

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

**B**

(11)

**196433**

Bejelentés napja: (22) 1984.09.12. (21) (3435/84)

Nemzetközi  
osztályozás:  
(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 J 41/00

Közzététel napja: (41) (42) 1986.07.28.

Megjelent: (45) 1989.03.31.



Feltalálók: (72)  
dr. Sólyom Sándor,  
dr. Toldy Lajos,  
dr. Szilágyi Gézáné,  
Budapest, HU

Szabadalmas: (73)  
Gyógyszerkutató Intézet Kv.,  
Budapest, HU

## (54) ELJÁRÁS ÚJ 20-AMINO-SZTEREIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új pregnén-származékok sztereoizomerjeik és ezek keveréke formájában történő előállítására - ahol

R<sup>1</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 2-4 szénatomszámú alkanoilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése fenilcsoport,

az A gyűrű (1) vagy (2) általános képletű lehet, ahol

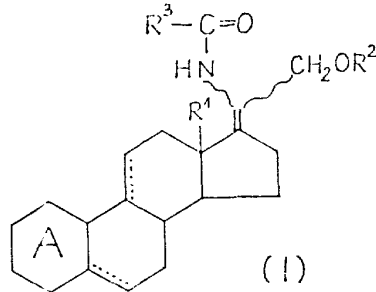
R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkoxycsoport,

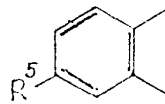
R<sup>6</sup> jelentése hidroxilcsoport, 2-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, oxocsoport vagy 2-3 szénatomszámú alkilénditio-csoport,

a pontozott vonal adott esetben jelenlévő egy vagy két további vegyértékkötést jelent,

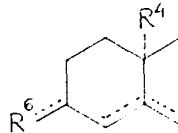
a hullámos vonal pedig arra utal, hogy az illető szubsztituens kétféle térhelyzetben kapcsolódhat az adott szénatomhoz - a vegyületek gyógyszerintermedierek.



(1)



(1)



(2)

196433

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új pregnén-származékok sztereoizomerjeik és ezek keveréke formájában történő előállítására - ahol

- R<sup>1</sup> jelentése metilcsoport,  
 R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 2-4 szénatomszámú alkanoilcsoport,  
 R<sup>3</sup> jelentése fenilcsoport,  
 az A gyűrű (1) vagy (2) általános képletű lehet, ahol  
 R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport,  
 R<sup>5</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alcoxics csoport,  
 R<sup>6</sup> jelentése hidroxilcsoport, 2-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, oxocsoport vagy 2-3 szénatomszámú alkilénditio-csoport,

a pontozott vonal adott esetben jelenlévő egy vagy két további vegyértékkötést jelent

a hullámos vonal pedig arra utal, hogy az illető szubsztituens kétféle térhelyzetben kapcsolódhat az adott szénatomhoz -.

A találmány szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületek értékes közti termékek a gyógyászati jelentőségű 21-hidroxi-pregnán-származékok előállítása során.

A pregnánokra és kortikoszteroidokra jellemző 17-es oldallánc kiépítése többek között 17-oxo-szteroidok és egy megfelelő reagens kondenzációjával kapott vegyületek előállítása, valamint ezek továbbalakítása révén lehetséges.

Az irodalomból ismert eljárások és ezek hátrányai a következők:

G. Neef és munkatársai Chem. Ber. 113, 1184 (1980) alatti közleményükben 17-oxo-szteroidok és metoxi-ecetsavészter kondenzációját írják le. Az alkalmazott metoxi-ecetsavészter és ketoszteroid reakciója -60 °C-on butil-lítium-diiopropilaminnal történő deprotonálással valósítható csak meg. Az alacsony hőmérséklet nehezen tartható, a butil-lítium-reagens pedig nehezen kezelhető. A ketoszteroid 3-hidroxil-csoportját a reakció során etilészterként védik. Ennek későbbi - nem problémamentes - lehasításáról nem tesznek említést.

G. Haffner és munkatársai Chem. Ber. 111, 1533 (1978) alatti közleménye cianecetsavészterrel történő kondenzációt ismertet. Itt speciális körülményeket igényel a kondenzációs lépésben kapott 20-ciano-pregnén-21-sav-észterek autooxidációja, melynek révén a szerzők 20-oxo-pregnén-21-sav-észterekhez jutnak. A reakció melléktermékmentesen csak LiH/Cu(I) sók alkalmazásával kivitelezhető. A 21-karbonsav-észterek redukációjáról nincs szó.

Izocián-ecetsavészter és 17-oxo-szteroidok kondenzációját két munkacsoport is megvalósította. U. Schöllkopf és K. Hantke Chem. Ber. 109, 3964 (1976) alatti közleményükben csak egyetlen lépést írnak le és ezt

is a következő közlemény kiigazítja, helyesbíti.

L. Nedelec és munkatársai (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981, 775) a KötBu/izocián-ecetsav-etilészteres kondenzációs lépésben a várható 2-sztereoizomer mellett átésztereződés miatt melléktermékként terc-butil-észtert tartalmazó terméket is kapnak, mely az eljárás szelektivitását csökkenti.

Triklór-ecetsav-etilészter és metoxi-diklórecetsav-észterek valamint 17-oxo-szteroidok közötti kondenzációs reakcióval jutottak pregnán-intermedierekhez A. R. Daniewski és munkatársai [J. Org. Chem. 47, 2993 (1982); Synthesis 132 (1984)]. Ezen eljárások kondenzációs lépéséhez a közismerten nehezen kezelhető dietil-alumínium-kloridot és cinkport alkalmazzák. A gyúlékony trietil-alumínium-klorid miatt védőgázatmosfera használata nélkülözhetetlen.

D. H. R. Barton és munkatársai J. Chem. Soc. Chem. Commun. 774 (1981) alatti közleményükben  $\alpha$ -izociano-etil-dietil-foszfónát és 17-oxo-szteroidok kondenzációját, valamint a kapott 17(20)-pregnén-származékok továbbalakítását ismertetik. Az eljárás hátránya, hogy a használt  $\alpha$ -izociano-etil-dietil-foszfónát-reagens csak több lépésben készíthető el, továbbá a kondenzációt követően a 21-oxigén-funkció kialakításához ugyancsak további reakciólépések szükségesek.

Barton és munkatársai dehidroepiandrosteron és nitrometán kondenzációjával előállított intermedierre épülő pregnán-szintézisről is beszámolnak [J. Chem. Soc. Chem. Commun. 551 (1982)]. Ebben az esetben a pregnán-oldallánc 2 szénatomját egymást követően 2 lépésben lehet csak felépíteni. Az így kapott 20-nitro-pregnén-származék nitro-csoportja pedig csak több reakció lépéssel alakítható át 20-oxo-csoporttá.

A fent ismertetett módszerek általános jellemzője, hogy a kondenzációs lépést bázis jelenlétében kell végrehajtani.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a 17-oxo-szteroidok jó hozammal vihetők kondenzációs reakcióba a (III) képletű 2-fenil-2-oxozalin-2-on-származékokkal, ha a reakciót titán-tetraklorid jelenlétében hajtjuk végre, a keletkező komplexet piridinnel bontjuk meg. A 17-oxo-szteroidok ilyen típusú átalakítása az irodalomban eddig nem volt ismert.

Továbbá azt találtuk, hogy az így kapott (IV) általános képletű új azlakton-származékok rövidszénláncú alkálifém-alkoholátokkal közel kvantitatív hozammal alakíthatók át az (V) általános képletű új 20-acilamino-pregn-17-én-21-sav-észterekké, melyekből az észter-csoport redukációjával és adott esetben ezt követő acilezéssel jó hozammal állíthatjuk elő az (I) általános képletű új pregnén-származékokat. A 3-as helyzetű tio-  
 -ketál csoport oxocsoporttá hidrolizálható.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új pregnén-szar-

mazékok sztereoizomerjeik és ezek keveréke formájában történő előállítására - ahol

R<sup>1</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 2-4 szénatomszámú alkanoilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése fenilcsoport,

az A gyűrű (1) vagy (2) általános képletű lehet, ahol

R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkoxicssoport,

R<sup>6</sup> jelentése hidroxilcsoport, 2-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, oxocsoport vagy 2-3 szénatomszámú alkilenditio-csoport,

a pontozott vonal esetben jelenlévő egy vagy két további vegyértékkötést jelent, a hullámos vonal pedig arra utal, hogy az illető szubsztituens kétféle térhelyzetben kapcsolódhat az adott szénatomhoz - amely abban áll, hogy

a) valamely (II) általános képletű 17-oxo-szteroid-származékot - ahol R<sup>1</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, valamint a pontozott vonalak jelentése a fenti - egy (III) általános képletű azlakton-származékkal - ahol R<sup>3</sup> jelentése a fenti - titánetraktorid jelenlétében reagáltatunk, majd a reakcióelegyet valamely szerves bázissal kezeljük, a kapott (IV) általános képletű 17-(2'-fenil-oxazolin-4'-ilidén)-androsztén-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, valamint a pontozott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a fenti-, egy 1-3 szénatomszámú alkálifém-alkohollal reagáltatjuk, és a kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, továbbá a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - valamely komplex alumínium-hidriddel redukáljuk, vagy

a2) valamely (IV) általános képletű 17-(2'-fenil-oxazolin-4'-ilidén)-androsztén-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, a pontozott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a fenti - egy 1-3 szénatomszámú alkálifémalkohollal reagáltatunk, és a kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, továbbá a pontozott vonalak és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - egy komplex alumínium-hidriddel redukáljuk, vagy

a3) valamely (V) általános képletű 20-acilamino-pregn-17-én-21-sav-alkilészter-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, a pontozott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a fenti, továbbá R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - egy komplex alumínium-hidriddel redukálunk, majd kívánt esetben egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az

A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> valamint a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>2</sup> hidrogénatomot jelent - valamely 2-4 szénatomszámú alkánkarbonsav aktív származékával acilezünk és/vagy valamely fenti módon kapott olyan (I) általános képletű vegyületben - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jelentése a fenti és az A gyűrű (2) általános képletű csoportot jelent, R<sup>4</sup>, valamint a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti, továbbá R<sup>6</sup> jelentése 2-3 szénatomszámú alkilenditio-csoport - az alkilenditio-csoportot hidrolizissal illetve oxidatív vagy alkilező hidrolizissal oxocsoporttá alakítjuk és/vagy kívánt esetben valamely, a fenti módon kapott (I) általános képletű vegyület szerkezeti izomerjeit egymástól elválasztjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint hippursavból vízelvonással előállítható 2-fenil-2-oxazolin-5-ont [M. Crawford és W. T. Little: J. Chem. Soc. 729 (1959)] viszünk 17-oxo-szteroidokkal kondenzációs reakcióba.

Kondenzáló szerként titánetraktoridot alkalmazunk. A kondenzációt előnyösen oly módon hajtjuk végre, hogy a ketoszteroid valamint a feleslegben (pl. 5-50% feleslegben) alkalmazott 2-fenil-2-oxazolin-5-on tetrahidrofuranos oldatát 1-30 ekvivalens, előnyösen 3-12 ekvivalens titánetraktoridot tartalmazó széntetraktoridhoz csepegtetjük, majd ezt követően a reakcióelegyhez az alkalmazott titánetraktoriddal ekvivalens vagy kis feleslegű szerves bázist, előnyösen piridint csepegtetünk. A reakció végén az elegyet vízzel vagy vizes konyhasó-oldattal elbontjuk és a terméket extrakcióval elkülönítjük. Az így kapott, (IV) általános képletű 17-oxazolinilidén-szteroidokat geometriai izomerjeik (Z/E) keverékeként izoláljuk. Az izomerek kromatográfias és/vagy kristályosítási módszerekkel szétválaszthatók, azonban erre a következő reakciólépés végrehajtásához nincs szükség.

A találmány szerinti eljárás következő lépésében a (IV) általános képletű vegyületek azlakton-gyűrűjét egy alacsony szénatomszámú alkálifém-alkohollal felnyitjuk és így (V) általános képletű pregnén-21-sav-észterekhez jutunk. A reakciót előnyösen nátrium-metilát metanolos oldatával szobahőmérsékleten hajtjuk végre. A nátriummetilátot általában feleslegben alkalmazzuk, de a reakció ekvivalens mennyiségűnél kevesebb nátrium-metiláttal is végbemegy. Az (V) általános képletű vegyületek általában kvantitatív hozammal keletkeznek. Magától értetődő hogy ha a reakció során a (IV) általános képletű vegyületet izomer keverék formájában alkalmazuk, akkor az (V) általános képletű vegyület is Z/E izomerek keverékeként keletkezik. Egyetlen sztereoizomerből a megfelelő és sztereoegységes (V) általános képletű vegyület keletkezik.

Az (V) általános képletű vegyületek karbalkoxi-csoportjának redukcióját valamilyen komplex alumínium-hidriddel hajthatjuk végre. Ilyen redukálószer például: a litium-alumíniumhidrid, diizobutil-alumíniumhidrid, nátrium-bisz(metoxi-etoxi)-alumíniumhidrid. A redukciót előnyösen az utóbbi redukálószerrel végezhetjük, oly módon, hogy a redukálószer 2-10 ekvivalens mennyiségben pl. toluolos oldatban alkalmazzuk és a redukciót valamilyen indifferens oldószerben, például tetrahidrofuránban hajtjuk végre. A redukálószer feleslegét a reakció végén előnyösen valamely alacsony szénatomszámú alkohollal elbontjuk és a terméket vízes hígítás után extrakcióval izoláljuk.

A kapott (I) általános képletű vegyület ugyancsak Z/E izomerek elegyeként keletkezik, ha a redukcióba vitt (V) általános képletű vegyület izomér keverék volt. Tiszta izomer kiindulási vegyület redukciójával itt is sztereoeegységes (I) általános képletű vegyületet kapunk.

A redukcióval kapott izomer keverék adott esetben kromatografálással és/vagy kristályosítással szétválasztható.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek 21-es hidroxil-csoportja adott esetben önmagában ismert módon acilezhető, továbbá a 3-as tioketalszubsztituens az irodalomból ismert módszerekkel oxo-csoporttá hidrolizálható [lásd pl. B.-T. Gröbel, D. Seebach: Synthesis, 357 (1977)]. Ezen átalakítások szintén részét képezik a találmány szerinti eljárásnak.

A találmány szerinti eljárás kiindulási vegyületei, mint pl. a dehidroepiandrosteron-acetát, ósztron-3-metil-éter ismertek és a kereskedelemben beszerezhetők. Az irodalomban nem ismert androszténdion-3-etilénditioacetát-származékokat az irodalomban leírtak analógiájára, ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárás előnye az ismert eljárásokkal szemben az, hogy egyszerű lépésekkel olcsó reagensekkel állíthatók elő az új pregnén-körtitermékek, melyekből ugyancsak egyszerű lépésekkel előállíthatók a gyógyászatban és iparban nagyfontosságú 21-hidroxi-pregnén-származékok. A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületek például oly módon alakíthatók tovább, hogy a szóbanforgó vegyületeket vízes ecetsavval forraljuk, majd az így kapott pregnén-20-on-21-ol-benzoát-típusú vegyületeket ismert módon, például vízes metanolban kálium-hidrogén-karbonáttal, elhidrolizáljuk. Az eljárást a 4. példa termékének dezoxi-kortikoszteronná történő átalakítása példáján részletesen szemléltetjük.

Azon (I) képletű vegyületekből, ahol R<sup>3</sup> fenilcsoport és R<sup>2</sup> hidrogénatomot jelent, erős savval, például 5N sósavval, történő kezelésre új típusú 17 $\beta$ -oxazolil-szteroidok ke-

letkeznek, melyek között értékes pozitív inotrop hatással rendelkező vegyületeket találtak.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik. (A fontosabb <sup>1</sup>H-NMR adatokat  $\delta$  ppm egységekben adjuk meg. Az F<sub>r</sub> értékek 0,2 mm rétegvastagságú szilikagél (Kieselgel 60, Merck) rétegre vonatkoznak. Előhívás: kénsavas befűvés és kimelegítés 110 °C-on).

#### 1. példa

20-Benzoilamino-5,17-pregnadién-3 $\beta$ ,21-diol

#### a) lépés

17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-5-androsztén-3 $\beta$ -ol-acetát.

40 ml száraz tetrahidrofuránhoz keverés közben, 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten, fél óra alatt 6,6 ml (60 mM) titántetraklorid 13 ml széntetrakloriddal készített oldatát csepegtetjük. Ezután változatlan hőmérsékleten 6,6 g (20 mM) dehidroepiandrosteron-acetát és 3,54 g (22 mM) 2-fenil-2-oxazolin-5-on 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adagoljuk mintegy 20 perc alatt, majd további 20 perc keverés után 10 ml piridint csepegtetünk be 1,5-2 óra alatt. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 2 óra múlva 100 ml jég hideg 10%-os konyhasó-oldattal elbontjuk. A terméket háromszor 60 ml diklórmétánnal extraháljuk, a diklórmétános oldatot vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A kristályos maradékot (9,9 g) izopropiléterrel mossuk, és így 7,80 g cím szerinti terméket kapunk, mely Z/E izomerek keveréke és 182-185 °C-on olvad. Hozam: 82%.

IR(KBr): 1790 cm<sup>-1</sup> (>CO, gyűrű), 1730 cm<sup>-1</sup> (>CO, acetát) 1660 cm<sup>-1</sup> (C=N-)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,06 (s, 6H, H-18,19); 2,03 (s, 3H, Ac); 4,60 (m, 1H, H-3); 5,40 (m, 1H, H-6)

#### b) lépés

3 $\beta$ -Hidroxi-20-benzoilamino-5,17-pregnadién-21-sav-metil-észter

160 ml metanolban 1,2 g fémnátriumot feloldunk, majd keverés közben 12,44 g (26,3 mM), az a) lépés szerinti előállított, 17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-5-androsztén-3 $\beta$ -ol-acetátot adagolunk az oldathoz. Az átmenetileg keletkező szuszpenzió néhány perc után feloldódik. A reakcióelegyet 40 percen át szobahőfokon keverjük, majd 400 ml jég hideg vízbe öntjük, a kivált anyagot szűrjük és vízzel semlegesre mossuk. Szárítás után 12,0 g, cím szerinti terméket kapunk, mely 138-140 °C-on olvad és Z/E

izomerek keveréke. Hozam: 98%. Szilikagél oszlopon kloroform-etilacetát 3:1 arányú eleggyel történő kromatografálás után az izomerek elválaszthatók. Az E-izomér ( $R_f=0,49$ ) 140-141 °C-on, a Z-izomér ( $R_f=0,35$ ) 246-

247 °C-on olvad.  
IR(KBr): 3460 és 3380  $\text{cm}^{-1}$  (-OH,  $\text{>NH}$ ), 1705  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>CO}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

Z-izomér  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0,95 (s, 6H, H-18, 19); 3,63 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,30 (m, 1H, H-6); 7,2 (b, 1H, NH)

E-izomér  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1,00 (s, 3H, H-18); 1,10 (s, 3H, H-19); 3,4 (m, 1H, H-3); 3,73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,30 (m, 1H, H-6); 7,2 (b, 1H,  $\text{>NH}$ )

### c) lépés

20-Benzoilamino-5,17-pregnadién-3 $\beta$ ,21-diol

A b) lépés szerint előállított 5,97 g (12,8 mM) 3 $\beta$ -hidroxi-20-benzoilamino-5,17-pregnadién-21-sav-metil-észter 100 ml száraz tetrahydrofuránnal készült oldatához nitrogén-atmoszférában, keverés közben, -10 °C-on 33,5 g (116 mM) nátrium-bisz(metoxi-etoxi)-aluminium-hidrid 70%-os toluolos oldatát csepegtetjük, melyet előzőleg 75 ml toluóval hígítunk. A reakció elején keletkező kiválás a későbbiek folyamán feloldódik. A reakcióelegyet -5 °C-on keverjük tovább, majd 1 óra múlva 24 ml etanol becsepegtetésével a reagens feleslegét elbontjuk. Az elegyet térfogatának harmadrészére betöményítjük, majd 300 ml 20%-os vizes kálium-nátrium-tartarát-oldattal felvesszük. A terméket négyszer 100 ml etilacetáttal extraháljuk és a szerves fázist 10%-os vizes konyhasó-oldattal semlegesre mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A kristályos maradékot szűrőn 5 ml izopropiléterrel mossuk, és így 5,0 g, cím szerinti terméket kapunk, mely Z/E izomerek keveréke és 183-185 °C-on olvad. Hozam: 89%.

IR(KBr): 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$  (-OH+ $\text{>NH}$ ), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO-d}_6)$ : 0,76 (s, 3H, H-18); 1,00 (s, 3H, H-19); 5,30 (m, 1H, H-6)

### 2. példa

20-Benzoilamino-5,17-pregnadién-3 $\beta$ ,21-diol-diacetát

Az 1. példa c) lépése szerint előállított 20-benzoilamino-5,17-pregnadién-3 $\beta$ ,21-diol 3,5 g-ját 35 ml benzol, 14 ml piridin és 8 ml ecetsav-anhidrid elegyében oldjuk és az oldatot 24 órán keresztül 60 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet 50 ml benzollal hígítjuk és 10%-os konyhasó-oldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és újra

konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékról 20 ml metanolt desztillálunk le, és a kapott kristályos anyagot izopropiléterrel kezelve szűrőre visszük. Ily módon 4,2 g cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 148-150 °C, Hozam: 100%.

### 3. példa

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,17-pregnadién-3-on-etilén-ditioacetát

#### a) lépés

17-(2'-Fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4-ilidén)-4-androsztén-3-on-etilén-ditioacetát

60 ml tetrahydrofuránhoz 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten 30 perc alatt 13,6 ml (123 mM) titáنتetraklorid 25 ml széntetrakloriddal készített oldatát csepegtetjük. Ezután változatlan hőmérsékleten 7,47 g (20,6 mM) 4-androsztén-3,17-dion-3-etilén-ditioacetát [J. R. Williams, G. M. Sarkisian: Synthesis, 32 (1974)] valamint 3,7 g (23 mM) 2-fenil-2-oxazolin-5-on 40 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez, majd negyed óra múlva 20 ml piridint csepegtetünk be 2 órán keresztül. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 2 óra múlva 200 ml jeges konyhasó-oldattal elbontjuk. A terméket háromszor 100 ml diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist konyhasó-oldattal semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos terméket 600 g szilikagélt tartalmazó oszlopon, 96:4 arányú benzol-aceton-eleggyel kromatografáljuk. Az oszlopra vitel előtt a termék egy része kristályosan kiválik (2,22 g o. p.: 266-267 °C). Ez, az adott rendszerben apolárossabb geometriai izomér nagyobb részét teszi ki.

Az oszlopról az izomér keveréket egyetlen frakcióként szedjük le. Bepárolva 4,87 g terméket kapunk: o. p.: 217-219 °C. Együttes hozam: 68%

IR(KBr): 1785  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>CO}$ , gyűrű), 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C=N-}$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1,05 (s, 6H, H-18,19); 3,3 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>), 5,42 (s, 1H, H-4)

#### b) lépés

20-Benzoilamino-4,17-pregnadién-3-on-etilén-ditioacetát-21-sav-metil-észter

0,39 g fémnátriumból és 50 ml metanollal készült nátrium-metilát-oldathoz szobahőmérsékleten keverés közben az előző a) lépés szerint előállított 17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-4-androsztén-3-on-etilén-ditioacetát 7,10 g-ját (14 mM) adagoljuk. A keletkező szuszpenzióhoz 40 ml tetrahydrofuránt adunk. A reakció során az anyag beol-

dódik. Másfél óra elteltével a reakcióelegyet 1800 ml vízbe öntjük és a kivált kristályos anyagot szűrjük. A még nedves terméket etilacetátban oldjuk, vízzel semlegesre mossuk, az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. 7,56 g habszerű maradékot kapunk, mely izopropil-éteres kezelésre átkristályosodik. Hozam: 7,00 g (93%) O. p.: 144-146 °C (Z/E izomerek keveréke).

IR(KBr): 3420  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>NH}$ ); 1720  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\text{>CO}$ ), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,96+1,03+1,10 (3xs, 6H, H-18,19); 3,72+3,65 (2xs, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,45 (s, 1H, H-4); 7,2 (b, 1H,  $\text{>NH}$ )

c) lépés

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,17-pregnadién-3-on-etilén-ditioacetát

Az előző b) lépés szerint előállított 20-benzoilamino-4,17-pregnadién-3-on-etilén-ditioacetát-21-sav-metil-észter 2,66 g-ját (4,9 mM) az 1. példa c) lépése szerint redukáljuk. A reakcióelegyet ugyanolyan módon dolgozzuk fel, és így 2,52 g (100%), cím szerinti terméket kapunk olajként. Szilikagél oszlopon, kloroform-etilacetát 3:1 arányú elegyét használva eluensként az izomereket elválasztjuk. Az  $R_f=0,6$  körül jelentkező izomér (0,87 g) etilacetátból átkristályosítva 220-222 °C-on olvad;

IR(KBr): 3440  $\text{cm}^{-1}$  (-OH), 3250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>NH}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 0,97 (s, 3H, H-18); 1,01 (s, 3H, H-19); 4,15 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-) 5,40 (s, 1H, H-4)

A másik izomér ( $R_f=0,3$ ; 0,80 g) etilacetátos átkristályosítás után 197-198,5 °C-on olvad:

IR(KBr): 3330  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 3150  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>NH}$ ), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,93 (s, 3H, H-18); 1,00 (s, 3H, H-19); 4,15 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-); 5,45 (s, 1H, H-4)

4. példa

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,17-pregnadién-3-on-etilén-ditioacetát

A 3. példa a) lépése szerint előállított 17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-4-androsztén-3-on-etilén-ditioacetát 5,46 g-ját (10,8 mM) a 3. példa b) lépése szerint nátrium-metiláttal reagáltatjuk. A nyersteget 200 ml benzolban oldjuk, vízzel semlegesre mossuk és az oldatot szárazra pároljuk. Az olajos maradékot tartahidrofuránban oldjuk és az 1. példa c) lépése szerint redukáljuk. Ily módon 4,61 g, cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 168-170 °C (A termék azonos a 3. példa c) lépése szerint előállított izomerek

keverékével.) A 4. példa terméke például az alábbi módon alakítható át a gyógyászatban használatos dezoxi-kortikoszteronná, amely egy természetes mineralokortikoid:

a) lépés

21-benzoiloxi-4-pregnén-3,20-dion-3-etilén-ditioacetát

4,8 g (9,4 mM) 20-benzoilamino-21-hidroxi-4,17-pregnadién-3-on-3-etilén-ditioacetát 85 ml 90%-os ecetsavban 2 órán át forralunk. A lehűtött oldatot 1 liter 10%-os, jeges konyhasó-oldatba öntjük. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. 3,48 g (72%) cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 179-181 °C (etil-acetátból)

b) lépés

4-pregnén-3,20-dion-21-ol-benzoát (dezoxi-kortikoszteron-benzoát)

2,74 g (5,4 mM), a) lépés szerint előállított, 21-benzoiloxi-4-pregnén-3,20-dion-3-etilénditioacetát 50 ml acetóban oldunk és 4 ml metil-jodidot, valamint néhány csepp vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 órán át forraljuk. Az oldószert lepároljuk, s a maradékot 200 ml kloroformban oldva, 200 g Brockmann II alumíniumoxidből készült oszlopon csurgatjuk át. Az oldatot bepárolva s a maradékot etil-acetátból átkristályosítva 1,36 g cím szerinti terméket kapunk. Hozam: 58%, o. p.: 203-207 °C

c) lépés

4-pregnén-3,20-dion-21-ol (dezoxi-kortikoszteron)

1,25 g (2,8 mM), b) lépés szerint előállított, 4-pregnén-3,20-dion-21-ol-benzoátot 50 ml metil-alkoholban szuszpendálunk, majd 3,8 g kálium-hidrogén-karbonát 7 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk, az oldószert bepároljuk, s a maradékot 75 ml vízben felvéve a terméket 3x25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Hozam: 1,0 g (99%), cím szerinti termék. O. p.: 132-135 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +175^\circ$  (C=0,5 etil-alkoholban)

5. példa

20-Benzoilamino-21-acetoxi-4,17-pregnadién-3-on-3-etilén-ditioacetát

A 4. példa szerint előállított 20 benzoilamino-21-hidroxi-4,17-pregnadién-3-on-etilénditioacetát 6,58 g-ját a 2. példa szerinti

módon acetilezzük. Hozam: 6,35 g (89%), O. p.: 101 °C.

### 6. példa

20-Benzoilamino-21-acetoxi-4,17-pregna-  
dién-3-on

1,94 g vörös higanyoxidból, 1,12 ml bór-trifluorid-diéterterátról valamint 11 ml 85%-os vizes tetrahidrofuranból készített szuszpenzióhoz élénk keverés mellett szobahőmérsékleten 2,45 g, az 5. példa szerint előállított, 20-benzoilamino-21-acetoxi-4,17-pregna-  
dién-3-on-3-etilén-ditioacetál 8,9 ml tetrahidrofuranból készített oldatát csepegtetjük. Fél óra után a reakcióelegyet 40 ml diklórmetánnal elkeverjük és Hyflo Super Cel (Fluka) szűrési segédanyagon keresztül tisztára szűrjük. Az oldatot 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd vizes konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 1,60 g (o. p.: 101-103 °C) kristályos maradékot kapunk, amelyet szilikagél oszlopon 3:1 arányú kloroform-etilacetát-eleggyel kromatografálunk. Az izomér keveréket R<sub>f</sub>: 0,35 körül egyetlen frakcióban gyűjtjük. Hozam: 1,25 g cím szerinti termék, mely 107-110 °C-on olvad.

IR(KBr): 3300 cm<sup>-1</sup> (>NH), 1730 cm<sup>-1</sup> (acetil),  
1660 (>CO+amid I)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,08 és 0,97 (2xs, 3H, H-18);  
1,15 (s, 3H, H-19); 2,02 és 2,00  
(2xs, 3H, Ac); 4,83 és 4,60  
(2xs, 2H, -CH<sub>2</sub>O-); 5,66 (s, 1H,  
H-4); 7,25 (b, 1H, >NH)

### 7. példa

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,9,17-preg-  
natrién-3-on-etilén-ditioacetál

#### a) lépés

4,9-Androsztadién-3,17-dion-3-etilén-di-  
tioacetál

13,8 g 4,9-androsztadién-3,17-diont  
(189 351 számú magyar szabadalmi leírás  
550 ml metanol és 12,4 ml 1,2-etánditiol ele-  
gyében melegítve feloldunk, majd az oldatot  
25 °C hőmérsékletre hűtjük és keverés köz-  
ben 12 ml bórtrifluorid-etiléterátot adunk  
hozzá. Közben a reakcióelegy hőmérsékletét  
enyhe hűtéssel 25 °C-on tartjuk. Néhány  
perc után kristályos anyag kezd kiválni. A  
keverést 15 percen át szobahőmérsékleten  
folytatjuk. Ezt követően a szuszpenziót jeges  
vízfürdővel behűtjük, majd 1 óra múlva a  
kivált terméket leszivatjuk, és kevés meta-  
nollal mossuk. 13,25 g terméket kapunk ame-  
lyet etanolból kristályosítunk át. Hozam:  
11,5 g, o. p.: 179-180 °C [α]<sub>D</sub>: +233,6° (c=1,  
kloroform)

#### b) lépés

17-(2'-Fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ili-  
dén)-4,9-androsztadién-3-on-etilén-ditio-  
acetál

Az előző a) lépés szerint előállított 4,9-  
androsztadién-3,17-dion-3-etilén-ditioacetál  
3,27 g-jából (9 mM) kiindulva a 3. példa a)  
lépése szerint járunk el. A nyersterméket  
szilikagél oszlopon 96:4 arányú benzol-ace-  
ton-eleggyel kromatografáljuk. A cím szerinti  
terméket két izomer keverékeként R<sub>f</sub>:0,8-0,9  
közül izoláljuk. Hozam: 3,58 g (78%), o. p.:  
178-179 °C

IR(KBr): 1790 cm<sup>-1</sup> (>CO, gyűrű), 1650 cm<sup>-1</sup>  
(>C=N-)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (s, 3H, H-18); 1,20 (s,  
3H, H-19); 5,45 (m, 2H, H-4,11)

#### c) lépés

20-Benzoilamino-4,9,17-preg-natrién-3-on-  
etilén-ditioacetál-21-sav-metil-észter

Az előző b) lépés szerint előállított 17-  
(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-4,9-  
androsztadién-3-on-etilén-ditioacetál 4,54 g-  
jából (9 mM) kiindulva a 3. példa b) lépése  
szerint járunk el. Hozam: 4,38 g (91%) cím  
szerinti termék, mely két izomer keveréke.

A két izomer szilikagél oszlopon 9:1 ará-  
nyú benzol-aceton-eleggyel kromatografálva  
elválasztható. Az R<sub>f</sub>:0,75 körül jelentkező  
izomér 127 °C-on, az R<sub>f</sub>:0,50-nek megfelelő  
izomér 170 °C-on olvad. A nyerstermékéből  
etilacetáttal végzett átkristályosítással a po-  
lárosabb izomér tisztán kinyerhető.

IR(KBr): 3410 cm<sup>-1</sup> (>NH), 1720 cm<sup>-1</sup> (>CO),  
1660 cm<sup>-1</sup> (amid I)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub>:0,75-nek megfelelő izo-  
mér): 1,07 (s, 3H, H-18) 1,17 (s, 3H,  
H-19); 3,73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,36 (m,  
1H, H-11); 5,45 (s, 1H, H-4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, R<sub>f</sub>:0,50-nek megfelelő  
izomér): 0,87 (s, 3H, H-18); 1,10 (s,  
3H, H-19); 3,57 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,23  
(m, 1H, H-11); 5,33 (s, 1H, H-4)

#### d) lépés

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,9,17-preg-  
natrién-3-on-etilén-ditioacetál

Az előző c) lépés szerint előállított 20-  
benzoilamino-4,9,17-preg-natrién-3-on-etilén-  
ditioacetál-21-sav-metil-észter (R<sub>f</sub>:0,50-nel  
jellemezhető polárosabb izomér) 1,0 g-ját az  
1. példa c) lépése szerint redukáljuk.

Hozam: 0,88 g (93%) cím szerinti termék, mely  
metanolból átkristályosítva 212-213 °C-on ol-  
vad, és egyetlen sztereoizomérből áll.

IR (KBr): 3350 cm<sup>-1</sup> (-OH), 3200 (>NH), 1640  
(amid I)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,87 (s, 3H, H-18); 1,15 (s, 3H, H-19); 4,16 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 5,30 (m, 1H, H-11); 5,43 (s, 1H, H-4)

### 8. példa

20-Benzoilamino-21-hidroxi-4,9,17-pregnatrién-3-on-etilén-ditioacetál

A 7. példa b) lépése szerint előállított 17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-4,9-androsztadién-3-on-etilén-ditioacetál 4,38 g-jából (8,18 mM) kiindulva a 4. példa analógiájára járunk el.

A nyerstekeként olajos formában izolált cím szerinti termék (4,7 g) diizopropiléterrel történő kezelés során átkristályosodik.

Hozam: 3,95 g (95%), o. p.: 189-191 °C. A termék a két sztereizomer keveréke.

### 9. példa

20-Benzoilamino-21-acetoxi-4,9,17-pregnatrién-3-on-etilén-ditioacetál

A 8. példa szerint előállított 20-benzoilamino-21-hidroxi-4,9,17-pregnatrién-3-on-etilén-ditioacetál 2,5 g-ját az 5. példa szerint acetilezve 2,34 g cím szerinti terméket kapunk, mely 195-197 °C-on olvad. Hozam: 86%.

### 10. példa

20-Benzoilamino-21-acetoxi-4,9,17-pregnatrién-3-on

A 9. példa szerint előállított 20-benzoilamino-21-acetoxi-4,9,17-pregnatrién-3-on-etilén-ditioacetál 2,58 g-jából kiindulva a 6. példa analógiájára járunk el. Így 2,37 g nyerstekeként kapunk, melyet szilikagél oszlopon 8:1:1 arányú benzol-etilacetát-aceton-eleggyel kromatografálunk. A cím szerinti terméket izomerek keverékeként  $R_f=0,3-0,4$  körül egyetlen frakcióként izoláljuk.

Hozam: 1,47 g, o. p.: 101-103 °C

IR(KBr): 3320  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>NH}$ ), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (acetil), 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>CO}$ +amid I)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,00 és 0,93 (2xs, 3H, H-18); 1,36 és 1,32 (2xs, 3H, H-19); 2,06 és 2,00 (2xs, 3H, Ac); 4,90 (2xd) és 4,76 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 5,45 (m, 1H, H-11); 5,70 (s, 1H, H-4); 7,3 (b, 1H, NH)

### 11. példa

3-Metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregnatrién-1,3,5,(10),17-tetraén-21-ol

a) lépés

3-Hidroxi-17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-ösztetra-1,3,5,(10)-trién-metil-éter

40 ml száraz tetrahidrofuránhoz 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten 6,6 ml (60 mM) titántetraklorid és 13 ml széntetraklorid elegyet csepegtetjük. Ezután változatlan hőmérsékleten, 15 perc alatt 5,68 g (20 mM) ösztetra-1,3,5,(10)-trién-metil-éter és 4,0 g (25 mM) 2-fenil-2-oxazolin-5-on 110 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adagoljuk. Ezt követően, változatlan hőmérsékleten, másfél óra alatt 10 ml piridint csepegtetünk a reakcióelegyhez, majd 3 órán keresztül szobahőfokon keverjük, végül a reakcióelegyet 200 ml jég hideg 10 %-os vizes konyhasó-oldattal elbontjuk. A terméket diklórmetánnal extraháljuk, az oldatot vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Olajos maradékot kapunk, amely diizopropiléterrel kezelve kristályosodik. A 7,0 g nyerstekeként etilacetátból majd acetontól kristályosítjuk át. Ily módon 1,76 g, 193-194 °C-on olvadó, cím szerinti terméket kapunk. Az anyalúgokat szárazra párolva, és a maradékot szilikagél oszlopon 96:4 arányú benzol-aceton-eleggyel kromatografálva 0,7-0,8 körüli  $R_f$  értékkel további 3,55 g, cím szerinti termék kapható, amely 162 °C-on olvad (az izomerek aránya itt eltér az előző frakciótól).

Hozam: 62%, (1.+2. generáció)

IR (KBr): 1785  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>CO}$ ), 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C=N-}$ )

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,06 (s, 3H, H-18); 3,73 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

b) lépés

3-Metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregnatrién-1,3,5,(10),17-tetraén-21-sav-metil-észter

Az előző a) lépés szerint előállított 3-hidroxi-17-(2'-fenil-5'-oxo-2'-oxazolin-4'-ilidén)-ösztetra-1,3,5,(10)-trién-metil-éter 4,28 g-jából kiindulva az 1. példa b) lépése szerint járunk el.

Hozam: 4,38 g (95%) cím szerinti termék.

O. p.: 184-194 °C (izomerek keveréke).

IR (KBr): 3300  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>NH}$ ); 1720  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>CO}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (amid I)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,12 és 1,00 (2xs, 3H, H-18); 3,70 és 3,76 (2xs, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 3,72 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ )

c. lépés

3-Metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregnatrién-1,3,5,(10),17-tetraén-21-ol

Az előző b) lépés szerint előállított 3-metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregnatrién-1,3,5,(10),17-tetraén-21-sav-metil-észter



3,20 g-ját (6,9 mM) az 1. példa c) lépése szerint redukáljuk. A nyersteammékként kapott olajos, cím szerinti termék metanollal kezelve átkristályosodik.

Hozam: 2,85 g (95%) o. p.: 164-166 °C

IR(KBr): 3100-3500 cm<sup>-1</sup> (-OH+>NH),  
1630 cm<sup>-1</sup> (amid I).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (s, 3H, H-18);, 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,16 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-);

## 12. példa

3-Metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregna-  
-1,3,5,(10),17-tetraén-21-ol-acetát

A 11. példa c) lépése szerint előállított 3-metoxi-20-benzoilamino-19-nor-pregna-  
-1,3,5(10),17-tetraén-21-ol 1,3 g-ját a 2. példa szerint acetilezzük. A bepárlás után kapott olajos nyersteammékként petroléteres (fp: 40 °C) kezeléssel lassan átkristályosodik. Hozam: 1,10 g cím szerinti termék. O. p.: 95-97 °C.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű új pregnén-származékok sztereoizomerjeik és ezek keveréke formájában történő előállítására - ahol

R<sup>1</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 2-4 szénatomszámú alkanoilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése fenilcsoport,  
az A gyűrű (1) vagy (2) általános képletű lehet, ahol

R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkoxics csoport,

R<sup>6</sup> jelentése hidroxilcsoport, 2-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, oxocsoport vagy 2-3 szénatomszámú alkilénditio-csoport,

a pontozott vonal adott esetben jelenlévő egy vagy két további vegyértékkötést jelent,

a hullámos vonal pedig arra utal, hogy az illető szubsztituens kétféle térhelyzetben kapcsolódhat az adott szénatomhoz -

azzal jellemezve, hogy

a<sub>1</sub>) valamely (II) általános képletű 17-oxo-szteroid-származékot - ahol R<sup>1</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, valamint a pontozott vonalak jelentése a fenti - egy (III) általános képletű azlakton-származékkal - ahol R<sup>3</sup> jelentése a fenti - titántetraklorid jelenlétében reagáltatunk, majd a reakcióelegyet valamely szerves bázissal kezeljük, a kapott (IV) általános képletű 17-(2'-fenil-oxazolin-4'-ilidén)-androsztén-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> az A gyűrű és ezenbelül a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, valamint a pontozott vonalak és a

hullámos vonalak jelentése a fenti, - egy 1-3 szénatomszámú alkálifém-alkohollal reagáltatjuk, és a kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, továbbá a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - valamely komplex alumínium-hidriddel redukáljuk, vagy

az) valamely (IV) általános képletű 17-(2'-fenil-oxazolin-4'-ilidén)-androsztén-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, a pontozott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a fenti - egy 1-3 szénatomszámú alkálifémalkohollal reagáltatunk, és a kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, továbbá a pontozott vonalak és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - egy komplex alumínium-hidriddel redukáljuk, vagy

a<sub>3</sub>) valamely (V) általános képletű 20-acilamino-pregn-17-én-21-sav-alkilészter-származékot - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, a pontozott vonalak és a hullámos vonalak jelentése a fenti, továbbá R<sup>7</sup> jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport - egy komplex alumínium-hidriddel redukálunk,

majd kívánt esetben egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, az A gyűrű és ezenbelül R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, valamint a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti és R<sup>2</sup> hidrogénatomot jelent - valamely 2-4 szénatomszámú alkánkarbonsav aktív származékával acilezzük és/vagy valamely fenti módon kapott olyan (I) általános képletű vegyületben - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jelentése a fenti és az A gyűrű (2) általános képletű csoportot jelent, R<sup>4</sup> valamint a pontozott és hullámos vonalak jelentése a fenti, továbbá R<sup>6</sup> jelentése 2-3 szénatomszámú alkilénditio-csoport- az alkilénditio-csoportot hidrolizissel illetve oxidatív vagy alkilező hidrolizissel oxocsoporttá alakítjuk és/vagy kívánt esetben valamely, a fenti módon kapott (I) általános képletű vegyület szerkezeti izomerjeit egymástól elválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű vegyületek redukálását nátrium-bisz(metoxi-etoxi)-alumínium-hidriddel végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti a<sub>1</sub>) vagy a<sub>2</sub>) eljárás, azzal jellemezve, hogy a (V) általános képletű vegyületek előállítása céljából a (IV) általános képletű vegyületeket nátrium-metiláttal reagáltatjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti a<sub>1</sub>) eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületek előállítása során szerves bázisként piridint alkalmazunk.

1 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

