesszük, és koncentrálnak. A maradékot kétszer 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 128 mg (38%) (129) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH_4OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 428,23; $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$.

14. példa

Szteroidok 3-amino-csoportjának 3-acilamino-csoporttá alakítása

Az (52) vegyülettel rokon bármely aminból előállíthatók az amid és szulfonamid analógok. A 13. reakcióvázlaton látható a (131) amid szintézise. Az (52) amint diklórmétánban, acetylklorid és gyantához kötött dietil-amin alkalmazásával acetilezve (130) amidot kapunk. 80%-os ecetsavval végzett kezeléssel az

acetonidcsoportot eltávolítva kapjuk a (131) dihidroxi-amidot.

(130) vegyület szintézise

100 mg (0,28 mmol) (52) amin, 50 μ l (0,70 mmol) acetil-klorid, 440 mg PS-DIEA gyanta és 2,4 ml diklórmétán oldatát szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A gyantát leszűrjük, és a szűrletet 260 mg PS-Triszamin gyantával 2 órán keresztül inkubáljuk. A gyantát leszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. Radiálkromatográfiás tisztítással 69 mg (62%) (130) vegyületet kapunk.

(131) vegyület szintézise

69 mg (0,17 mmol) (130) amid 1 ml 80%-os ecetsavval készült oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban kétszer, 5 ml metanolban egyszer, és 1 ml acetonban és 5 ml hexánokban egyszer felvesszük, és koncentrálnak. 62 mg (62%) (131) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 384,16; C₂₂H₃₅NNaO₃, 362,20; C₂₂H₃₆NO₃, 344,18; C₂₂H₃₄NO₂.

(132) vegyület szintézise

A (130) vegyület szintézisére ismertetett eljárás alkalmazásával 88 mg (0,24 mmol) (52) amint 65 μ l (0,56 mmol) benzoil-kloriddal reagáltatva 64 mg amid köztiterméket kapunk. Az amid köztitermék és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban egyszer, 5 ml metanolban egyszer, és 1 ml acetonban és 5 ml hexánokban egyszer felvesszük és koncentrálnak. 55 mg (55%) (132) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában (lásd 3. táblázat). LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM

NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 446,18; C₂₇H₃₇NNaO₃, 424,29; C₂₇H₃₈NO₃, 406,19; C₂₇H₃₆NO₂.

(133) vegyület szintézise

A (130) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 63 µl (0,56 mmol) izopropilszulfonil-kloriddal reagáltatva 38 mg szulfonamid köztiterméket kapunk. A szulfonamid köztitermék és 1,5 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban egyszer, 5 ml metanol egyszer, és 1 ml acetonban és 5 ml hexánokban egyszer felvesszük és koncentráljuk. 35 mg (29%) (133) vegyületet kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában (lásd 3. táblázatot). LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 426,14; C₂₃H₄₀NO₄S.

(134) vegyület szintézise

A (130) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 90 µl (0,70 mmol) benzolszulfonil-kloriddal reagáltatva 105 mg szulfonamid köztiterméket kapunk. A szulfonamid köztitermék és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 40 °C-on 5 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban egyszer, 5 ml metanol egyszer, és 1 ml acetonban és 5 ml hexánokban egyszer felvesszük és koncentráljuk. 83 mg (65%) (134) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában (lásd 3. táblázatot). LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 482,11; C₂₆H₃₇NNaO₄S, 477,17; C₂₆H₄₁N₂O₄S, 460,15; C₂₆H₃₈NO₄S.

15. példa

3-Acilaminobiotin-6,7-hidroxi-17-etilidén-szteroid

A 14. reakcióvázlaton látható a (135) amid szintézise. A (83) amint trietil-aminnal és a biotin N-hidroxiszukcinimid-észtere vízdoldható származékával metanolban és vízben reagáltatva kapjuk a (135) biotinilezett amid analógot.

(135) vegyület szintézise

97 mg (0,25 mmol) (83) vegyület, 104 µl (0,75 mmol) trietil-amin, 120 mg (0,27 mmol) szulfo-NHS-biotin, 2,5 ml metanol és 2,5 ml víz oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, és fordított fázisú oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 5% víz/metanol eleggyel végezzük. 89 mg (64%) (135) vegyületet kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 560,30; C₃₁H₅₀N₃O₄S.

16. példa

3-Karbamido-6,7-dihidroxi-17-metilidén-szteroid

Az (52) vegyülethez hasonló bármelyik amin reagáltatható izocianátokkal vagy izotiocianátokkal, amelynek eredményeként karbamid vagy tiokarbamid funkciós csoportot tartalmazó vegyületet kapunk. A (136), (137) és (138) vegyületek a karbamidokra példák, amelyeket a 15. reakcióvázlat szerinti eljárással állítunk elő (lásd 3. táblázatot).

(136) vegyület szintézise

100 mg (0,28 mmol) (52) amin, 76 µl (0,70 mmol) fenil-izocianát és 2,4 ml diklórmétán oldatát szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az oldatot 260 mg PS-Triszamin gyan-

tával 2 órán keresztül inkubáljuk. A gyantát leszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. Radiálkromatográfiás tisztítás után 95 mg (71%) 136. vegyületet kapunk.

(137) vegyület szintézise

95 mg (0,20 mmol) (136) karbamid és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 80 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban, 5 ml metanolban és 5 ml hexánokban felvesszük és koncentrálnak. Radiálkromatográfiás tisztítással, az eluálást 95:5:2 arányú diklórmétán/metanol/trietil-amin eleggyel végezve 40 mg (33%) (137) vegyületet kapunk. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 461,18; C₂₇H₃₈N₂NaO₃, 439,22; C₂₇H₃₉N₂O₃, 421,25; C₂₇H₃₇N₂O₂.

(138) vegyület szintézise

A (137) vegyület előállítására ismerttetett eljárás alkalmazásával 100 mg (0,28 mmol) (52) amint 52 µl (0,56 mmol) propil-iocianáttal reagáltatva 72 mg karbamid köztiterméket kapunk. A karbamid köztitermék és 2 ml 80%-os ecetsav oldatát 80 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml toluolban kétszer, 5 ml metanolban egyszer és 5 ml hexánokban egyszer felvesszük és koncentrálnak. 51 mg (45%) (138) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 427,21; C₂₄H₄₀N₂NaO₃, 405,25; C₂₄H₄₁N₂O₃.

17. példa

3-Amino-6,7-dihidroxi-17,17-dimetil-telítetlen szteroid

A (88) vagy (89) vegyülethez hasonló bármely vegyület átrendeződésen mehet át a 16. reakcióvázlaton bemutatott eljárás

(139) vegyület szintézise

(139) vegyület szintézise

(140) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,55 mmol) (88) amint 90 μ l (0,61 mmol) m-tolu-

aldehiddel reagáltatunk. Radiálkromatográfiás tisztítással, az eluálást 5% metanol/etil-acetát eleggyel végezve 127 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztitermék, 4 csepp koncentrált sósavoldat, 1 ml metanol és 1 ml víz oldatát 50 °C-on 20 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml metanolban háromszor és 5 ml acetonban egyszer felvesszük és koncentráljuk. 74 mg (30%) (140) vegyületet kapunk törtfehér hab formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 424,24; C₂₈H₄₂NO₂.

(141) vegyület szintézise

A (99) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,55 mmol) 88. amint 67 µl (0,61 mmol) 3,4-difluorbenzaldehiddel reagáltatunk. Radiálkromatográfiás tisztítással, az eluálást 30% etil-acetát/hexánok eleggyel végezve 88 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztitermék, 4 csepp koncentrált sósavoldat, 1 ml metanol és 1 ml víz oldatát 50 °C-on 20 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml metanolban háromszor, és 5 ml acetonban egyszer felvesszük, és koncentráljuk. 73 mg (28%) (141) vegyületet kapunk törtfehér hab formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 446,42; C₂₇H₃₈F₂NO₂.

(142) vegyület szintézise

A (59) vegyület előállítására ismertetett eljárás alkalmazásával 200 mg (0,55 mmol) (49) amint 70 µl (0,61 mmol) 3,4-dimetoxibenzaldehyddel reagáltatunk. Radiálkromatográfiás tisztítással, az eluálást 40% etil-acetát/hexánok eleggyel végezve 67 mg amin köztiterméket kapunk. Az amin köztitermék, 4

csepp koncentrált sósavoldat, 1 ml metanol és 1 ml víz oldatát 50 °C-on 20 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 5 ml metanolban háromszor és 5 ml acetonban egyszer felvesszük, és koncentráljuk. 43 mg (16%) (142) vegyületet kapunk sárga, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 470,27; C₂₉H₄₄NO₄.

(143) vegyület szintézise

200 mg (0,540 mmol) (28) vegyület, 4 csepp koncentrált sósavoldat és 3 ml víz oldatát 50 °C-on 72 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet koncentráljuk, és a maradékot 5 ml metanolban kétszer felvesszük és koncentráljuk. A maradékot 3 ml metanolban felvesszük, 20 ml acetonnal hígítjuk, és koncentráljuk. A maradékot 10 ml acetonnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 179 mg (90%) (143) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 334,20; C₂₁H₃₆NO₂.

(144) vegyület szintézise

270 µl (0,92 mmol) titán(IV)-izopropoxidot adunk 250 mg (0,67 mmol) (108) keton, 56 µl (0,61 mmol) anilin és 1,5 ml THF szobahőmérsékletű oldatához argon alatt. 12 óra elteltével 65 mg (1,7 mmol) NaBH₄ 2,3 ml etanollal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez, és a reakciót további 8 órán keresztül hagyjuk lejátszódni. A reakcióelegyhez 0,5 ml vizet adunk, és a fehér csapadékot szűrőssel eltávolítjuk. Az oldatot 600 mg MP-TsOH gyantával töltött oszlopra vesszük, és 9 ml metanollal, majd 9 ml 2 M metanos ammóniaoldattal eluáljuk. Az

(145) vegyület szintézise

(146) vegyület szintézise

216 μ l (0,73 mmol) titán(IV)-izopropoxidot adunk 200 mg (0,54 mmol) (108) keton, 53 μ l (0,49 mmol) benzil-amin és 1,2 ml THF szobahőmérsékletű oldatához argon alatt. 12 óra múlva hozzáadjuk 52 mg (1,4 mmol) NaBH_4 1,7 ml etanollal készült oldatát, és a reakciót további 6 órán keresztül hagyjuk lejátszódni. A reakcióelegyhez 1 ml vizet adunk, és a fehér csapadé-

kot szűréssel eltávolítjuk. Az oldatot 70 ml diklórmetánnal hígítjuk, 10 ml vízzel és 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és koncentrálnak. Radiálkromatográfiás tisztítással, az eluálást egymás után 20% etil-acetát/hexánok, etil-acetát és 95:5:2 arányú diklórmetán/metanol/trietil-amin eleggyel végezve 127 mg 3 α -amin köztiterméket és 26 mg 3 β -amin köztiterméket kapunk. 127 mg 3 α -amin köztitermék, 1 ml 9:1 arányú THF/víz elegy és 0,1 ml tömény sósav oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, a maradékot 5 ml metanolban felvesszük, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 118 mg (95%) (146) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 424,20; C₂₈H₄₂NO₄.

(147) vegyület szintézise

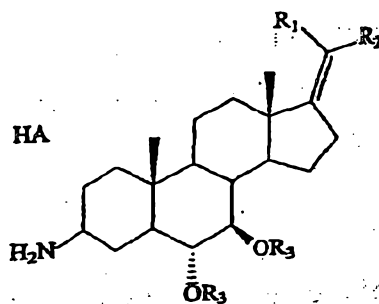
26 mg 3 β -amin köztitermék - amelynek előállítását a (146) vegyület előállításával kapcsolatban ismertettük -, 1 ml 9:1 térfogatarányú THF/víz elegy és 0,1 ml tömény sósav oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, a maradékot 5 ml metanolban felvesszük, és koncentrálnak. A maradékot 1 ml ciklohexánnal eldörzsöljük, szűrjük, és szárítjuk. 26 mg (100%) (147) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 424,21; C₂₈H₄₂NO₂.

(148) vegyület szintézise

63 mg (0,18 mmol) (78) vegyület, 4 csepp tömény sósav, 1

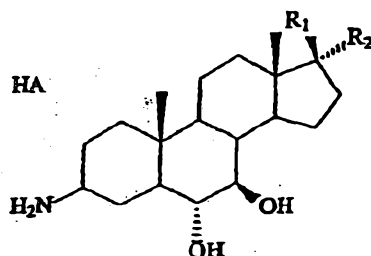
ml metanol és 1 ml víz oldatát 50 °C-on 48 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet koncentráljuk, és a maradékot 5 ml metanolban kétszer felvesszük és koncentráljuk. A maradékot 2 ml hexánokban felvesszük, koncentráljuk, és 2 órán keresztül szárítjuk Abderhalden szárítókészülék alkalmazásával, acetonnal refluxálva. 69 mg (100%) (148) vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. LC/MS (direkt infúzió, elektropray +ve, 10 mM NH₄OAc 4:1 arányú víz/MeCN elegyben) 348,20; C₂₂H₃₈NO₂.

1. táblázat



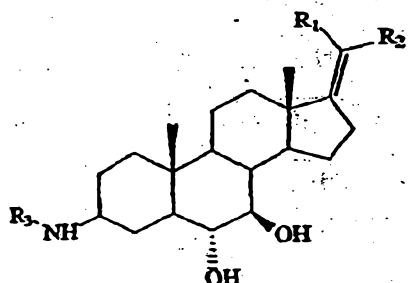
Vegyület	3 α - vagy 3 β -NH ₂	R ₁	R ₂	R ₃	HA	Hex IC ₅₀ (μ M)	Kalcium (% gátlás 20 μ M-nál)
49	α	CH ₃	H	H	HCl	11,0	26,8
53	α	H	H	H	AcOH	17,6	-0,8
54	α	H	H	H	HCl	16,1	19,8
64	α	CH ₃	F	H	HCl	14,4	6,7
69	α	H	CO ₂ CH ₃	H	AcOH	21,2	11,2
28	β	CH ₃	H	H	HCl	6,8	29,0
83	β	CH ₃	H	H	AcOH	7,7	30,3
89	β	H	H	H	AcOH	11,5	15,0
95	β	CH ₃	F	H	HCl	13,5	11,2
78	α	H	H	CH ₃	none	20,1	5,3
79	α	H	H	CH ₃	HCl	18,4	9,1
80	α	H	H	CH ₃	AcOH	10,7	7,4

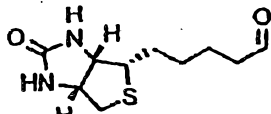
2. táblázat



Vegyület	3 α - vagy 3 β -NH ₂	R ₁	R ₂	HA	Hex IC ₅₀ (μ M)	Kalcium (% gátlás 20 μ M-nál)
70	α	O	O	AcOH	ND	7,0
72	α	OH	H	AcOH	ND	10,3
96	β	CH ₃ CH ₂	H	HCl	7.8	47,9
97	α	CH ₃ CH ₂	H	HCl	9.3	43,0

3. táblázat

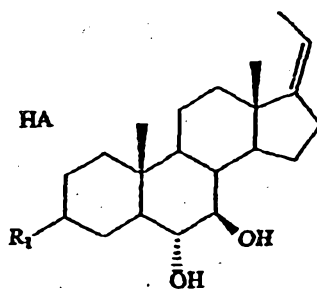


Vegyület	3 α - vagy 3 β -NH ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Hex IC ₅₀ (μ M)	Kalcium (% gátlás 20 μ M-nál)
131	α	H	H	CH ₃ CO	14.1	9,9
132	α	H	H	C ₆ H ₅ CO	10.0	19,6
133	α	H	H	(CH ₃) ₂ CHSO ₂	15.9	13,8
134	α	H	H	C ₆ H ₅ SO ₂	16.7	25,1
135	β	CH ₃	H		15.1	37,3
137	α	H	H	C ₆ H ₅ NHCO	14.8	13,0
138	α	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ NHCO	15.0	9,0

Chemical structure of a steroid derivative (1) is shown, featuring substituents R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and OR_3 . The structure is labeled HCl.

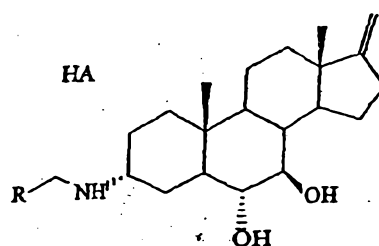
Vegyület	3 α - vagy 3 β -NH ₂	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Hex IC ₅₀ (μ M)	Kalcium (% gátlás 20 μ M-nál)
139	β	CH ₃	CH ₃	H	H	10,3	26,3
140	α	CH ₃	CH ₃	H	3-(CH ₃)C ₆ H ₄ CH ₂	10,2	21,5
141	α	CH ₃	CH ₃	H	3,4-(F) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	9,4	36,3
142	α	CH ₃	CH ₃	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	15,9	13,8
143	β	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	H	8,6	22,6
144	α és β	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	C ₆ H ₅	6,9	13,0
145	α és β	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	3-(CF ₃)C ₆ H ₄	22,0	-0,2
146	α	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	C ₆ H ₅ CH ₂	9,0	41,7
147	β	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	C ₆ H ₅ CH ₂	18,1	36,3
148	α	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	29,2	6,6

5. táblázat



Vegyület	R	HA	Hex IC ₅₀ (μM)	Kalcium (% gátlás 20 μM-nál)
110		AcOH	10,9	39,7
111		HCl	9,3	53,1
113	CH ₃ NH	HCl	9,8	45,0
114	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH	HCl	10,2	37,9
115	CH ₃ (CH ₂) ₄ NH	HCl	11,1	40,0
116	C ₅ H ₉ NH	AcOH	9,6	60,9
117	C ₆ H ₁₁ NH	AcOH	6,6	42,2
118		AcOH	11,0	41,8
119	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH	2HCl	6,1	54,5
120	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH	2HCl	9,1	44,0
121		AcOH	14,4	42,4
122	HOCH ₂ CH ₂ NH	HCl	12,3	31,4
123	HOCH ₂ (CH ₂) ₄ NH	HCl	16,7	12,8
124	HOCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ NH	2HCl	ND	21,0
125	3-(CH ₃)C ₆ H ₄ NH ₂	HCl	39,4	5,7
126	4-(HO)C ₆ H ₄ NH	HCl	9,7	45,0
127	4-(H ₂ NSO ₂)C ₆ H ₄ NH	HCl	10,1	29,4
128		AcOH	10,5	41,0
129		2AcOH	N/A	13,8

6. táblázat



Vegyület	R	HA	Hex IC ₅₀ (μM)	Kalcium (% gátlás 20 μM-nál)
100	4-((CH ₃) ₂ CH)C ₆ H ₄	AcOH	18,2	33,2
101	2-(F)C ₆ H ₄	AcOH	10,3	16,3
102	3-(CF ₃)C ₆ H ₄	AcOH	10,0	9,5
103	2-(CH ₃ O)C ₆ H ₄	AcOH	11,1	23,7
104	4-(CF ₃ O)C ₆ H ₄	AcOH	9,5	30,3
105	3-(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄	AcOH	22,5	10,2
106	3-(NO ₂)C ₆ H ₄	none	8,8	8,1
107	3-C ₃ H ₄ N	2HCl	17,2	11,6

Alkalmazási példák

A) példa

Kiválasztott vegyületek hatása allergénnel indukált tüdőgyulladásra

Egy vegyületnek gyulladásos sejtek, például eozinofilek és neutrofilek szenzitivizált állatokból kapott testfolyadékokban való felhalmozódását gátló képessége arra utal, hogy a vegyület asztmaellenes aktivitással rendelkezik. Közelebbről, ez a modellrendszer alkalmas egy tesztvegyületnek a késői fázisú asztmás reakció kezelésében való hatékonyságának kiértékelésére, ha a tüdőgyulladás és a hörgőösszehúzódás második fázisa nyilvánvaló. A vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük.

Hím barna norvég patkányokat ovalbuminnal szenzitivizálunk, egyetlen intraperitoneális injekcióban 100 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$ -on (alum) adszorbeált 1 mg ovalbumint adunk be 1 ml steril sóoldatban (a sóoldatos kontroll patkányok csak steril sóoldatot kapnak) az első napon, és az állatokat hagyjuk szenzitivizálódni a 21. napig. A tesztvegyületeket orálisan adjuk q.d. három napon keresztül a provokálás előtt (a 19., 20. és 21. napon) és egyszer a provokálás után (22. napon), a harmadik dózist 2 órával a provokálás előtt, és a negyedik dózist 24 órával a provokálás után adjuk be (térfogat = 300 μl /dózis). A patkányokat a 21. napon Devillbis porlasztókészülék alkalmazásával 60 percen keresztül porlasztott 0,5% ovalbumint tartalmazó sóoldattal provokáljuk.

A provokálás után 48 órával az állatokat feláldozzuk egyetlen intraperitoneális nátrium-pentobarbitol túladagolással, és a tüdőket kétszer 7 ml foszfáttal pufferolt hideg sóoldattal kiöb-

lítjük. A visszanyert öblítőfolyadékot jégre helyezzük. A bronchoalveoláris öblítőfolyadékot centrifugáljuk, és a felülúszót eltávolítjuk. Az üledéket foszfáttal pufferolt sóoldatban 4 °C-on újra szuszpendáljuk. Citospineket preparálunk és megfestjük azokat a sejtípusok differenciálása és számolása céljából.

A különféle tesztvegyületek védőhatását az allergénnel indukált tüdőgyulladás ellen a 7. és 8. táblázatban összegezzük. A kiválasztott vegyületek dózis-válasz aktivitása a 9. táblázatban látható. A tesztvegyületet 300 µl kukoricaolajban (7. és 8. táblázat) vagy vízben (9. táblázat) adagoltuk, amelyeket hordozóanyagként alkalmaztunk. A kontroll állatok 300 µl kukoricaolajat vagy vizet kaptak csak, azaz hatóanyagot nem. A 7., 8. és 9. táblázatban bemutatott értékek a leukocita felhalmozódás százalékos gátlását jelentik a kontroll állatokhoz viszonyítva. A 7., 8. vagy 9. táblázatban egy negatív érték a hatás súlyosbodását jelenti a kontroll állathoz viszonyítva.

7. táblázat

Tesztvegyületek (5 mg/kg/nap 4 napon keresztül, p.o.) hatása a gyulladásos sejtek ovalbuminnal indukált felhalmozódására szenzitivizált barna norvég patkányok tüdő-mosófolyadékában

Vegyület	Eozinofilek %-os gátlása	Neutrofilek %-os gátlása	Limfociták %-os gátlása
83	67	34	38
97	40	52	56
96	-9	40	19
64	62	70	81
89	57	60	64
28	85	87	124
53	24	57	13
95	14	45	30
49	52	36	73
135	20	58	107

8. táblázat

Kiválasztott vegyületek (1 mg/kg/nap 4 napon keresztül, p.o.) hatása a gyulladásos sejtek ovalbuminnal indukált felhalmozódására szenzitivizált barna norvég patkányok tüdő-mosófolyadékában

Analóg	Eozinofilek %-os gátlása	Neutrofilek %-os gátlása	Limfociták %-os gátlása
142	-131	-1	-42
54	-82	-19	-7
107	-122	23	-28
124	-55	-76	-26
129	-296	-114	-71
146	8	24	-27
147	40	58	36
131	16	57	21
138	-52	35	33
133	-43	40	28

9. táblázat

Kiválasztott vegyületek (..... 4 nap q.d., p.o.) dózisfüggő hatása a gyulladásos sejtek ovalbuminnal indukált felhalmozódására szenzitivizált barna norvég patkányok tüdő-mosófolyadékában

Analóg	Eozinofilek %-os gátlása				Neutrofilek %-os gátlása				Limfociták %-os gátlása			
	1	0,3	0,1	0,03	1	0,3	0,1	0,03	1	0,3	0,1	0,03
mg/kg												
89	71	80	35	-	66	72	25	-	6	70	2	-
28	60	71	29	5	41	66	-10	-26	70	85	50	-5
139	42	41	46	-	63	62	42	-	56	34	19	-
143	48	29	28	-	64	25	57	-	-22	-37	-43	-

B) példa

(83) vegyület hatása egérfülön irritáló anyaggal indukált ödémára

Az egereket egyedileg azonosítottuk azáltal, hogy egy letörölhetetlen jellel megjelöltük a farkukat. Az egereknek orálisan 15 mg/kg dózisban adtuk a tesztvegyületet 100 µl 45% β-ciklodextrint tartalmazó sóoldatban. Az egereket gyorsan elaltattuk 2% halotánnal, és 2 µg forbol-12-mirisztát-13-acetátot adagoltunk 25 µl acetonban az egér bal fülének belső és külső felületére. Az egér jobb fülére hasonló módon acetont vittük fel, hogy hordozóanyag kontrollként szolgáljon. A kontroll állatok ugyanilyen kezelést kaptak, azonban tesztvegyület nélkül. 3 óra elteltével az egereket nyakcsigolya diszlokációval feláldoztuk, és

standard méretű biopsziát metszettünk ki a fülekből, és lemértük 1/10 mg pontossággal. Az adatanalízishez vettük a bal fül és a jobb fül közötti különbséget, majd kiszámítottuk az ödéma százalékos gátlását az $[(\text{átlag Rx} / \text{átlag irritáló anyag}) \times 100] - 100$ egyenlet segítségével.

A találmány szerinti vegyületek védőhatást mutattak az egérfülön irritáló anyaggal indukált ödéma ellen. Például a (83) vegyület 38%-kal gátolt a kontroll állatokhoz képest az irritáló anyaggal indukált egérfül ödémát.

C) példa

Vegyületek hatása hexóزامидинáz egér hízósejtvonalból (RBL-2H3) történő felszabadulására

A találmány szerinti vegyület antiallergiás hatását úgy értékeltük ki, hogy mértük annak hatását az antigén-indukálta hexóзамидинáz szekrécióra, passzívan szenzitivizált patkány hízósejtvonalból. Egy tesztvegyület hízósejt-szemcsék tartalmának, például a hisztaminnak és a hexóзаминидáznak felszabadulását gátló képessége a vegyület antiallergiás és/vagy anti-asztmatikus aktivitására utal. A hexóзамидинáz a hízósejt-szemcsékből szabadul fel hisztaminnal és egyéb mediátorokkal együtt az antigénnel történő provokálás során. A vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük.

Az RBL-2H3 sejteket tenyészetben szaporítjuk, és passzívan szenzitivizáljuk 1 órán keresztül 37 °C-on dinitrofenollal (DNP) anti-humán DNP (IgE) alkalmazásával. A sejteket a tesztvegyülettel 37 °C-on 30 percen keresztül inkubáljuk, és 0,5 µg/ml DNP-HSA antigénnel stimuláljuk 30 percen keresztül. A felülúszóból alikvotokat veszünk, és ezt használjuk az antigén-

nel történő provokálás során felszabadult hexóزامинидáz mennyiségének mérésére. A felülúszóban jelenlévő hexóزامинидáz mennyiségét kolorimetriásan határozzuk meg oly módon, hogy a p-nitrofenil-N-acetil-β-D-glükóزامинид (p-NAG) enzimátikus metabolizmusát 60 percen keresztül 405 nm-en mérjük. Az egyes tesztvegyületek hatását a csak DMSO jelenlétében kapott antigén-indukálta válasz (minusz háttér felszabadulás) százalékában határozzuk meg. Ezeket az értékeket használjuk az antigén-indukálta hexóزامинидáz felszabadulás gátlása mértékének meghatározására a sejtekből.

A találmány szerinti vegyületek képesek gátolni az antigén stimulálásra válaszként adott hexóزامинидáz felszabadulást. A vegyületeket 0,3, 3, 10 és 30 μM koncentrációban vizsgáltuk, és kiszámítottuk az IC₅₀ értéket. Ezeket az adatokat az 1-6. táblázatban összegezzük (Hex IC₅₀). Például a 119. vegyület 6,1 μM koncentrációban 50%-kal gátolt az antigén stimulásra válaszként adott hexóزامинидáz felszabadulást.

D) példa

Kiválasztott vegyületek metabolikus stabilitása humán S9 frakciókban

Egy tesztvegyület terápiás hatékonysága gyakran közvetlen kapcsolatban van az in vivo metabolikus stabilitásával. Számos ismert, piacon lévő gyógyszer az enzimek egy csoportja - a P450 enzimek - metabolizálja. Az emberi máj S9 frakciója tartalmazza az összes P450 enzimet, és citoplazmatikus enzimeket is, amelyek szerepet játszhatnak egy új vegyület metabolizmusában. A metabolizmus vizsgálata in vitro, humán S9 frakció

alkalmazásával standard vizsgálati módszert jelent egy új vegyület viszonylagos metabolikus stabilitásának kiértékelésére. A vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük.

A reagenseket jégen felolvasztjuk, és ezekből az alábbi mesterkeveréket állítjuk elő: kálium-foszfát (100 mM, pH 7), G6P (0,25 mM), G6PDH (2 egység/ml), NADPH (1 mM), UDP (0,25 mM), APPS (0,25 mM) és S9 frakció (2 mg/ml). A mesterkeverékből 498 μ l-t mérünk minden egyes mikrocentrifuga csőbe. A megfelelő cső fedelének közepére 2 μ l 2,5 mM tesztvegyületet (végkoncentráció 10 μ M) helyezünk, és a fedelet óvatosan zárjuk, hogy az összekeveredést elkerüljük. A tesztvegyület és a mesterkeverék egyidejű keveredését a csövek szimultán tízszeri megfordításával érjük el, amelyeket ezután 37 °C-on és 150 fordulat/perc rázatás mellett megfelelő időn keresztül inkubálunk. Az inkubálás során az összes 0 időponthoz tartozó mintát egyenként összekeverjük háromszori megfordítással, majd azonnal hozzáadunk 500 μ l jéghideg acetonitrilt és a csöveket háromszor megfordítjuk, hogy a reakciót leállítsuk. Közetlenül a 15 perces és 30 perces inkubációk után jéghideg acetonitrilt mérünk a csövekbe, és a csövek tartalmát háromszori megfordítással összekeverjük. A mintákat tartalmazó összes csövet -80 °C-on inkubáljuk legalább 15 percen keresztül, felolvasztjuk, és újra összekeverjük a csövek megfordításával. 650 μ l alikvotokat viszünk át a speciális kromatográfiás mikrocentrifugás szűrőrendszer csövekbe (0,2 μ m nylon membrán, C618505) és 13000 fordulat/perccel 48 másodpercen keresztül centrifugáljuk. A minták szűrletét -80 °C-on tároljuk.

A minták szűrletét LCMS-sel analizáljuk, és a 15, illetve 30

perces inkubálás utáni maradékot százalékban kiszámítjuk a 0 perces inkubáláshoz viszonyítva.

A különféle vegyületek metabolikus stabilitását a 10. táblázatban foglaljuk össze az emberi máj S9 frakcióival 15 vagy 30 percen keresztül végzett inkubálás utáni maradék százalékos értékeként.

10. táblázat

Kiválasztott vegyületek metabolikus stabilitása emberi máj S9 frakcióval történő 15 és 30 perces inkubálás után, a 0 perces inkubálás után mért kiindulási koncentráció maradék százalékaként

Vegyület	Maradék % 15 perc után	Maradék % 30 perc után
83	92±19	91±21
97	94±10	89±12
96	92±19	94±21
89	100±17	98±16
28	100±6	104±12
49	93±6	85±8
64	104±4	88±5
139	109±26	100±10
143	100±3	99±10
146	82±6	63±9
107	84±5	62±6
142	80±11	55±2
69	73±24	63±6
104	53±10	56±18
141	100±9	26±4
134	85±54	36±15
137	93±31	71±17
138	71±4	65±65
132	60±17	40±9
79	67±6	61±14

E) példa

Választott vegyületek oldhatósága fiziológiásan kompatibilis készítményekben

A találmány szerinti vegyületek jó vízdoldhatóságot mutatnak. Például a (83) vegyület 225 mg/ml koncentrációban oldódik vízben. A C3-helyzetben hidroxilcsoporttal szubsztituált (83) vegyület vízben való oldhatósága 60 µg/ml-nél kisebb. A (28) és (89) vegyület oldhatósága szobahőmérsékleten körülbelül 30 mg/ml, ami szignifikánsan növelhető melegítéssel. Ez a nem várt megfigyelés arra utal, hogy ezek a 3-amino-vegyületek könnyen formálhatók terápiás készítményekké.

F) példa

Kiválasztott tesztvegyületek hatása antigénnel indukált kalciumfluxusra

A citoplazmában a kalcium-koncentráció növekedése gyakori és kritikus esemény a sejtfelületi receptorok különféle típusainak aktiválását követően. Az intracelluláris kalcium-koncentráció növekedése, ami az inozit lipid hidrolízis agonista aktiválását követően megy végbe, az endoplazmatikus retikulumból való kalcium-felszabadulás és a kalcium plazmamembránon keresztüli beszűrődésének az eredménye. A citoszolos kalcium-koncentráció növekedése számos fontos sejtreakcióban szerepet játszik a gyulladásos folyamatban, beleértve az adhéziót, motilitást, gén expressziót, proliferációt és degranulációt. Az intracelluláris kalcium-koncentrációk változása befolyásolhatja mind a rövid, mind a hosszútávú celluláris reakciókat. Egy tesztvegyület kalciumfluxusra kifejtett hatásának kiértékelésére alkalmas vizsgálati módszert az alábbiakban ismertetünk.

A 10% FBS-sel és 2 mM L-glutaminnal kiegészített RPMI közegben tenyésztett Jurkat E6.1 klón sejteket 50 ml-es kúpos csövekbe visszük át, és a sejteket 5 percen keresztül 9000 fordulat/perccel centrifugálva ülepitjük. A kapott felülúszókat ezután elöntjük, és az egyes sejtüledékeket 10 ml HBSS-sel mossuk. A sejtszuszpenziókat összegyűjtjük, és 5 percen keresztül 900 fordulat/perccel centrifugálva ülepitjük. A kapott felülúszót elöntjük, és a sejtüledéket 1×10^7 sejt/ml koncentrációban újra szuszpendáljuk HBSS-ben. A sejtszuszpenziót 20 mm-es Petri-csészébe visszük át, és 37 °C-on, 5% CO₂ mellett 20 percen keresztül inkubáljuk.

Egy térfogat Fura 2AM-et egy térfogat Pluronic F127 detergenssel elegyítünk. A sejtszuszpenzió 1 ml-ében lévő sejteket 4 µl szondaoldattal jelöljük. A Petri-csészéket alumínium fóliába csomagoljuk, hogy a fénytől megvédjük, és lemezes rázógépre helyezzük szobahőmérsékleten, 30 percen át.

A következő lépéseket steril levegő laminális áramoltatását biztosító tető, un. "laminar flow hood" alatt végezzük, a fluoreszcens fények kikapcsolása mellett. A Petri csészét a rázógépről levesszük, és a jelzett sejtszuszpenziót 15 ml-es kúpos csőbe visszük át és kétszer mossuk HBSS-sel a fentiek szerint. A sejtüledéket 12 ml HBSS-ben újra szuszpendáljuk, és fóliába csomagolva 30 percen keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A jelzett sejtszuszpenziót alikvotokban (100 µl/rezervoár) 96-rezervoáros Dynex fehér opak szövettenyésztő lemezre mérjük szét. Az egyes tesztmintákból 50 µl-t mérünk minden egyes rezervoárba, és 10 percen keresztül 37 °C-on inkubáljuk Wallac 1920 VictorTM lemezleolvasóban (a teszt-

mintákat 20 mM HBSS-sel készítjük, 20 μ M végkoncentrációban). A kiválasztott vegyületeknek megvizsgáljuk a dózistól függő aktivitását is. A tesztmintákat és aktivátort (anti-CD3 mAb 4 μ g/ml végkoncentrációban, PharMingen) manuálisan adjuk hozzá (50 μ l), úgy, hogy az első adatpont eléréséhez a minimális idő körülbelül 30 másodperc a stimulálás után. Az anti-CD3 mAb-re válaszként keletkező kalciuminfluxot "végpont" vizsgálatként mértük. Az egész lemezt 100 másodperc múlva olvassuk le 1 másodperc/rezervoár mozgást alkalmazva.

A lemezt leolvassuk az anti-CD3 hozzáadása előtt is, hogy kimutassuk a minta/hatóanyag nem-specifikus hatását. A fluoreszcenciás emissziót 510 nm-en mérjük 340 és 380 közötti változó gerjesztéssel minden másodpercben, gerjesztés/emisszió szűrőpár alkalmazásával. A fenti kettős hullámhosszokból származó adatokat a két gerjesztő hullámhossz arányaként mutatjuk be. Ez az arány független az intracelluláris festéktől és a sejtkoncentrációtól, és lehetővé teszi a valódi összehasonlítást a kísérletek között.

A kiválasztott vegyületek hatását a kalciumfluxusra antigénnel provokált Jurkat E6.1 klón sejtekben az 1-6. táblázatban összegeztük. Például a (116) vegyület a kalciumfluxust 20 μ M koncentrációban 60,9%-kal gátolta. A (119) vegyület IC_{50} értéke kisebb vagy egyenlő 10 μ M, ha a dózis-válasz aktivitást vizsgáljuk. Ez a kimutatott jelentős hatás a kalciumfluxusra előnyös lehet minden olyan kóros állapotban, amelyben a kalcium fontos másodlagos messenger vagy effektor molekula, beleértve - a korlátozás szándéka nélkül - az isémia/reperfúzió sérülést, például a gutaütést vagy a szívizom infarktust, a gyul-

ladásos betegségeket, mint az asztma vagy allergia, az idegi vagy muszkuláris rendellenességeket, például a Parkinson-kórt vagy epilepsziát, a szív-arrithmiákat és a magasvérnyomást.

G) példa

Kiválasztott vegyületek hatása allergénnel indukált tüdőfunkció változásokra

Asztma esetén az allergénes provokálásra adott légúti korai válaszra jellemző az azonnali hörgőösszehúzódás, amely az ingerlés után 20-30 perccel éri el csúcspontját, és normális esetben körülbelül 2 óra elteltével oldódik. A gyulladásgátlók általában nem hatékony hördőtágítók, és nem igazán hatásosak az akut asztmatikus hörgőösszehúzódás szabályozásában. Ezért kombinációs terápiára van szükség, hogy mind a hörgőösszehúzódást, mind a gyulladást kezeljük.

Cam-Hartley tengerimalacokat ovalbuminnal (OA) szenzitivizálunk 5-6 állatból álló csoportokban, 1% OA-t tartalmazó sóoldatból készült aeroszololdattal 15 percen keresztül történő érintkeztetéssel két egymást követő napon (az aeroszolt DeVilbiss porlasztóval állítjuk elő), majd egy további egyetlen intradermális injekcióval, amelyben 3 µg OA-t adunk sóoldatban az első napon. Az állatok az antigénnel szembeni érzékenység csúcspontját körülbelül 14 nappal az első érintkeztetés után mutatják. A 14. napon az állatokat először 50 mg/kg i.p. adott ketaminnal és 10 mg/kg i.p. adott xilazinnal elaltattuk, lemértük, majd 1% halotánon tartottuk egy, az orrba illesztett adagolón keresztül. A bal nyaki verőeret PE90 csővel kanülöztük, amely sóoldatban 200 egység/ml heparint tartalmazott. Tracheosztómiát végeztünk, és egy folyadékkal töltött kanült (PE160)

vezettünk be körülbelül 7 cm-re a nyelőcsőbe. Az állatot egy pletizmográfba helyeztük, és a légcsövet egy fix, rozsdamentes acél tracheális csőhöz kapcsoltuk a test elhelyezésére szolgáló dobozban. A nyaki kanült egy nyomásátalakítóval kapcsoltuk össze, hogy a vérnyomást és a szívfrekvenciát ellenőrizzük. A tengerimalacot pankuronium-bromiddal (0,8 mg/kg) bénítottuk, és 60 Hz frekvenciával és 3 ml ki- és belélegzett levegőtérfogattal levegőztettük egy Harvard típusú kisállat ventilátor alkalmazásával.

Az adatokat 20 másodperces időközökben gyűjtöttük 100 Hz mintavételi sebességnél, komputerhez kapcsolt fiziológiás regisztráló rendszerben, DIREC fiziológiás szoftver alkalmazásával, és ANADAT szoftver alkalmazásával analizáltuk. A tüdőellenállást és a dinamikus tüdőtéljesítmény értékeket a térfogat-, áramlás- és nyomásjelekből kaptuk Von Neeguard & Wirz (1927) módszere szerint, izovolumetriás több-pontos regressziós analízis modell alkalmazásával [Ludwig, Robatto és munkatársai (1991)], és a tüdőellenállásban bekövetkezett abszolút változásként (R_L ; cmH₂O/ml/s) vagy tüdőtéljesítményként (C_{DYN} ; ml/cmH₂O) számítottuk ki. A térfogat- és nyomásjeleket minden egyes kísérletsorozat előtt standard módszerekkel kalibráltuk.

Több tüdőfunkció mérést hajtottunk végre 5-10 perces periódusban, hogy egy állandó alapvonalat kapjunk, majd az állatot OA-val (2% sóoldatban) provokáltuk, amelyet hat ki- és belégzéssel adagoltunk porlasztott aeroszolként 5 l/perc áramlási sebességgel. A tüdő- és kardiovaszkuláris funkciót folyamatosan ellenőriztük a kísérlet során, azonban az adatokat meghatározott időpontokban gyűjtöttük az antigénnel történő provo-

kálás után (10 másodperc, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 és 30 perc).

A tesztvegyületeket enyhe halotános altatás alatt adagoltuk orális szondával (0,1 - 1,0 mg/kg/nap q.d.) 300 µl polietilén-glikol 200-ban 4 napon keresztül a provokálás előtt, az utolsó dózist 2 órával az antigénnel történő provokálás előtt adtuk.

A kiválasztott tesztvegyületek védőhatását allergénnel indukált hörgő-összehúzódnásra a 4. és 5. ábrán összegeztük. A (89) vegyület hatásának időtartamát a 6. és 7. ábra mutatja. Az adatok az átlagértéket $\pm$ az átlagérték standard hibáját jelentik. A hörgő-összehúzódnás tesztvegyület általi gátlása előnyös lehet minden olyan betegség esetén, ahol allergén provokálásra válaszként akut símaizom-összehúzódnás jelentkezik, mint például az asztma és allergia esetén.

A leírásban említett összes publikációt és szabadalmi iratot referenciaként beépítettük teljes terjedelmükben, mintha minden egyes publikációra és szabadalmi iratra specifikusan és egyedileg hivatkoztunk volna. Például a "Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations" című könyvet [második kiadás, Richard C. Larock, John Wiley and Sons, Inc., (1999)] és különösen az abban hivatkozott irodalmi helyeket leírásunkba referenciaként beépítettük.

Fentiekből nyilvánvaló, hogy noha a találmány specifikus kiviteli alakjait írtuk le a szemléltetés kedvéért, különféle módosítások végrehajthatók anélkül, hogy a találmány szellemétől eltérnénk. Ennek megfelelően a találmányt az igénypontok határozzák meg.

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik, szolvátjaik, sztereoizomerjeik és prodrogjaik, izolált állapotban vagy elegyek formájában, ahol a képletben minden egyes előfordulás esetén egymástól függetlenül

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, oxigénatom nitrocsoporthoz vagy oxim formájában, aminocsoport, $-SO_3-R$ és 1 - 30 szénatom és adott esetben nitrogén-, oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1 - 6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport közül választott szubsztituens, ahol R^2 jelentése lehet közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet alkot, amely egy 1-30 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet; vagy R^1 jelenthet a 2-es számú atomhoz kapcsolódó 2 vagy 3 atomos láncot is, miáltal $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi;

R^3 és R^4 jelenthet közvetlen kötést a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, miáltal karbonilcsoportok alakulnak ki, vagy jelenthet hidrogénatomot, vagy védőcsoportot, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxil- vagy karbonilcsoport részét képezi;

az 1-17-es számok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 16-os és 17-es számú szénatomok adott esetben egymástól függetlenül szubsztituálhatva lehetnek



$-C(R^5)(R^5)[C(R^5)(R^5)]_n-$ vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ általános kép-
letű csoporttal, ahol n értéke 1 - 6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$,
 $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk;

és az 5-ös, 8-as, 9-es, 10-es, 13-as és 14-es számú szén-
atomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy $-X$,
 $-R^5$, $-N(R^1)(R^2)$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és a 7-es számú
szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek egy
 $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ vagy $-OR^6$ csoporttal;

az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül
lehet teljesen telített, részlegesen telített vagy teljesen telítet-
len;

R^5 jelentése minden esetben, egymástól függetlenül lehet
H, X vagy 1-30 szénatomos szerves csoport, amely adott eset-
ben bór-, halogén-, nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom
közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol
két geminális R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez
kapcsolódik, gyűrűt alkothat;

R^6 jelentése H vagy védőcsoport, vagyis $-OR^6$ védett hid-
roxilcsoportot jelenthet, ahol a vicinális $-OR^6$ csoportok együtt
vicinális hidroxilcsoportokat védő gyűrűs szerkezetet képezhet-
nek, és ahol a geminális $-OR^6$ csoportok együtt egy karbonilcso-
portot védő gyűrűs szerkezetet alkothatnak; és

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
az alábbi vegyületek kivételével: pregnán-6,7-diol-3-on-3-oxim,
6,7-diacetát (6 α ,7 β); 3-szemikarbazonil-helvolinsav; helvolin-
sav-2,4-dinitrofenil-hidrazon; metil-helvonát 2,4-dinitrofenil-

-hidrazonja; metil-helvolinát 2,4-dinitrofenil-hidrazonja.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

az 1 - 16-os számok mindegyike szénatomot jelent, ahol az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok egymástól függetlenül szubsztituálva lehetnek:

(a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)[C(R^5)(R^5)]_n$ - vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ csoporttal, ahol n értéke 1-6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk; és

a 17-es számú szénatom szubsztituálva lehet

(a) egy $=C(R^{5a})(R^{5a})$, $=C=C(R^{5a})(R^{5a})$ vagy $-C(R^{5a})(R^{5a})[C(R^{5a})(R^{5a})]_n$ - csoporttal, ahol n értéke 1-6; vagy

(b) két csoporttal, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$ és $-R^{5a}$ közül választunk;

ahol R^{5a} jelentése minden esetben egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szerves maradék, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt alkothat.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^{5a} jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül 1-30 szénatomos szénhidrogén-, 1-30 szénatomos halogénszén-, 1-30 szénatomos halogénhidrogénszénecsopott, H vagy X.

4. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^{5a} jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül 1-10 szénatomos szénhidrogén-, 1-10 szénatomos halogénszén-, 1-10 szénatomos halogénhidrogénszénecsopott, H vagy X.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, oxigénatom nitro- vagy oximcsoport formájában, aminocsoport, $-SO_3-R$, vagy 1-30 szénatomot és adott esetben oxigén-, foszfor-, szilícium- és kénatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport, ahol R^2 jelentése lehet közvetlen kötés a 3-as számú atomhoz, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, heterociklusos szerkezetet képezhet, amely 1-30 szénatomot és adott esetben oxigén- és szilíciumatom közül választott 1-6 heteroatomot tartalmazó szerves csoport része lehet; vagy R^1 jelenthet 2 vagy 3 atomos láncot, amely a 2-es számú atomhoz kapcsolódik, ily módon $-N-R^1-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi;

a 10-es szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva;

és a 13-as szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, hacsak egy telítetlen kötés részét nem képezi.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú

szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva;

a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva; és

a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, hacsak egy telítetlen kötés részét nem képezi.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom;

R^3 és R^4 jelentése közvetlen kötés a 6-os, illetve 7-es számú atomhoz, miáltal karbonilcsoportok alakulnak ki, vagy hidrogénatom, vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxil- vagy karbonilcsoport részét képezi; és a képletben látható $-OR^3$ és $-OR^4$ csoportokon kívül a 6-os és 7-es számú szénatomok bármelyike hidrogénatommal van szubsztituálva, kivéve azt az esetet, amikor $-OR^3$ vagy $-OR^4$ karbonilcsoportot jelent;

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva, hacsak az adott szénatom egy telítetlen kötés részét nem képezi;

a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva;

a 13-as számú szénatomon metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha ez egy telítetlen kötés részét képezi;

a 17-es számú szénatom pedig

(a) egy $=O$, $=C(R^5)(R^5)$, $=C=C(R^5)(R^5)$, $-C(R^5)(R^5)[C(R^5)(R^5)]_n-$ vagy $-(O[C(R^5)(R^5)]_nO)-$ képletű csoporttal van szubsztituálva, ahol n értéke 1 - körülbelül 6; vagy

(b) két csoporttal van szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$, $-R^5$ és $-OR^6$ közül választunk;

az A, B, C és D gyűrűk bármelyike egymástól függetlenül telített, részlegesen telített vagy teljesen telítetlen;

R^5 jelentése minden egyes előfordulásnál egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szerves maradék, amely adott esetben bór-, halogén-, nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott legalább egy heteroatomot tartalmazhat; ahol két geminális helyzetben lévő R^5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, gyűrűt képezhet;

R^6 jelentése H vagy védőcsoport, miáltal $-OR^6$ védett hidroxilcsoportot jelent, ahol a vicinális $-OR^6$ csoportok együtt gyűrűs szerkezetet alkothatnak, amely a vicinális hidroxilcsoportokat védi, és ahol a geminális $-OR^6$ csoportok együtt gyűrűs szerkezetet alkothatnak, amely egy karbonilcsoportot véd; és

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi;

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva;

a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva;

a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha egy telítetlen kötés részét képezi;

a 17-es számú szénatom

(a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ képletű csoporttal van szubsztituálva; vagy

(b) két csoporttal van szubsztituálva, amelyeket egymástól függetlenül $-X$, $-N(R^1)(R^2)$ és $-R^5$ közül választunk;

az A, B, C és D gyűrűk bármelyike egymástól függetlenül teljesen telített vagy részlegesen telített;

R^5 jelentése minden egyes előfordulásnál, egymástól függetlenül H, X vagy 1-30 szénatomos szénhidrogén-, halogén-szén- vagy halogénszénhidrogéncsoport; és

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi;

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva;

a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva;

a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve, ha egy telítetlen kötés részét képezi;

a 17-es számú szénatom (a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva; vagy

(b) két R^5 csoporttal van szubsztituálva;

az A, B, C és D gyűrűk mindegyike egymástól függetlenül teljesen telített vagy részlegesen telített; és

R^5 jelentése minden előfordulásnál, egymástól függetlenül H vagy 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-1) képletű vegyület.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-2) képletű vegyület.

13. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-3) képletű vegyület.

14. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-4) képletű vegyület.

15. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-5) képletű vegyület.

16. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely az (1-6) képletű vegyület.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a 17-es számú atom $=C(R^5)(R^5)$ csoporttal van szubsztituálva, és R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxilalkilcsoport vagy $-CO_2-(1-6 \text{ szénatomos})$ alkil csoport.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a 17-es számú atom 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos halogénalkilcsoporttal van szubsztituálva.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a 17-es számú atom $-OR^6$ vagy $=O$ csoporttal van szubsztituálva, ahol R^6 jelentése hidrogénatom.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelenté-

se $-C(=O)-R^7$, $-C(=O)NH-R^7$, $-SO_2-R^7$ csoport, ahol R^7 jelentése alkil-, heteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^7 jelentése 1-10 szénatomos hidrokarbilcsoport.

22. A 20. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^7 biotint tartalmaz.

23. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben $(R^1)(R^2)N$ -jelentése (a), (b), (e), (c) vagy (d) képletű csoport.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 egy karbociklust foglal magában.

25. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelyben a karbociklus a fenilcsoport.

26. A 25. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése 3-metilfenil-, 4-hidroxifenil- vagy 4-szulfonamidofenil-csoport.

27. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 egy 1-10 szénatomos hidrokarbilcsoportot foglal magában.

28. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése heteroalkilcsoport.

29. A 28. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése (1-10 szénatomos)alkil-W-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, ahol W jelentése O vagy NH; HO-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, vagy HO-(1-10 szénatomos)alkilén-W-(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, ahol W jelentése O vagy NH.

30. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $-CH_2-R^7$, ahol R^7 jelentése alkil-, heteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.

37. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben $-N(R^1)(R^2)$ só formában van.

38. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben $-N(R^1)(R^2)$ só formában van és a só egy halogenid vagy acetát só.

39. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely az 1. igénypont szerinti vegyületnek valamely prodrogja.

40. Az 1. igénypont szerinti vegyület és gyógyszerileg elfogadható sói, szolvátjai, sztereoizomerjei, a prodrogok kivételével, izolált állapotban vagy elegy formában.

41. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a 10-es és a 13-as számú szénatomok legalább egyike metilcsoporttal van szubsztituálva.

42. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy 1-20 szénatomot és adott esetben nitrogén-, oxigén-, szilícium- és kénatom közül választott 1-5 heteroatomot tartalmazó szerves csoport.

43. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} vagy R^{12} , ahol R^8 jelentése alkil-, heteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; R^9 jelentése $(R^8)_r$ -alkilén-, $(R^8)_r$ -heteroalkilén-, $(R^8)_r$ -arilén- vagy $(R^8)_r$ -heteroarilén-csoport; R^{10} jelentése $(R^9)_r$ -alkilén-, $(R^9)_r$ -heteroalkilén-, $(R^9)_r$ -arilén- vagy $(R^9)_r$ -heteroarilén-csoport; R^{11} jelentése $(R^{10})_r$ -alkilén-, $(R^{10})_r$ -heteroalkilén-, $(R^{10})_r$ -arilén- vagy $(R^{10})_r$ -heteroarilén-csoport; R^{12} jelentése $(R^{11})_r$ -alkilén-, $(R^{11})_r$ -heteroalkilén-, $(R^{11})_r$ -arilén- vagy $(R^{11})_r$ -heteroarilén-csoport; és r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egy közös atomhoz kapcsolódva a közös atommal együtt gyűrűt is képezhet.

44. Az 1. vagy 43. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^3

és R^4 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, miáltal R^3 és/vagy R^4 egy védett hidroxilcsoport részét képezi;

az 1-es, 2-es, 4-es, 11-es, 12-es, 15-ös és 16-os számú szénatomok mindegyike két hidrogénatommal van szubsztituálva kivéve, ha az adott szénatom egy telítetlen kötés részét képezi;

az 5-ös, 8-as, 9-es és 14-es számú szénatomok mindegyike egy hidrogénatommal van szubsztituálva kivéve, ha az adott szénatom egy telítetlen kötés részét képezi;

a 10-es számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva;

a 13-as számú szénatom metilcsoporttal van szubsztituálva, kivéve ha egy telítetlen kötés részét képezi;

a 17-es számú szénatom

(a) egy $=C(R^5)(R^5)$ vagy $=C=C(R^5)(R^5)$ csoporttal szubsztituált; vagy

(b) két $-R^5$ csoporttal van szubsztituálva;

az egyes A, B, C és D gyűrűk egymástól függetlenül lehetnek teljesen telítettek vagy részlegesen telítettek; és

R^5 jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H vagy 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoport.

45. Az 1., 43. vagy 44. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 és R^2 jelentését egymástól függetlenül hidrogénatom, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül választjuk, ahol R^8 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-10 szénatomos heteroalkilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, 6-10 szénatomos arilcsoport vagy 3-15 szénatomos heteroarilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^9 jelentése $(R^8)_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^8)_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^8)_r$ -(6-10

szénatomos)arilén-csoport vagy $(R^8)_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^{10} jelentése $(R^9)_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^9)_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^9)_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^9)_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; R^{11} jelentése $(R^{10})_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^{10})_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^{10})_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^{10})_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, R^{12} jelentése $(R^{11})_r$ -(1-10 szénatomos)alkilén-csoport, $(R^{11})_r$ -(1-10 szénatomos)heteroalkilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, $(R^{11})_r$ -(6-10 szénatomos)arilén-csoport, vagy $(R^{11})_r$ -(3-15 szénatomos)heteroarilén-csoport, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz; és r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egy közös atomhoz is kapcsolódhat, miáltal a közös atommal együtt gyűrűt alkot.

46. Az 1., 43. vagy 44. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, CH_3 -, $CH_3(CH_2)_2$ -, $CH_3(CH_2)_4$ -, CH_3CO -, C_6H_5CO -, $(CH_3)_2CHSO_2$ -, $C_6H_5SO_2$ -, C_6H_5NHCO -, $CH_3(CH_2)_2NHCO$ -, $CH_3(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ -, $(CH_3)_2N(CH_2)_2$ -, $HOCH_2CH_2$ -, $HOCH_2(CH_2)_4$ -, $HOCH_2CH_2NHCH_2CH_2$ -, $3-(CH_3)C_6H_4$ -, $4-(HO)C_6H_4$ -, $4-(H_2NSO_2)C_6H_4$ -, $4-((CH_3)_2CH)C_6H_4-CH_2$ -, $2-(F)C_6H_4-CH_2$ -, $3-(CF_3)C_6H_4-CH_2$ -, $2-(CH_3O)C_6H_4-CH_2$ -, $4-(CF_3O)C_6H_4-CH_2$ -, $3-(C_6H_5O)C_6H_4-CH_2$ -, $3-(NO_2)C_6H_4-CH_2$ -, (f), (g), (h), (i) és (j) képletű csoportok közül választott csoport, vagy R^1 és R^2 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolód-

nak, (a), (b), (c) vagy (d) képletű heterociklust képeznek.

47. Az 1. vagy 43. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-9) képletű vegyület.

48. Az 1. vagy 43. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-10) képletű vegyület.

49. Az 1. vagy 43. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-11) képletű vegyület.

50. Az 1. vagy 43. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-12) képletű vegyület.

51. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése 2 vagy 3 atomos lánc, amely a 2-es számú atomhoz kapcsolódik, ezáltal $-N-R^2-$ az A gyűrűvel kondenzált biciklusos szerkezet részét képezi, amely vegyület (IA) általános képletében Z jelentése 2 vagy 3 atom, amelyet egymástól függetlenül C, N és O közül választunk, oly módon, hogy stabil szerkezetet kapjunk, és a Z szimbólumot magában foglaló gyűrű lehet telített vagy telítetlen.

52. Az 51. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-7) vagy (1-8) képletű vegyület.

53. Gyógyászati készítmény, amely egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, kötőanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz.

54. Eljárás gyulladás gyógyászati kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

55. Eljárás gyulladás profilaktikus kezelésére, **azzal jelle-**

mezve, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület profilaktikusan hatékony mennyiségét adagoljuk.

56. Eljárás asztma kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

57. Eljárás allergiás betegségek, előnyösen dermális vagy okuláris indikációk kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

58. Eljárás krónikus elzáródásos tüdőbetegség kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

59. Eljárás atópiás dermatitis kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

60. Eljárás kemény tumorok kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

61. Eljárás AIDS kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

62. Eljárás isémiás reperfüziós sérülés kezelésére, **azzal**

jellemezve, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

63. Eljárás szívarrithmiák kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy rászoruló egyednek egy, az 1-52. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adagoljuk.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



dr. Kiss Ildikó

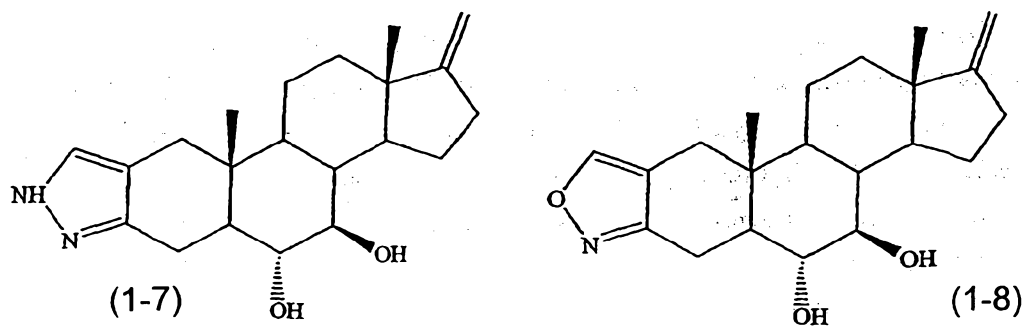
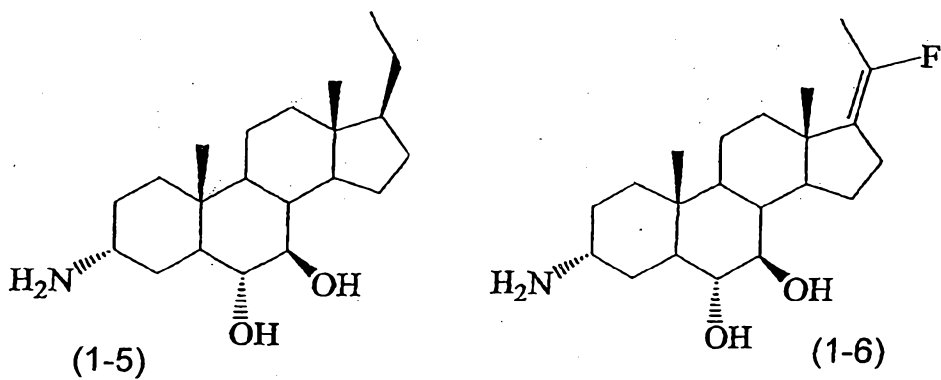
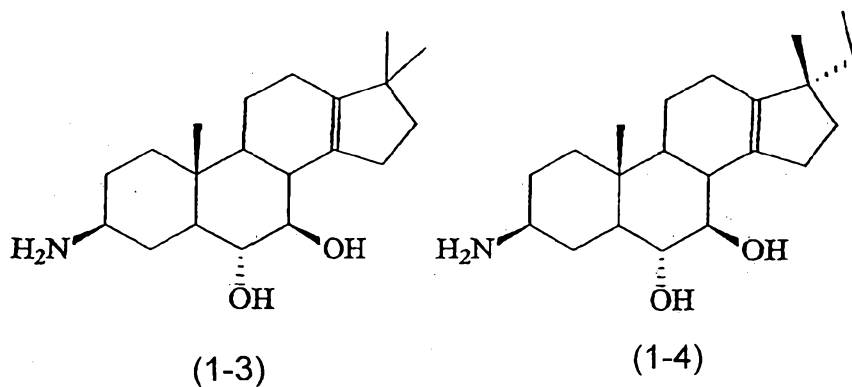
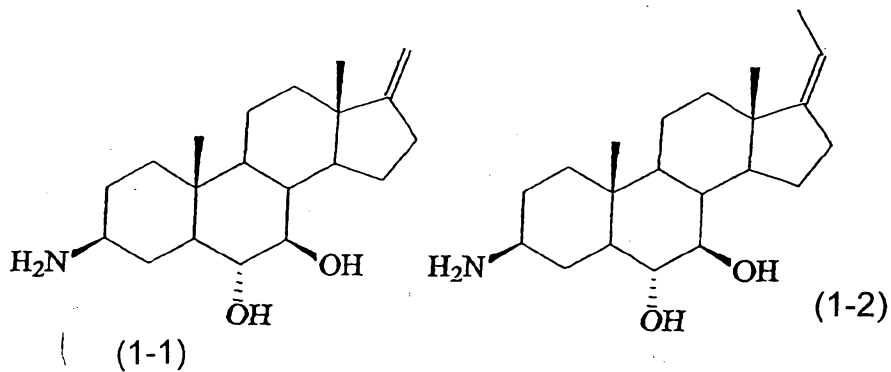
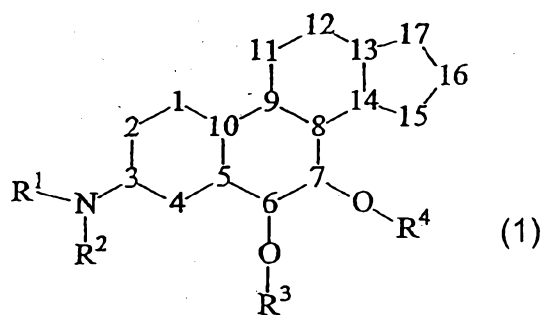
szabadalmi ügyvivő

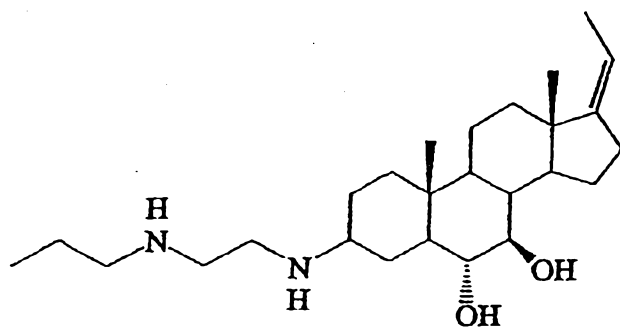
26 oldal rajzzal

2003. 04. 24.

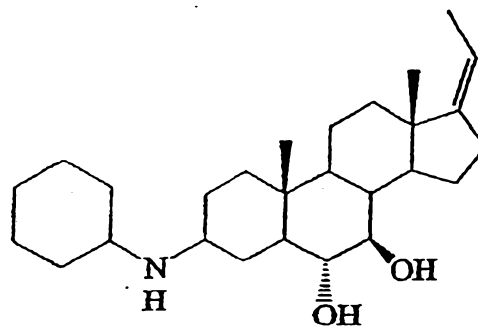
PK.

Aktaszámunk: 97838-5456 SI

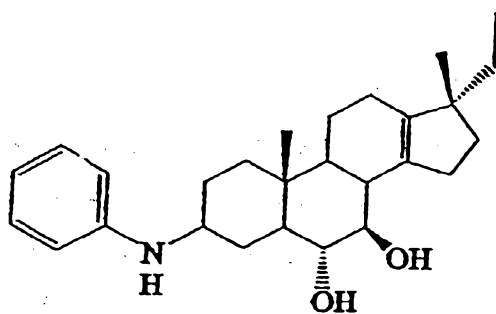




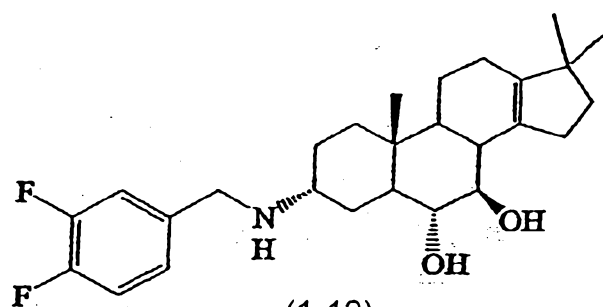
(1-9)



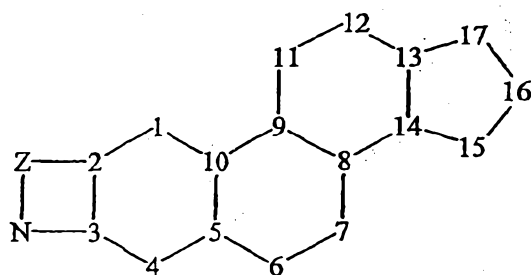
(1-10)



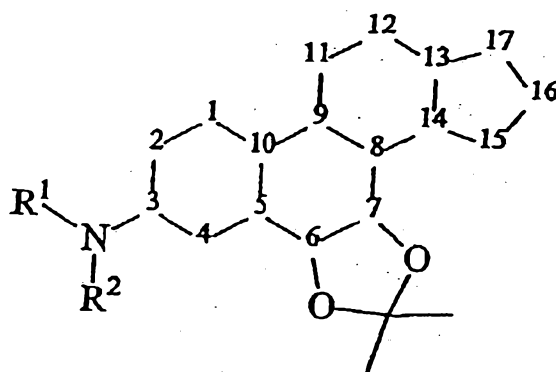
(1-11)



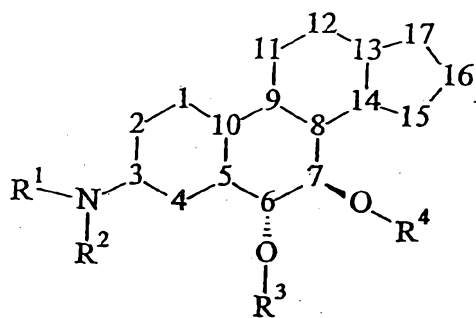
(1-12)



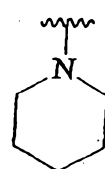
(1A)



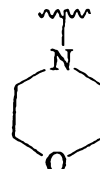
(1B)



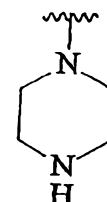
(1C)



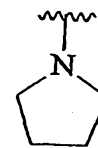
(a)



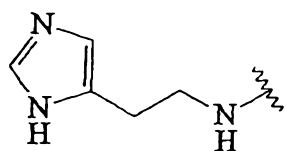
(b)



(c)



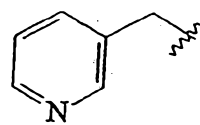
(d)



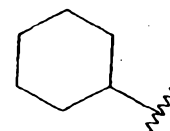
(e)



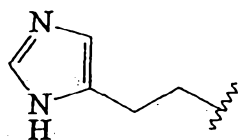
(f)



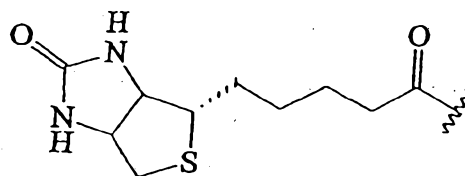
(g)



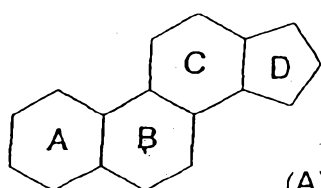
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



(i)

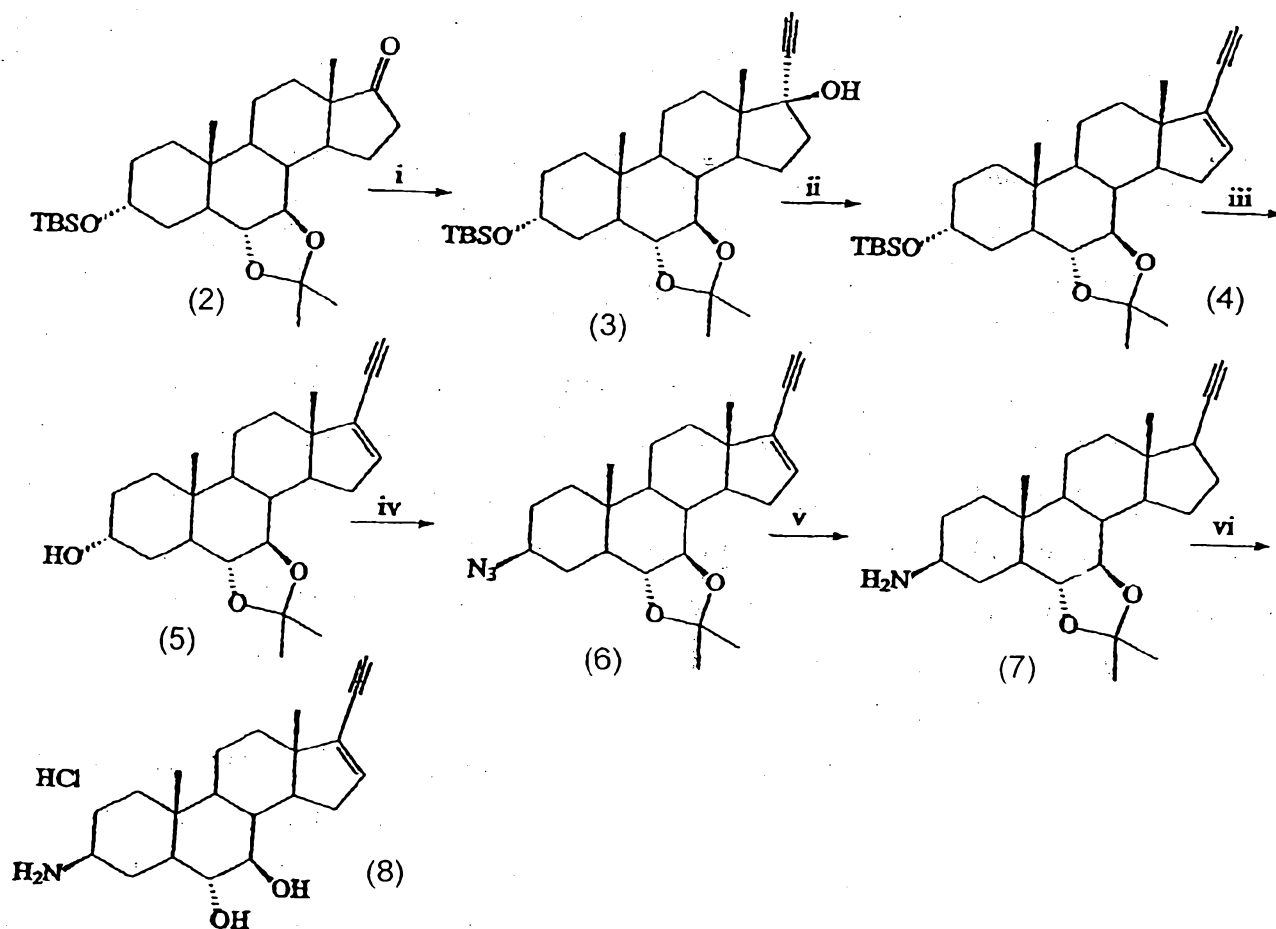


(j)



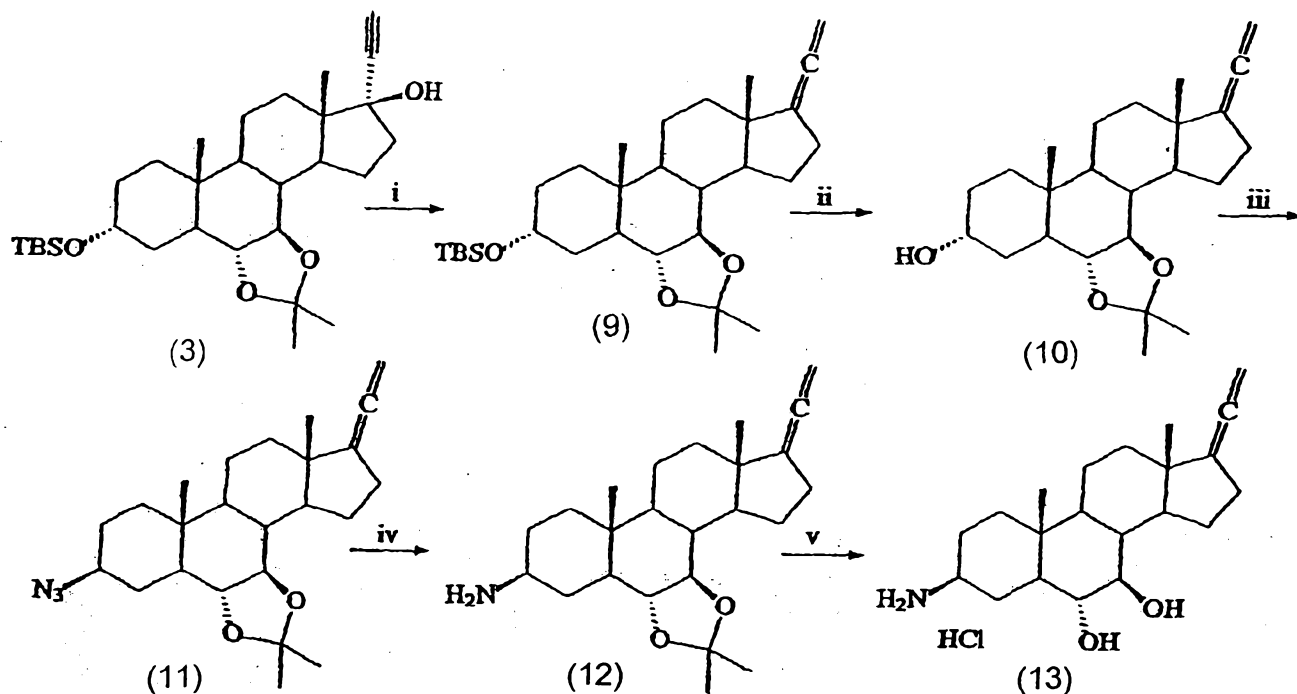
(A)

A) reakcióvázlat



i) KCCH ; ii) POCl_3 , 2,4-lutidin; iii) Bu_4NF , THF; iv) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; iii) LiAlH_4 , Et_2O ; iv) HCl , víz, MeCN.

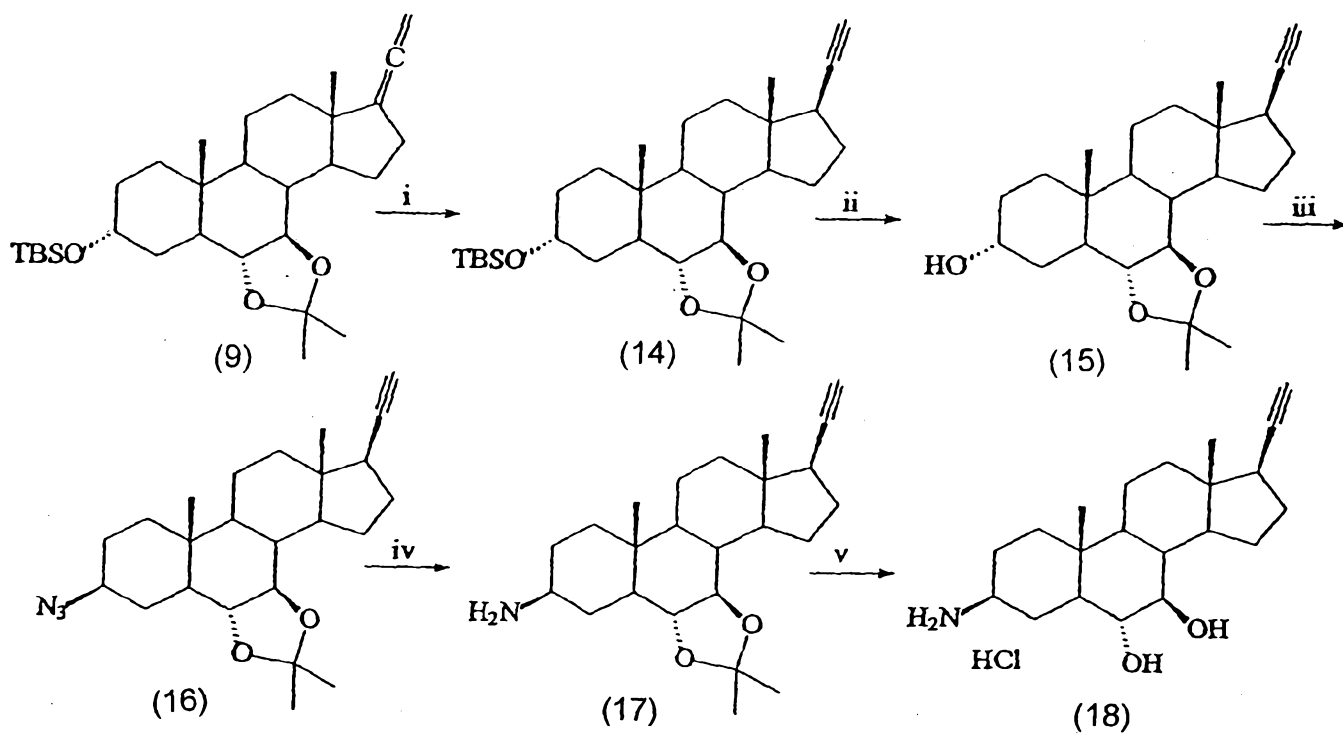
B) reakcióvázlat



i) LiAlH₄, AlCl₃, THF; ii) Bu₄NF, THF; iii) ZnN₆·2pi, Ph₃P, DIAD, toluol;
iv) LiAlH₄, Et₂O; v) HCl, víz, MeCN.

C) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

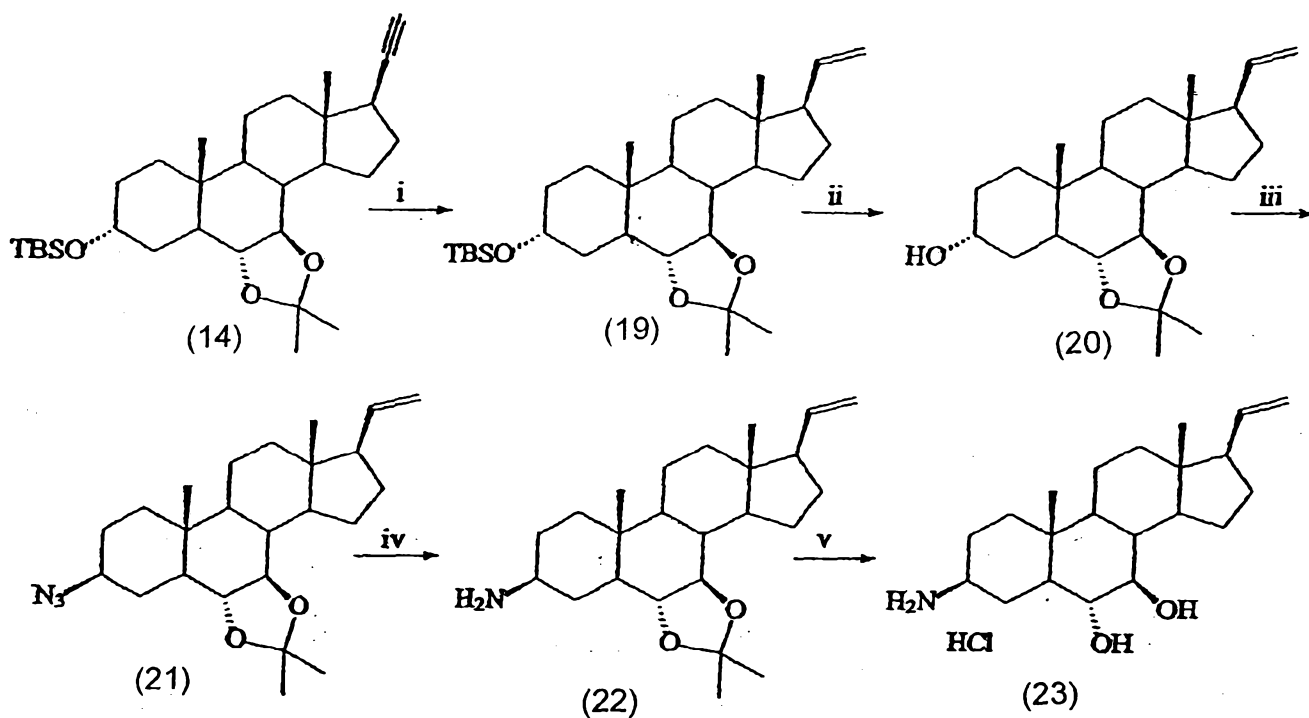


i) $n\text{-BuLi}$, THF; ii) Bu_4NF , THF; iii) ZnN_6 2pi, Ph_3P , DIAD, toluol;
 iv) LiAlH_4 , Et_2O ; v) HCl , víz, MeCN.

iv)

D) reakcióvázlat

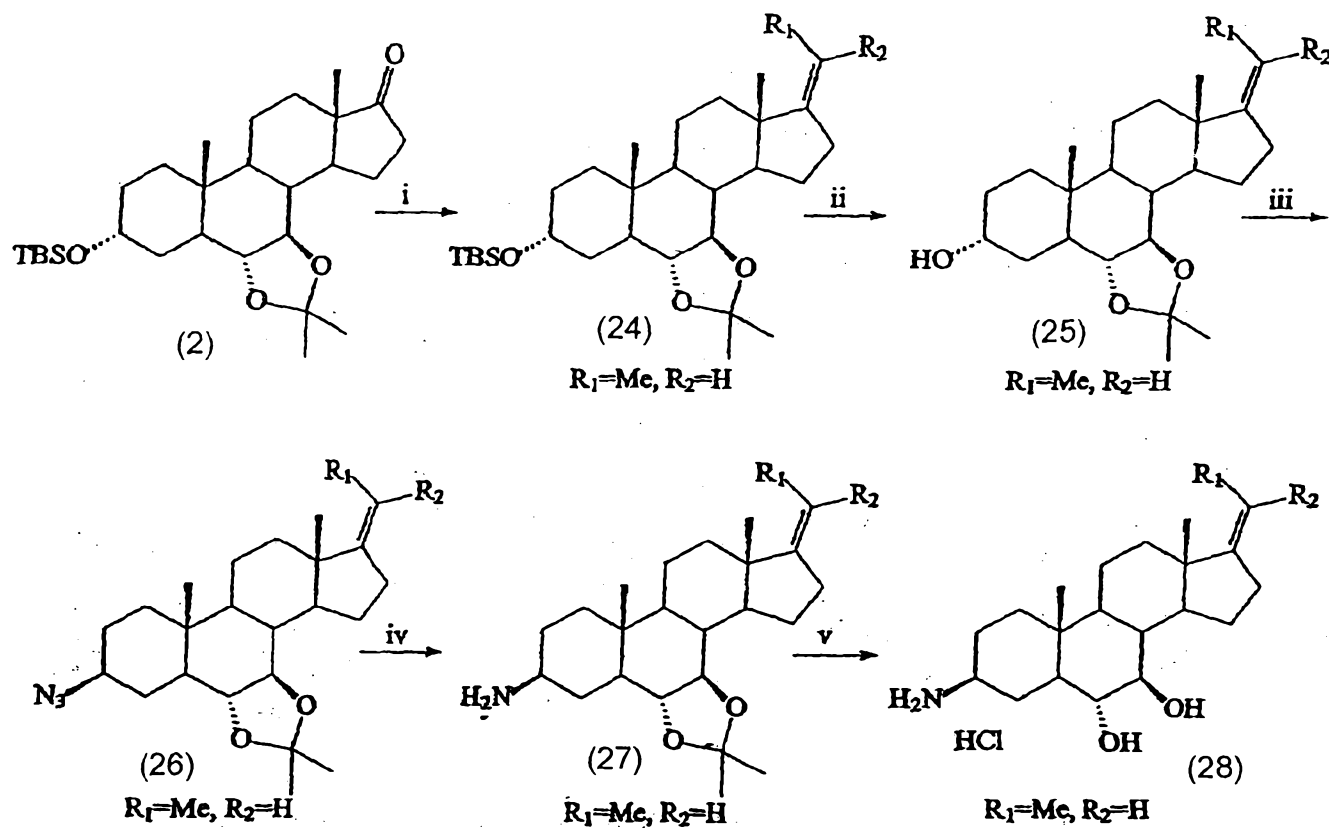
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



i) H_2 , Pd- $CaCO_3$; ii) Bu_4NF , THF; iii) $ZnN_6 \cdot 2pi$, Ph_3P , DIAD, toluol;

iv) $LiAlH_4$, Et_2O ; v) HCl , víz, MeCN.

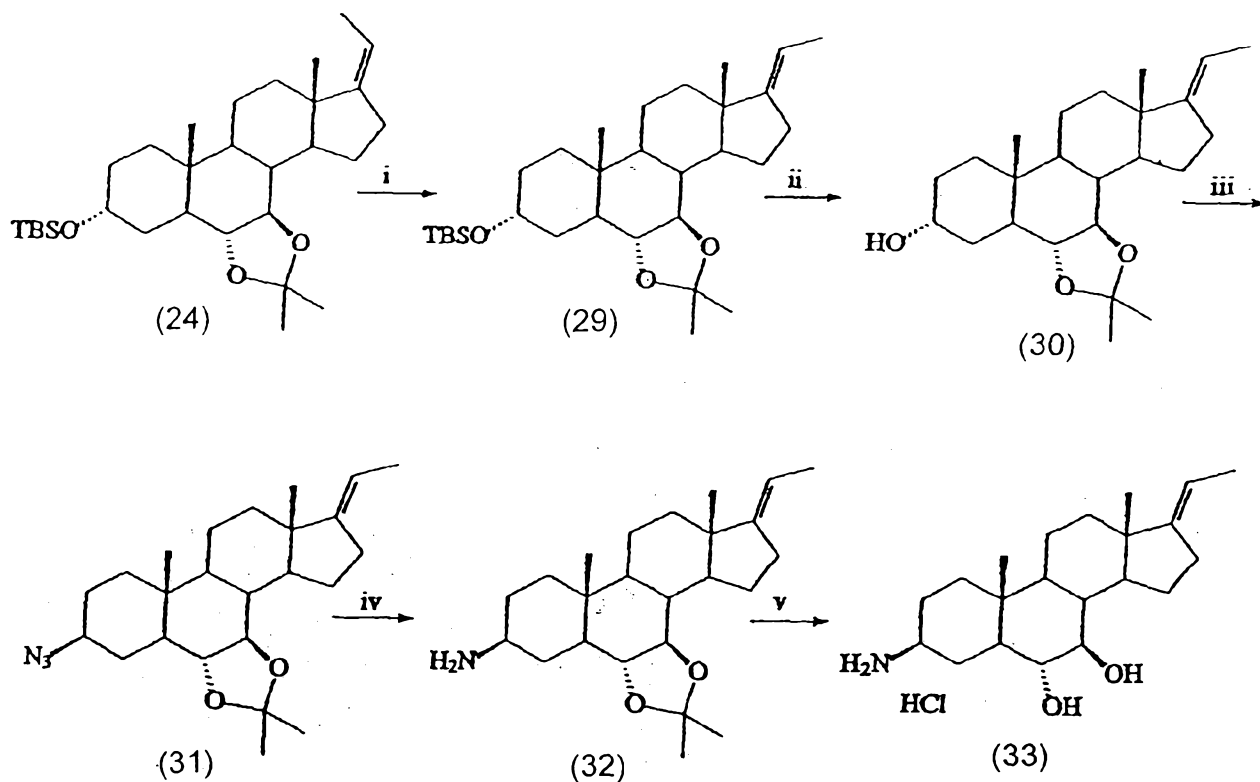
E) reakcióvázlat



i) EtPPh_3Br , KO^tBu toluol; ii) Bu_4NF , THF; iii) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol;
 iv) LiAlH_4 , Et_2O ; v) HCl , víz, MeCN .

F) reakcióvázlat

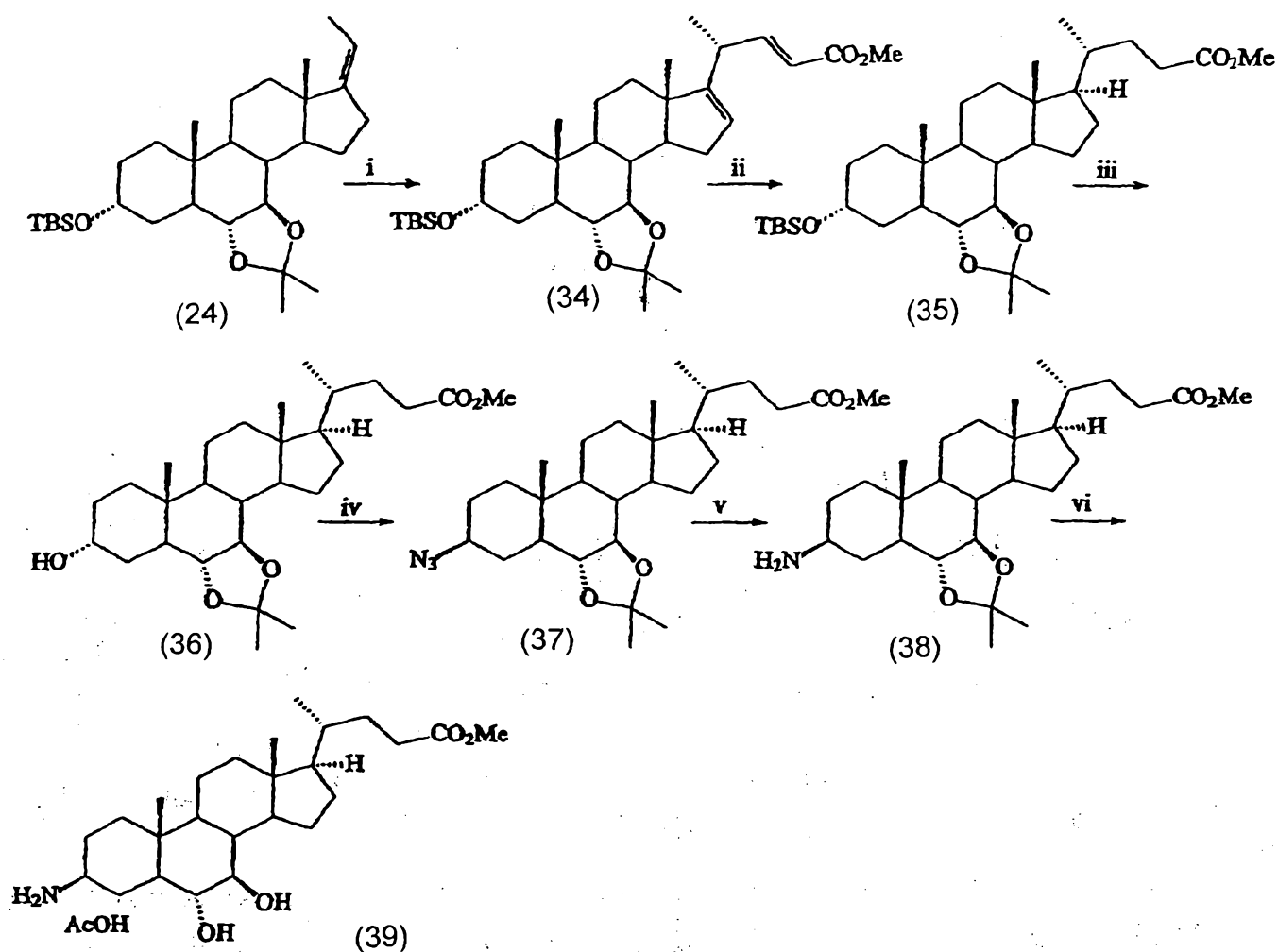
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



i) $(\text{PhS})_2$, $h\nu$, ciklohexán; ii) Bu_4NF , THF; iii) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol;
iv) LiAlH_4 , Et_2O ; v) HCl, víz, MeCN.

G) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

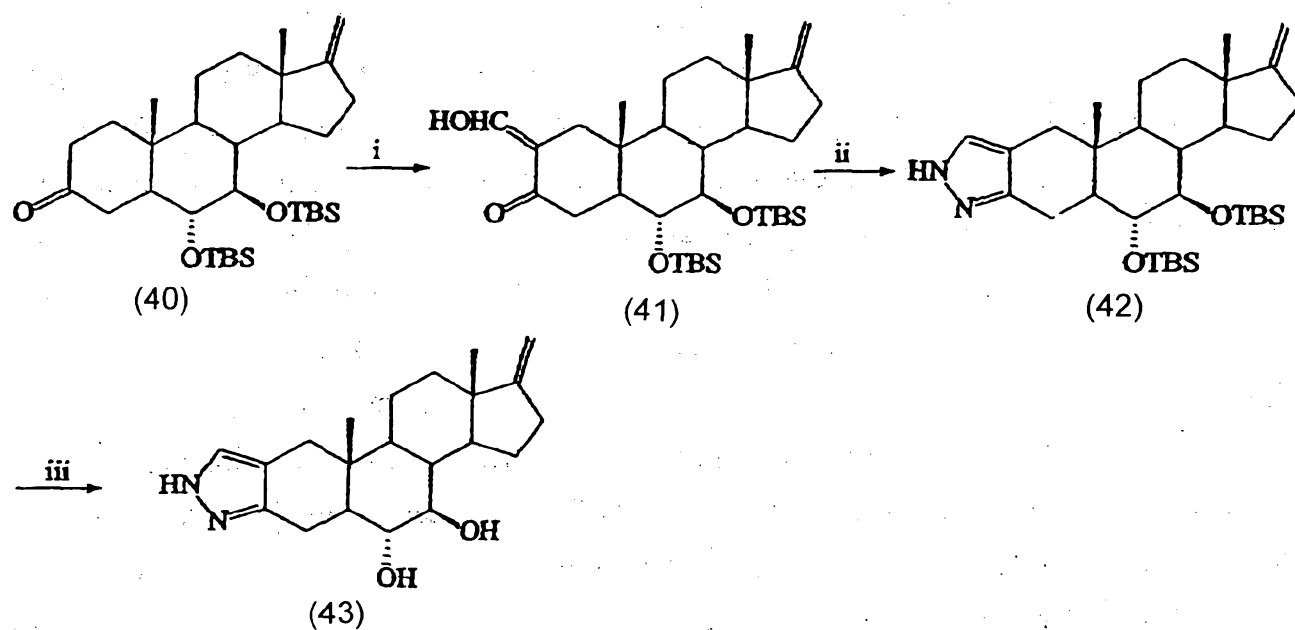


i) HCCCCO_2Me , Et_2AlCl ; ii) H_2 , Pt; iii) Bu_4NF , THF; iv) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; v) H_2 , Pd, EtOAc; vi) 80% ecetsav.

10/26

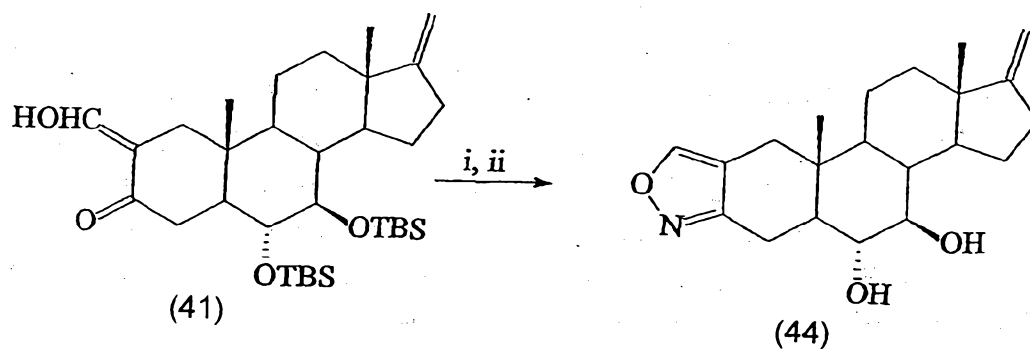
H) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



i) EtO_2CH , NaOMe, piridin; ii) N_2H_4 , EtOH; iii) Bu_4NF , THF.

I) reakcióvázlat

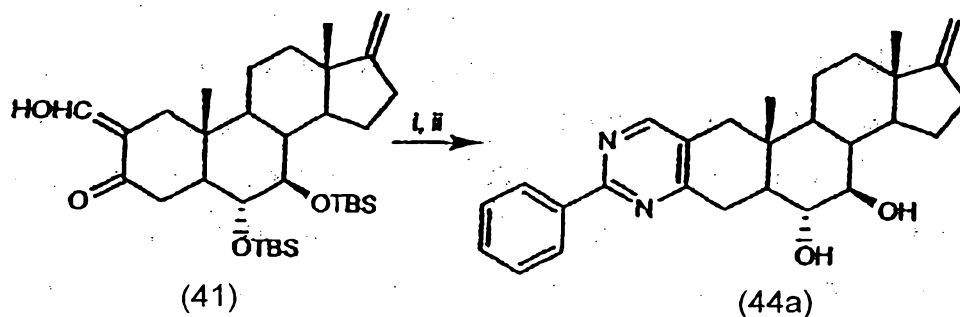


i) $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$, piridin; ii) Bu_4NF , THF.

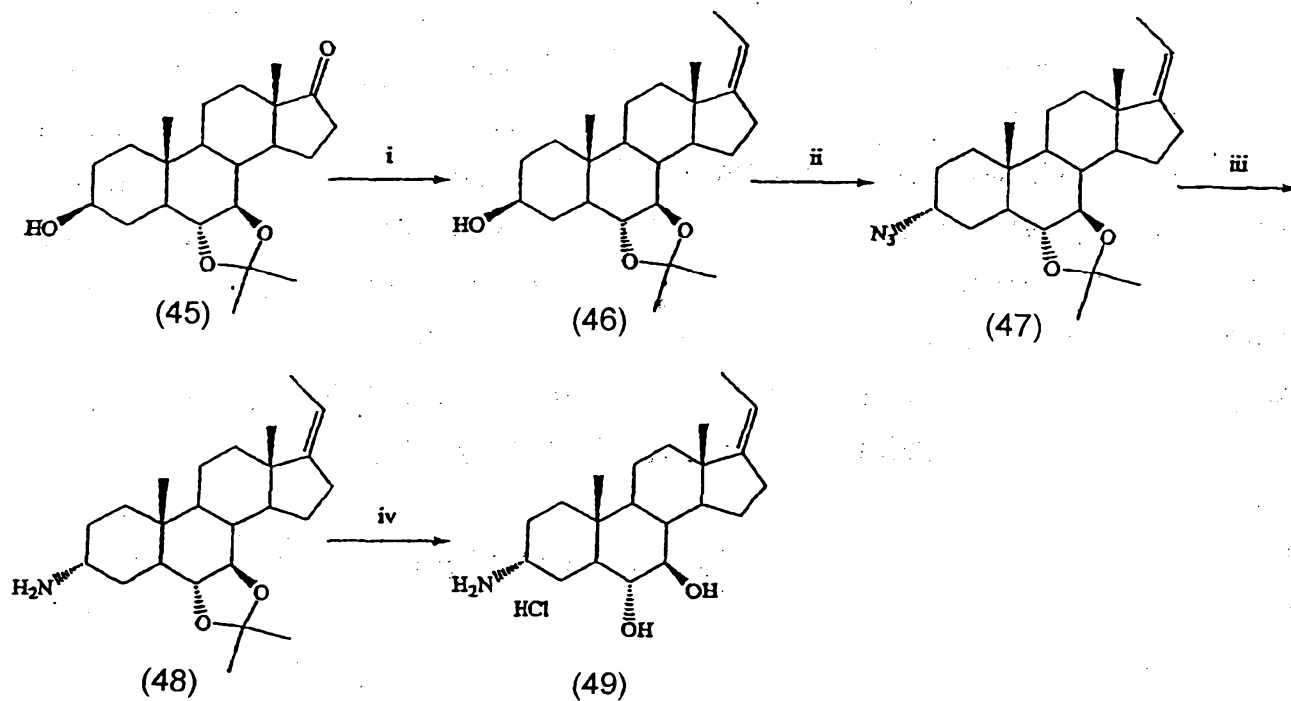
11/26

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

J) reakcióvázlat

i) benzamidin-hidroklorid, KOH, EtOH; ii) Bu_4NF , THF.

1. reakcióvázlat

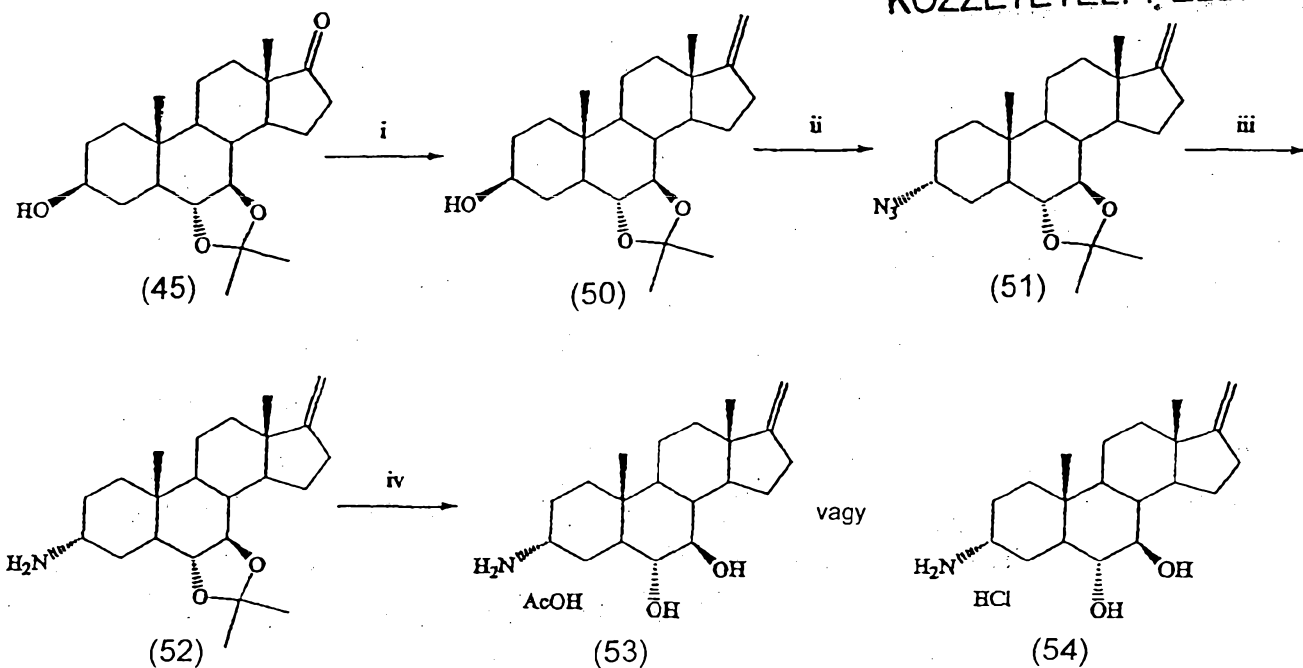


i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , toluol; ii) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol;
 iii) LiAlH_4 ; iv) HCl , THF, víz.

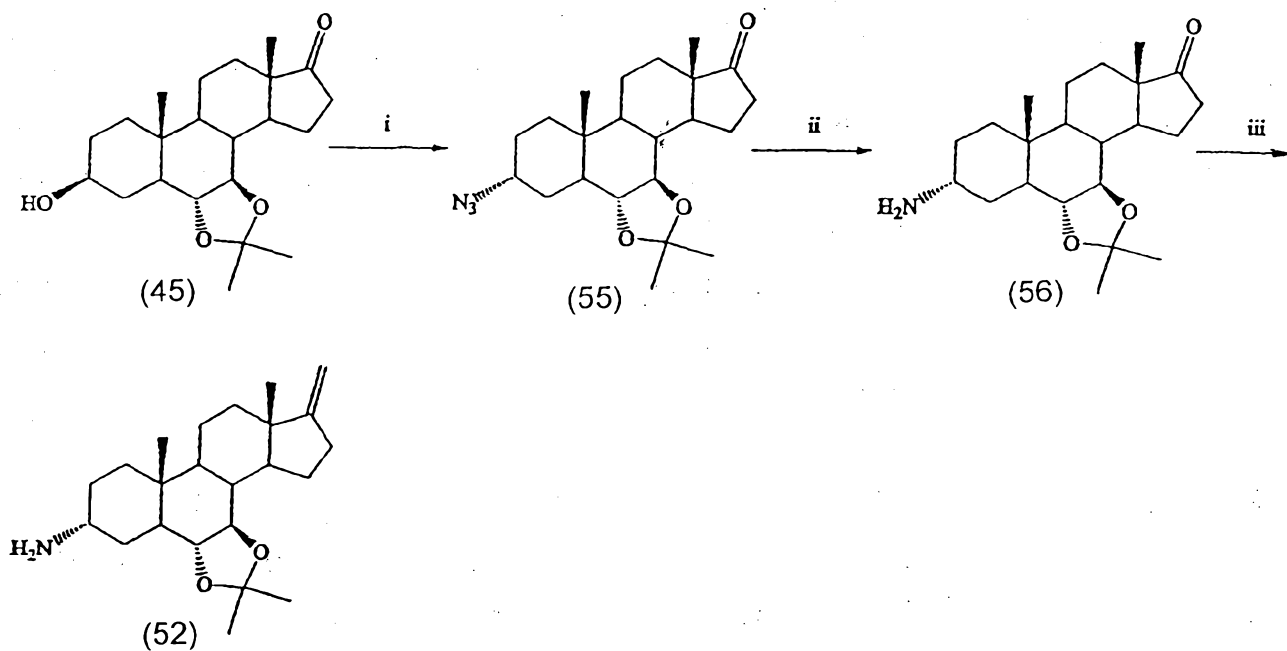
2. reakcióvázlat

12/26

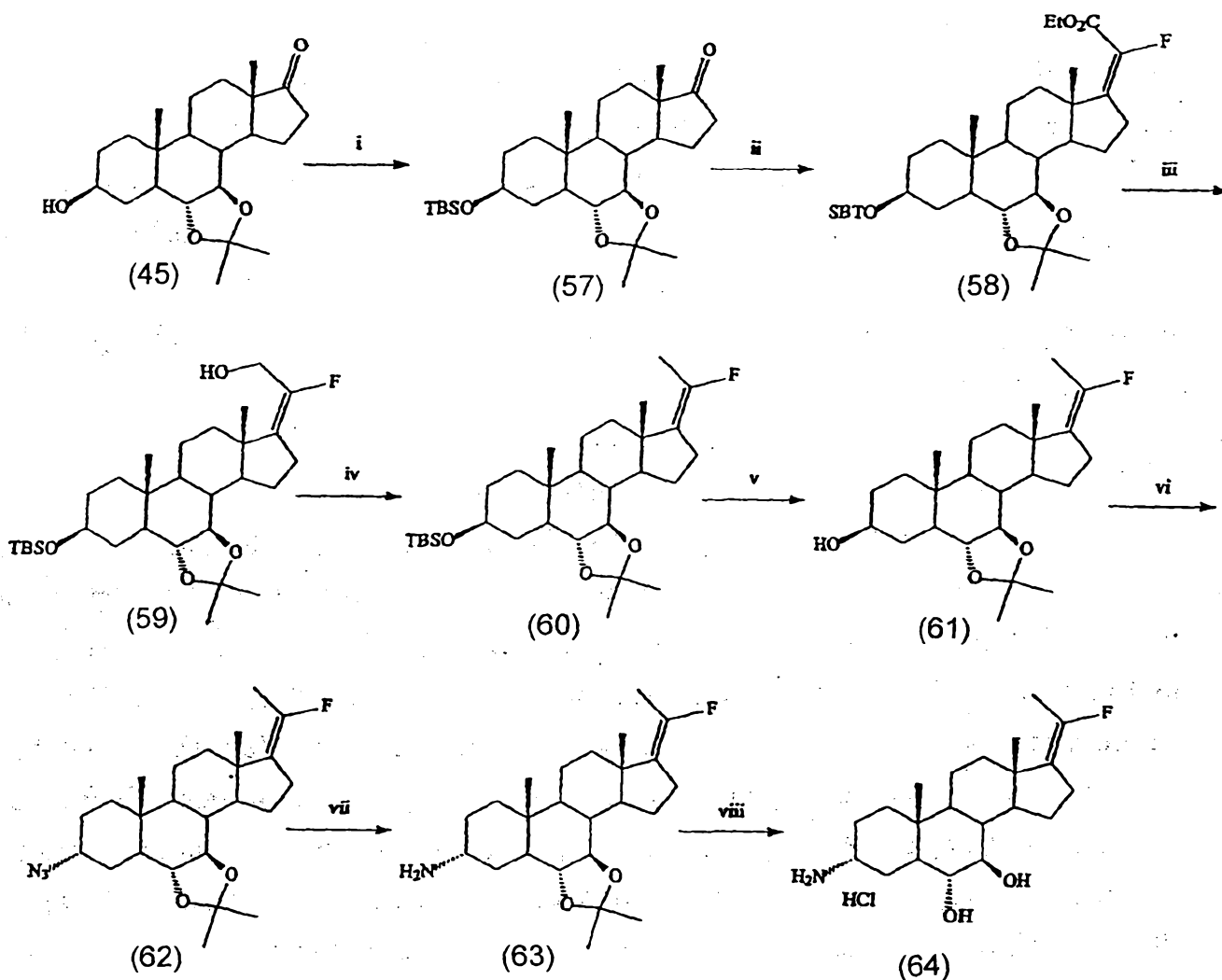
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF; ii) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol;iii) LiAlH_4 , Et_2O ; iv) 80% ecetsav vagy HCl , víz, MeCN.

3. reakcióvázlat

i) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; ii) H_2 , Pd, EtOAc; iii) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF.

4. reakcióvázlat

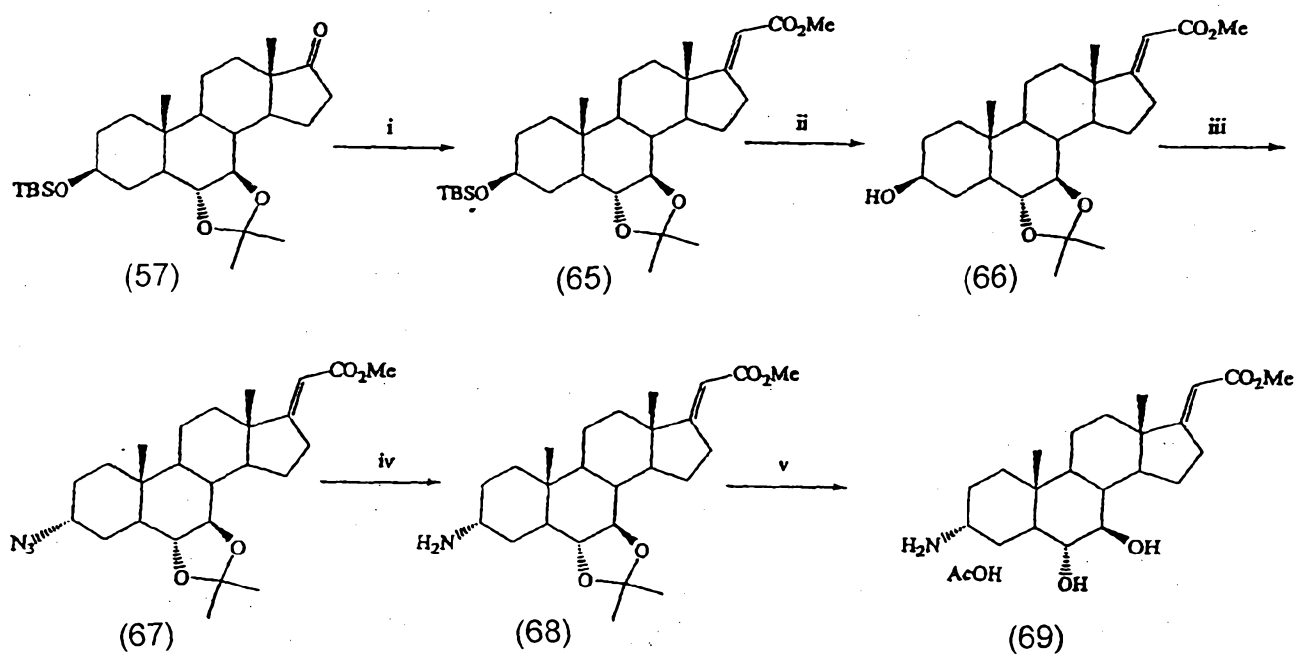


i) TBSCl, imidazol, DMF; ii) (EtO)₂P(O)CHFCO₂Et, LiN(TMS)₂, THF;

iii) LiAlH₄, Et₂O; iv) SO₃·Pi, THF; LiAlH₄; v) Bu₄NF, THF; vi)

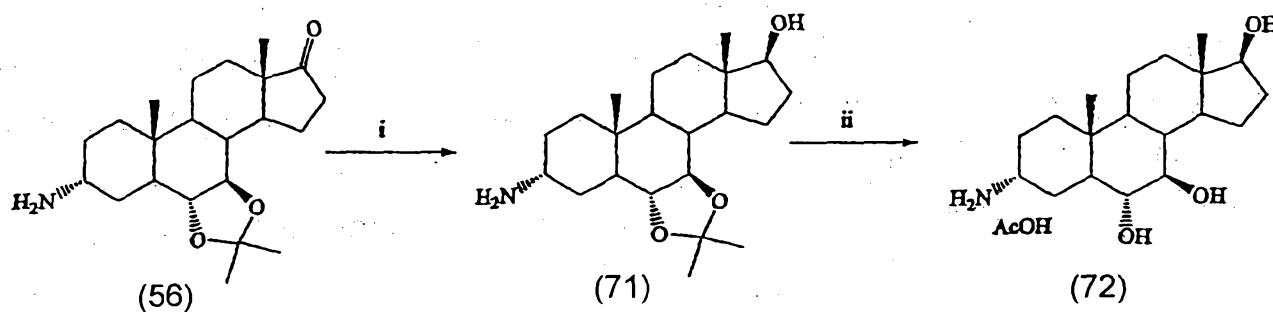
ZnN₆·2Pi, Ph₃P, DIAD, toluol; vii) LiAlH₄, Et₂O; viii) HCl, THF, víz.

5. reakcióvázlat



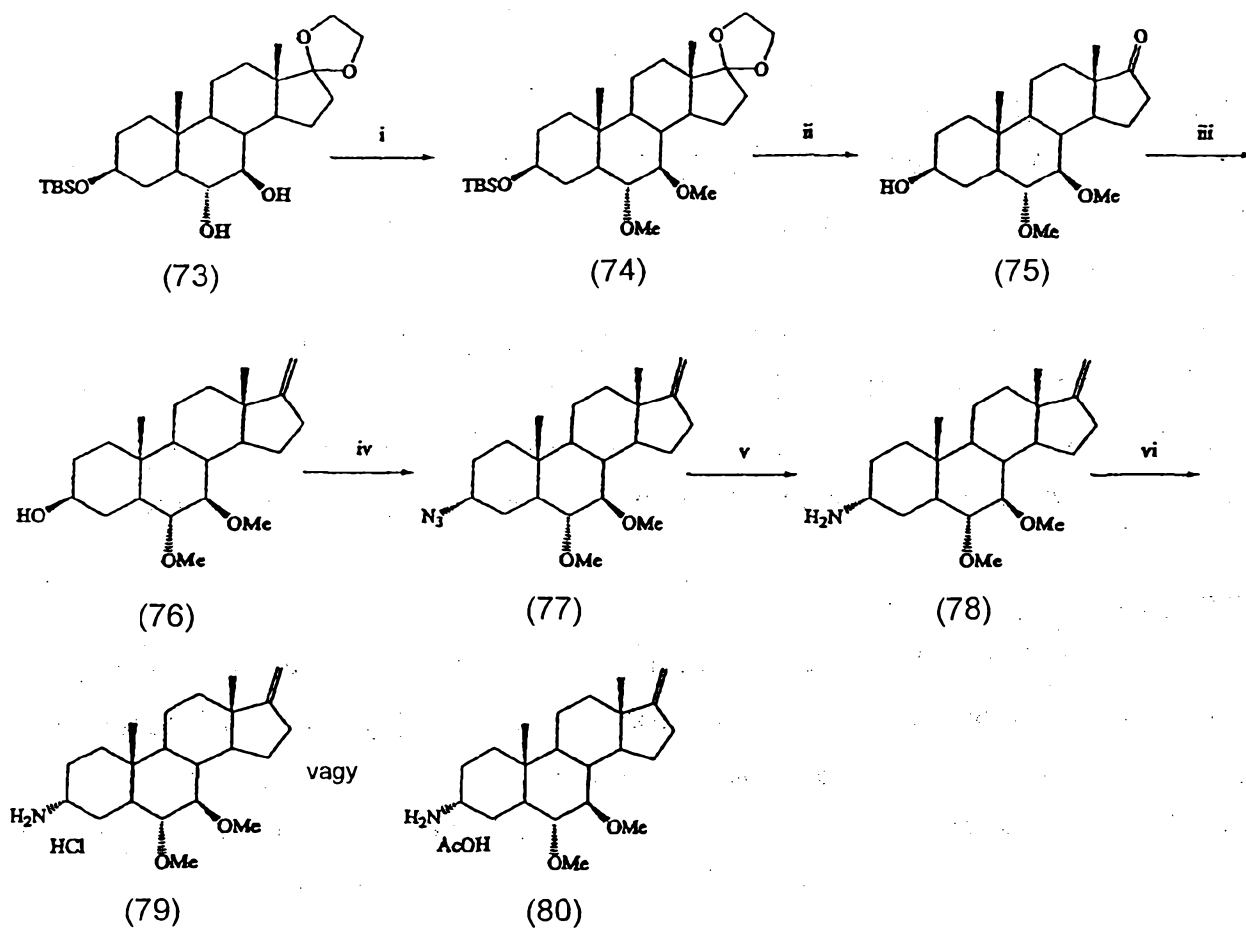
i) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHFCO}_2\text{Me}$, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF; ii) Bu_4NF , THF; iii) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; iv) H_2 , Pd, EtOAc; v) 80% ecetsav.

6. reakcióvázlat



i) NaBH_4 , MeOH; ii) 80% ecetsav.

7. reakcióvázlat



i) NaH, MeI, DMF; ii) 80% ecetsav; iii) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF;

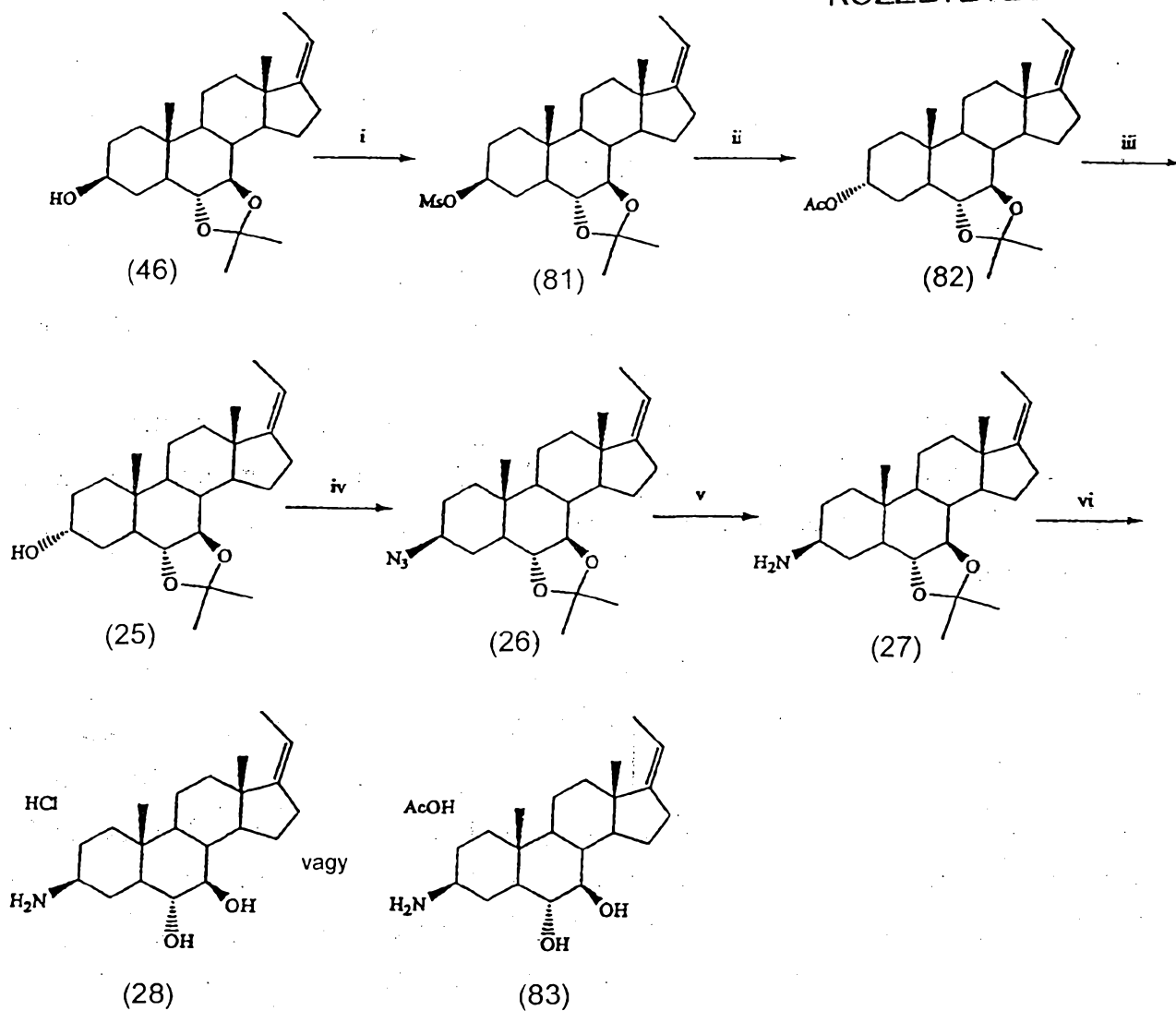
iv) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; v) LiAlH_4 , Et_2O ; vi) HCl, Et_2O , MeOH;

vagy ecetsav.

8. reakcióvázlat

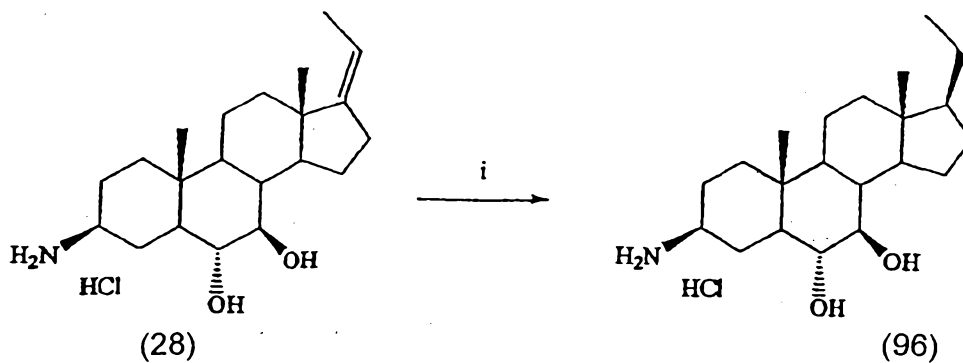
16/26

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



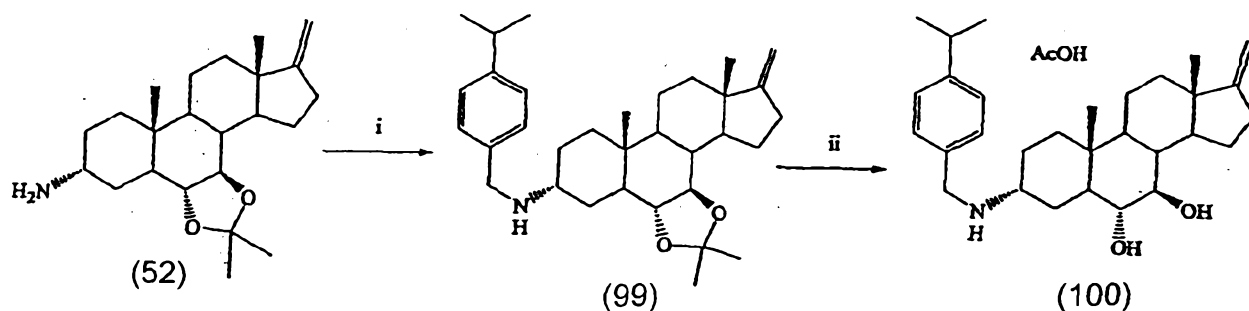
i) MsCl , piridin; ii) CsOAc , DMF, 100°C ; iii) NaOMe , MeOH ;
 iv) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{pi}$, Ph_3P , DIAD, toluol; v) LiAlH_4 , Et_2O ; vi) 4 M HCl dioxánban,
 THF, víz vagy 80% ecetsav.

9. reakcióvázlat



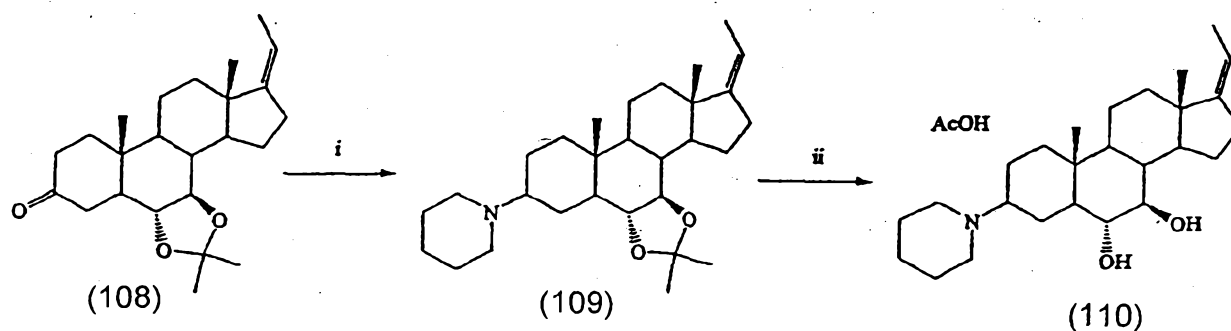
i) H_2 Pd/C, metanol.

10. reakcióvázlat



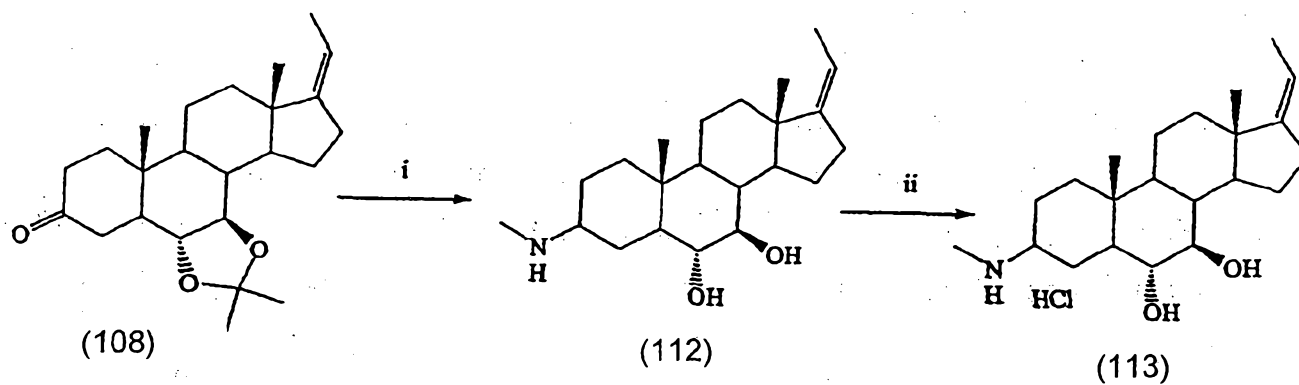
i) 4-izopropilbenzaldehyd, Ti(OⁱPr)₄, THF; NaBH₄, MeOH; ii) 80% ecetsav.

11. reakcióvázlat



i) piperidin, Ti(OⁱPr)₄, THF; NaBH₄, MeOH; ii) 80% ecetsav.

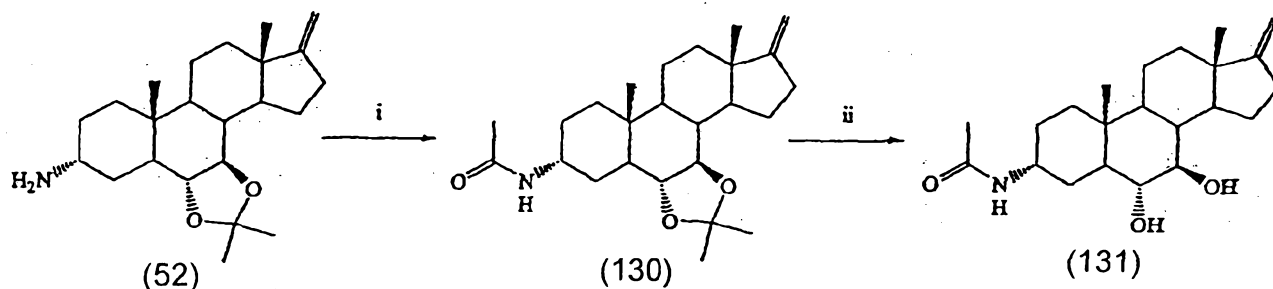
12. reakcióvázlat



i) metilamin-hidroklorid, Ti(OⁱPr)₄, THF; NaBH₄, MeOH; ii) HCl, víz, acetonitril.

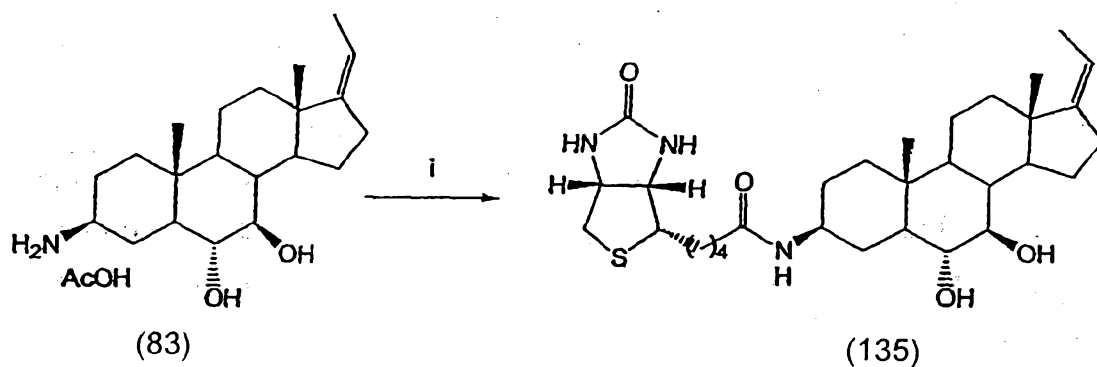
13. reakcióvázlat

18/26
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



i) acetyl-klorid, PS-DIEA, CH_2Cl_2 ; PS-triszamin; ii) 80% ecetsav.

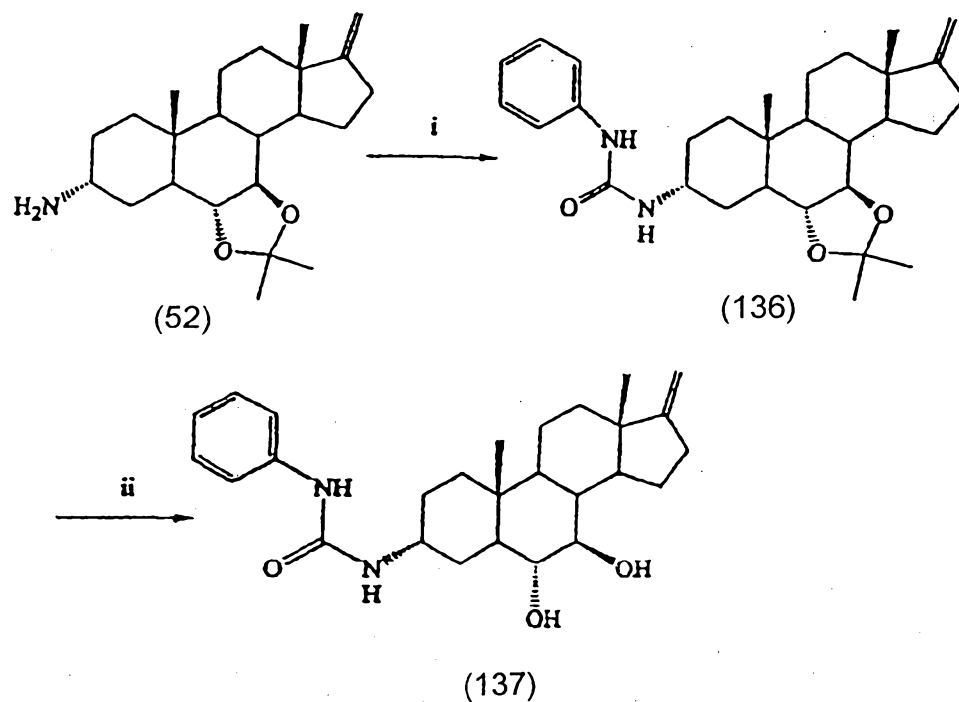
14. reakcióvázlat



i) Szulfo-NHS-biotin, Et_3N , MeOH, víz.

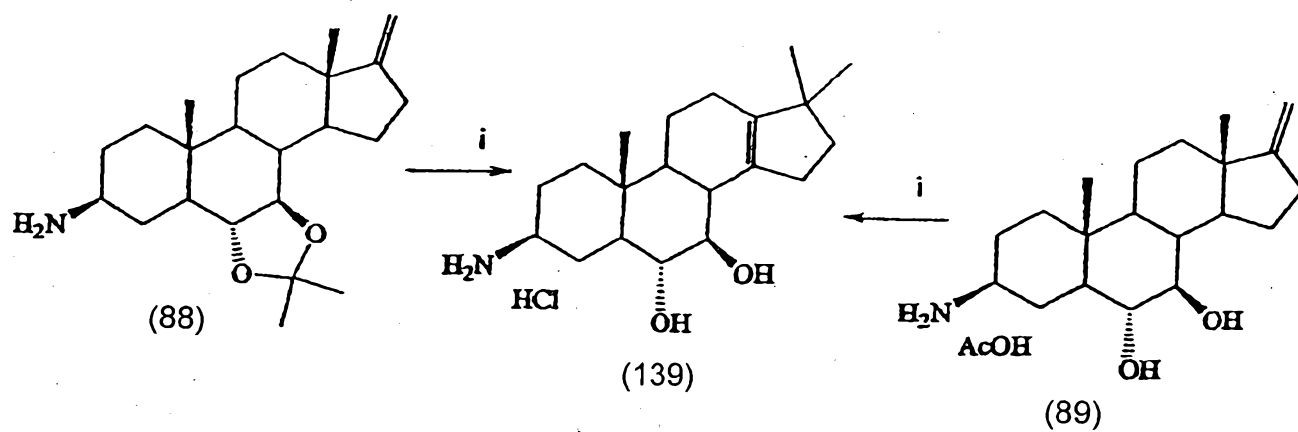
15. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



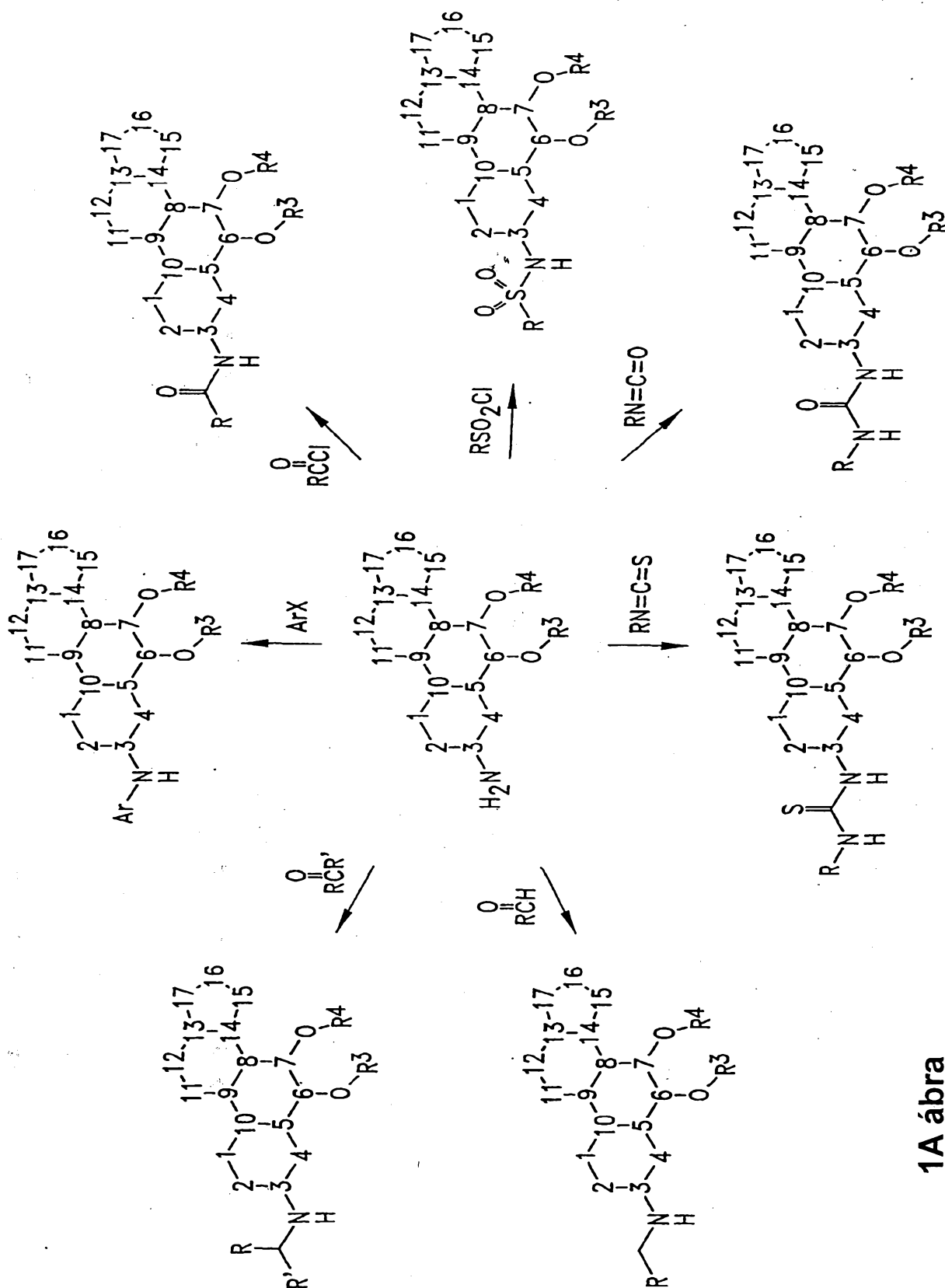
i) fenil-izocianát, PS-triszamin, CH_2Cl_2 ; ii) 80% ecetsav.

16. reakcióvázlat

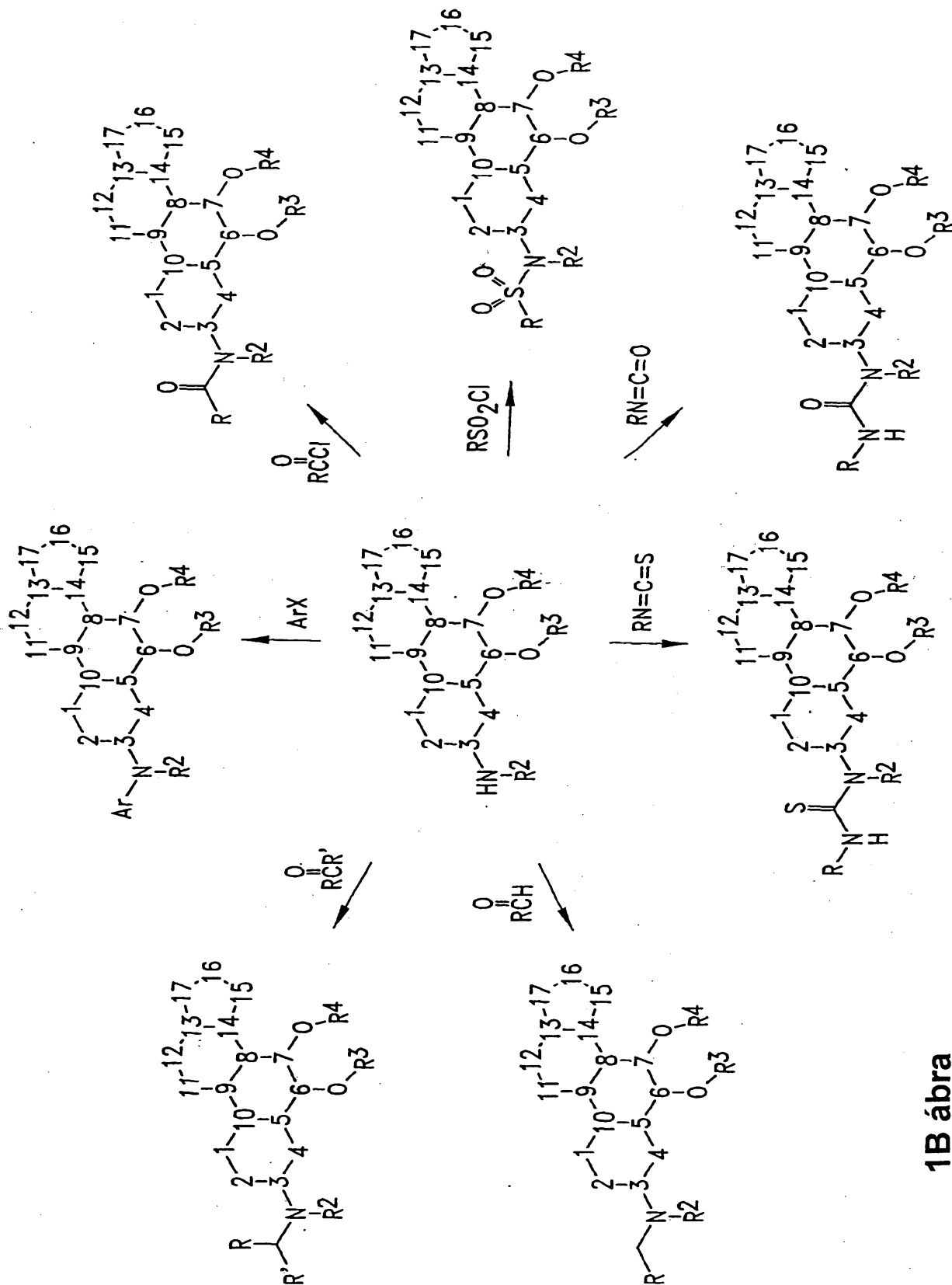


i) HCl, víz, metanol, 50°C .

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

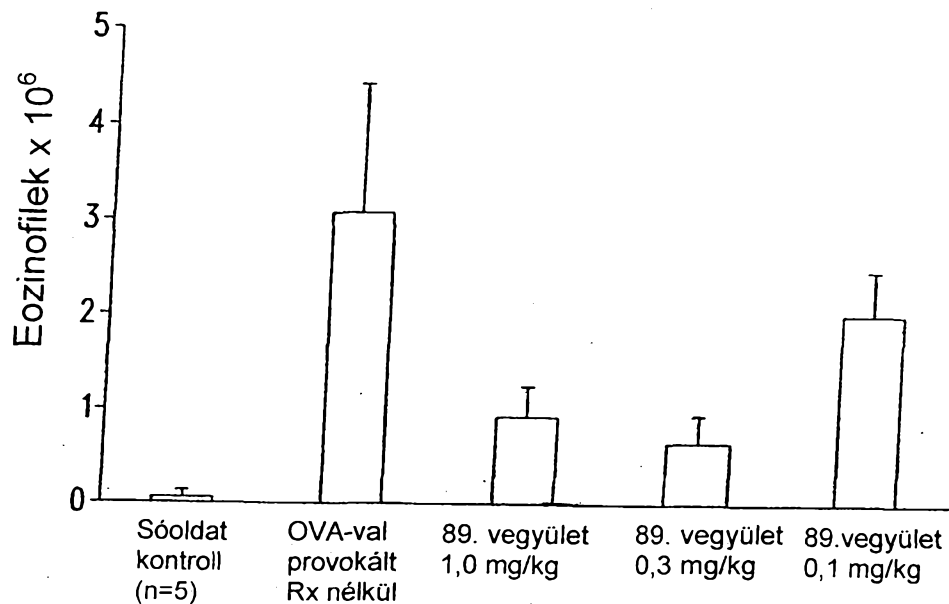


1A ábra

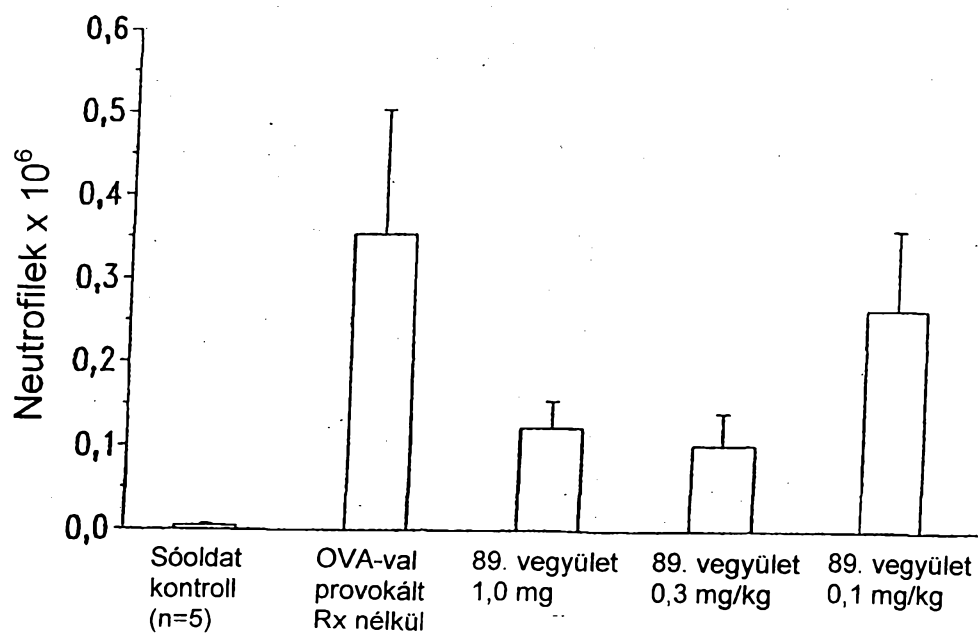


1B ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



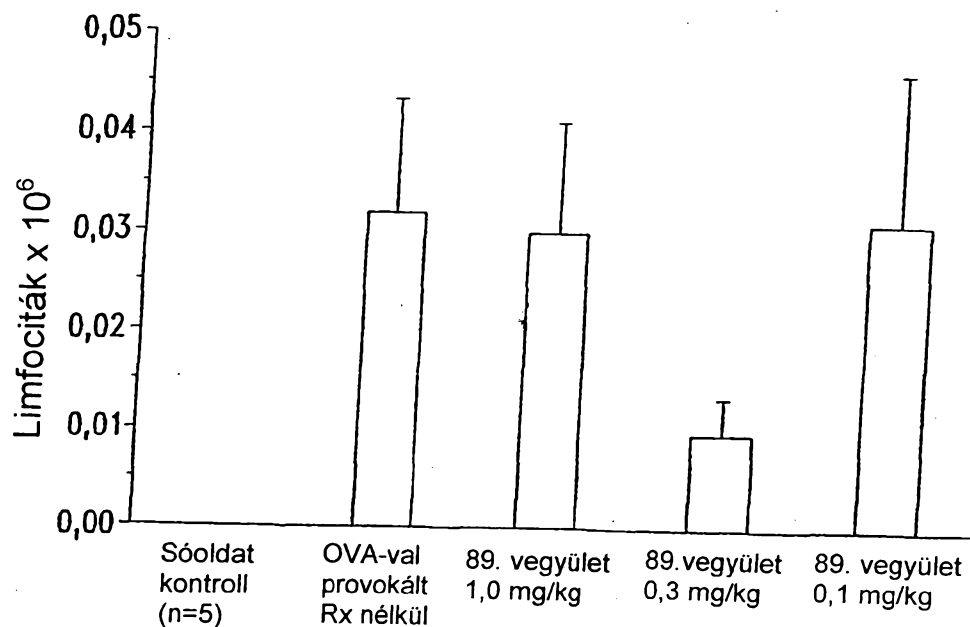
2A ábra



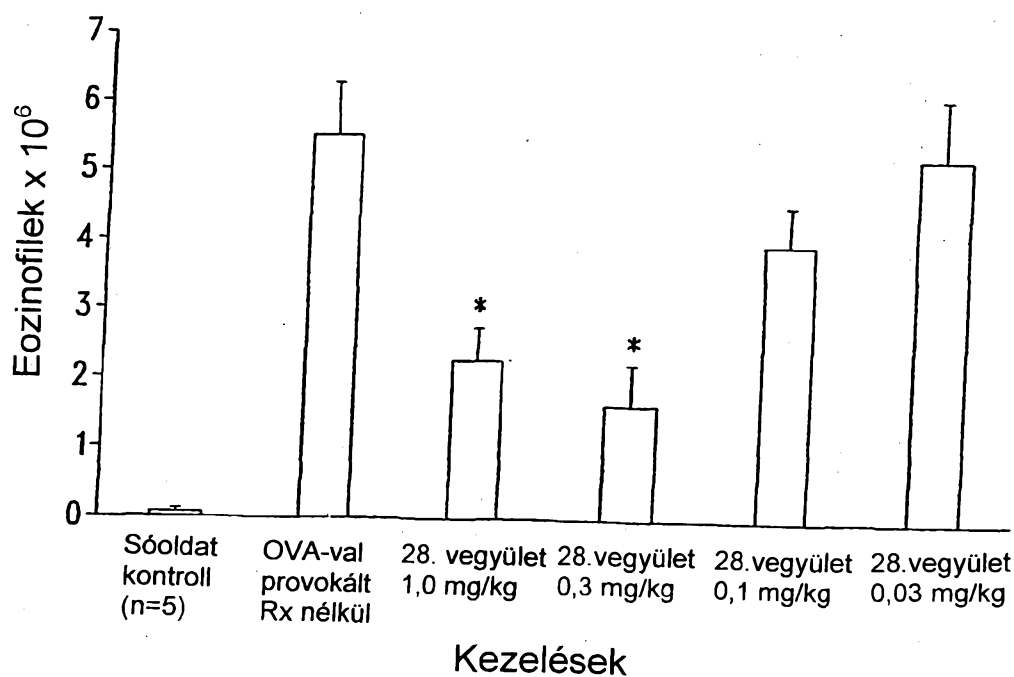
2B ábra

23/26

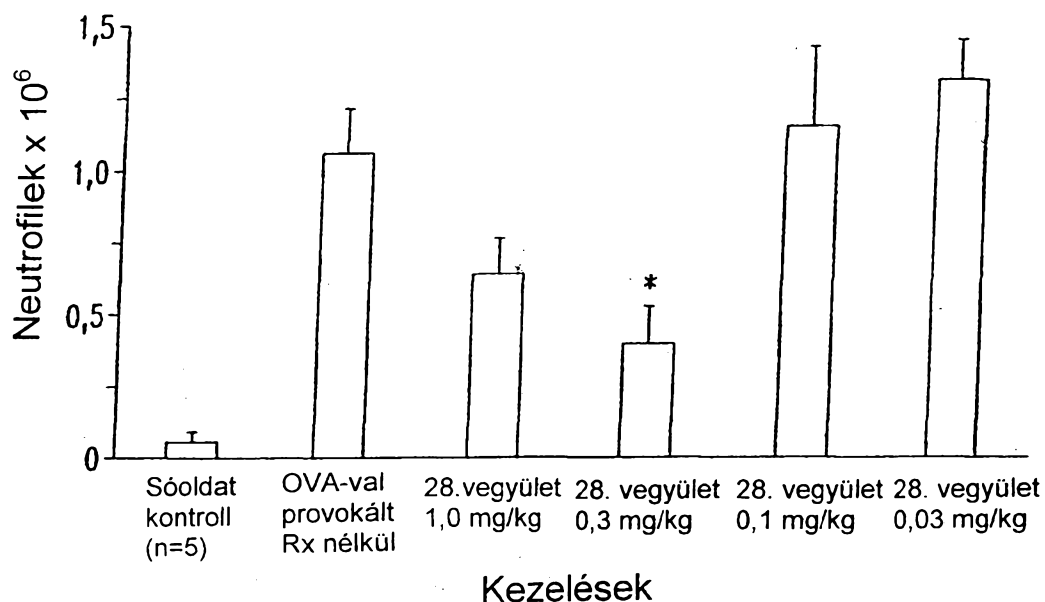
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



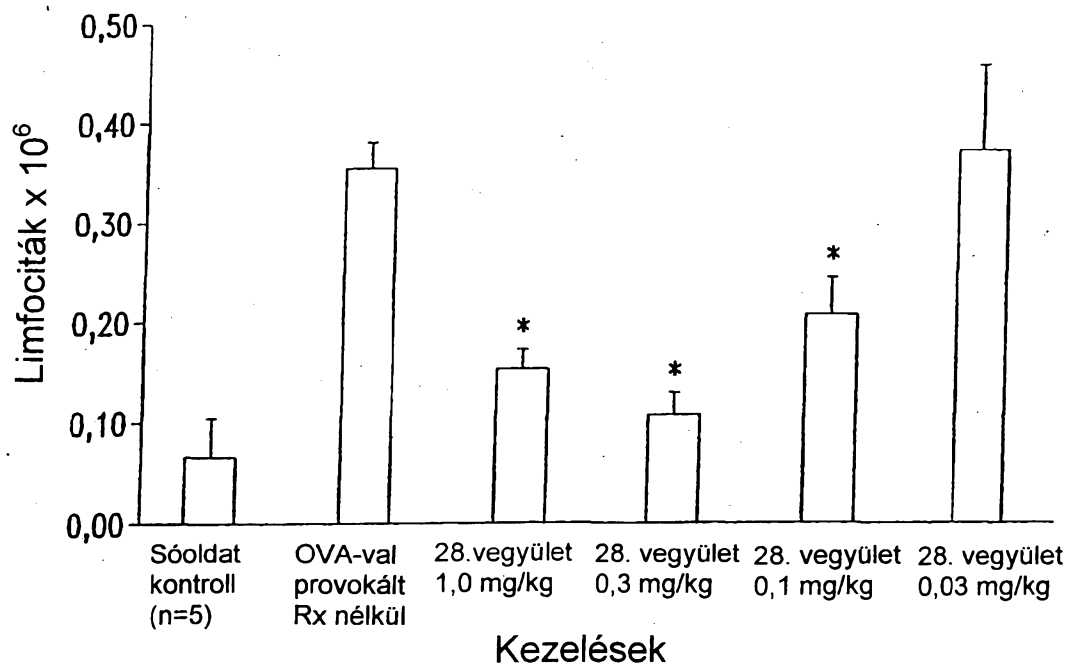
2C ábra



3A ábra

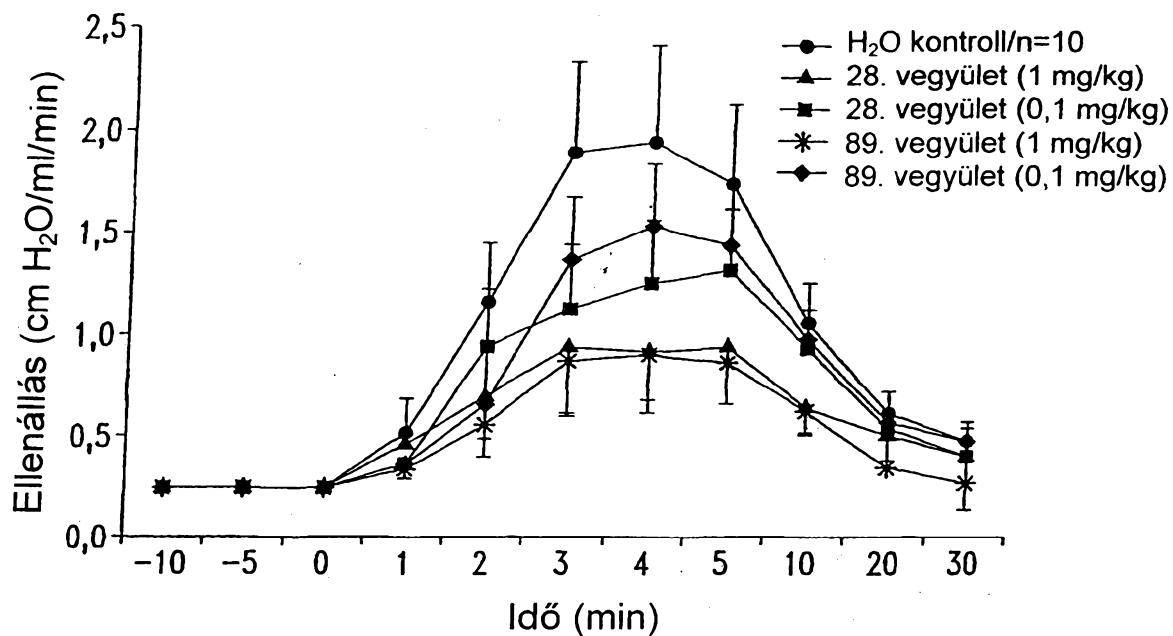


3B ábra

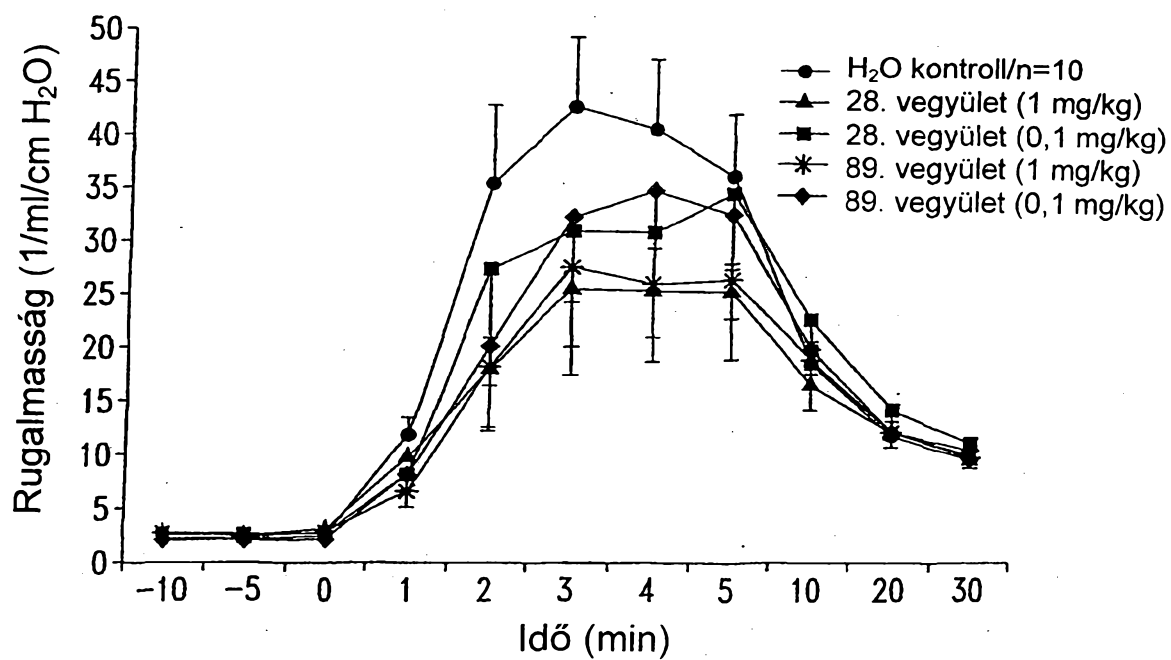


3C ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

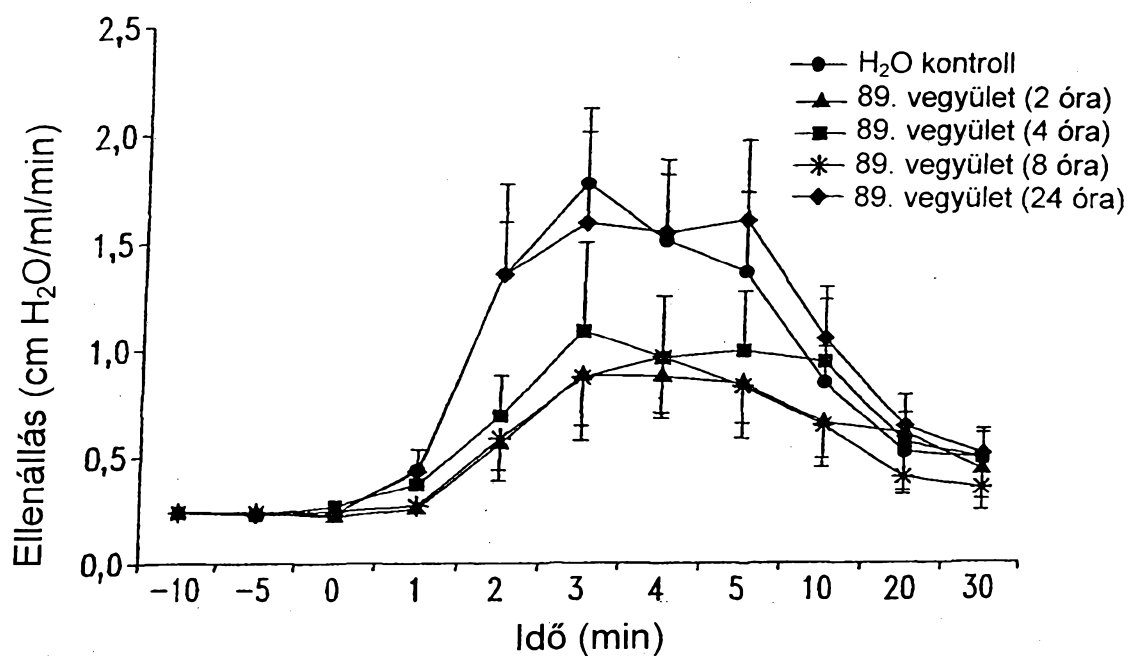


4. ábra

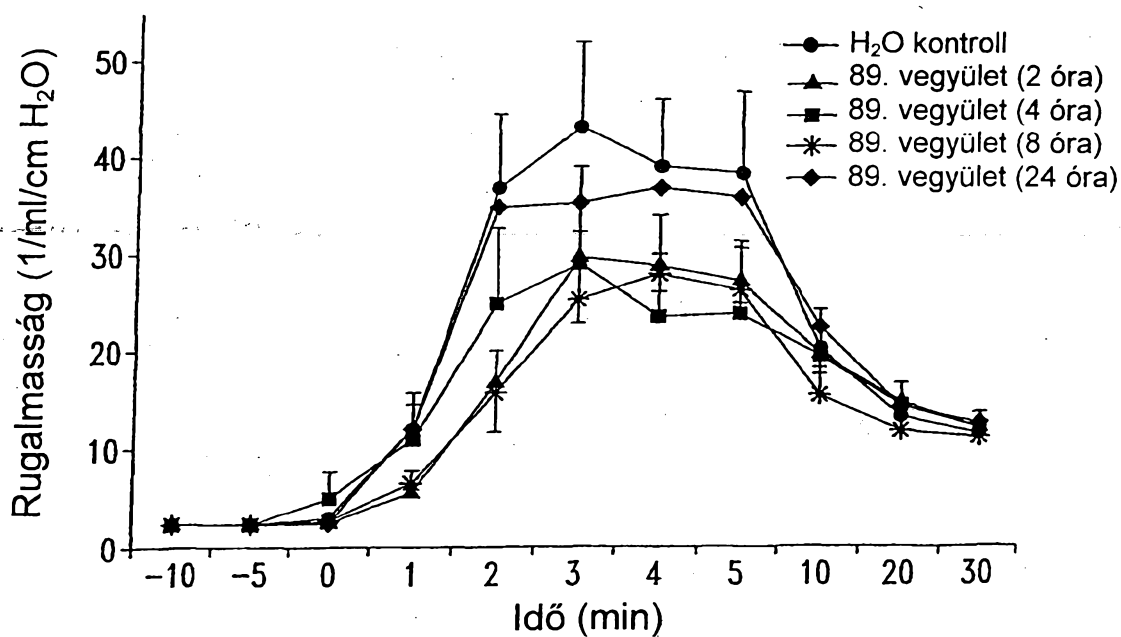


5. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. ábra



7. ábra