

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 025 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2300/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 02. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/04154 1989. 02. 23. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK 90/00036
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/09991

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 401/00

A 61 K 31/59

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 09. 28.

(72) Feltalálók:

Binderup, Lise, Tåstrup (DK)
Hansen, Kai, Herlev (DK)
Calverley, Martin John, Herlev (DK)

(73) Szabadalmas:

LEO Pharmaceutical Products Ltd., A/S,
Ballerup (DK)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

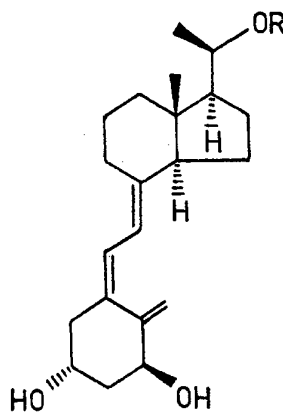
(54) Eljárás új D-vitamin-analógok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyben R jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 2–20 szénatomos alkilcsoport; és származékaik előállítására.

A találmány szerinti vegyületek a humán és állatgyógyászati gyakorlatban autoimmun betegsége-

gek, így diabetes mellitus, magas vérnyomás, gyulladásos betegségek, ízületi gyulladás és asztma, valamint abnormális sejt-differenciálódással és/vagy sejtburjánzással és/vagy az immunrendszer egyensúlyának felborulásával járó betegségek kezelésére alkalmazható.



(I)

A találmány tárgya eljárás olyan új vegyületcsoport előállítására, amely immunmoduláló hatást és bizonyos sejtek, köztük a rákos és bőrsejtek differenciálódását elősegítő és nem kívánt burjánzására gátló hatást mutat, valamint e vegyületeket tartalmazó készítmények előállítására. Ezen készítmények alkalmasak autoimmun betegségek, köztük diabetes mellitus, magas vérnyomás, gyulladós betegségek, mint például ízületi gyulladás és asztma, valamint az abnormális sejt differenciálódással és/vagy sejtburjánzással és/vagy az immunrendszer egyensúlyának felborulásával járó betegségek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített, 2–20 szénatomos alkilcsoport.

Az R jelentése közelebből olyan (II) általános képletű csoport, amelyben

n értéke 1–7;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

Amint az (I) és (II) általános képletekből látható, az R, X, R¹ és R² szubsztituensek jelentésétől függően a találmány szerinti vegyületek jó néhány diasztereoizomer alakot felvehetnek (például a *-gal jelzett szénatomnál R vagy S konfigurációjúak lehetnek). A találmány oltalmi köre az összes tiszta sztereoizomert és elegyeiket is felöleli.

A vegyületek másik csoportját az olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyekben az R jelentését képező csoport nincs hidroxilcsoporttal helyettesítve. Ezek a vegyületek in vitro viszonylag inaktívak, azonban a betegnek való beadása után enzimatikusan hidrolizálással aktív vegyületekké konzerválhatók.

Napjainkban mutatták ki hogy az 1 α ,25-hidroxi-D₃-vitamin [1,25(OH)₂D₃] az interleukin hatását és/vagy képződését befolyásolja, ami a vegyület olyan betegségek kezelésére való potenciális alkalmazhatóságát jelzi, amelyeket az immunrendszer nem megfelelő működése, például autoimmun betegségek vagy az átültetett szervek kilökése jellemez. Az 1,25(OH)₂D₃ emellett az abnormális interleukin-1 termeléssel járó, például gyulladós betegségek, mint például ízületi csúsz kezelésére is alkalmazható.

Azt is kimutatták, hogy az 1,25(OH)₂D₃ sejtek differenciálódásának stimulálására is képes, gátolja a sejt túlburjánzást, és javasolták a vegyület abnormális sejtburjánzással és/vagy sejt differenciálódással járó betegségek, mint például rák és övsömör kezelésére való alkalmazását.

Az 1,25(OH)₂D₃ magas vérnyomás és diabetes mellitus kezelésére való alkalmazását is javasolták.

Az 1,25(OH)₂D₃ gyógyászati alkalmazási lehetőségeit azonban nagymértékben korlátozza a hormon kalcium anyagcserére kifejtett hatása; a megnövekedett vérkoncentráció gyorsan a hiperkalcémiához vezet. Emiatt ez a vegyület és potenciális szintetikus analógjai nem tökéletesen kielégítő gyógyszerek, például az övsömör, rák vagy immunbetegségek kezelésére, ame-

lyek viszonylag nagy mennyiségű folyamatos gyógyszeradagolást igényelnek.

Számos D₃-vitamin oxa-analógja ismert. Az 1 α ,25-dihidroxi-20-oxa-21-nor-D₃-vitamin és az 1 α ,20-dihidroxi-20-oxa-21-nor-D₃-vitamin analógokat N. Kubodera és munkatársai ismertetik a Chem. Pharm. Bull., 34, 2286 (1986) irodalmi helyen.

Az 1 α ,25-hidroxi-22-oxa-D₃-vitamin és 25-hidroxi-22-oxa-D₃-vitamin analógokat E. Murayama és munkatársai a Chem. Pharm. Bull., 34, 4410 (1986); J. Abe és munkatársai a FEBS LETTER, 226, 58 (1987) irodalmi helyen ismertetik, és ismertetésüket megtaláljuk a 184 112 számon közrebocsátott európai szabadalmi bejelentésben is.

Az 1 α ,25-dihidroxi-23-oxa-D₃-vitamint a 78 704 számon közrebocsátott európai szabadalmi bejelentésben ismertetik.

In vitro kísérletek igazolják, hogy a fenti vegyületek közül néhány az 1,25(OH)₂D₃ vegyülethez képest előnyös tulajdonságokat mutat. Így például az 1 α ,25-dihidroxi-22-oxa-D₃-vitamin affinitása a csirke citoszolikus receptorhoz az 1,25(OH)₂D₃ affinitásának csak 1/14-ed része; a humán mieloid leukémia sejtvonalban (HL-60) lévő receptorhoz kisebb, mint az 1,25(OH)₂D₃-é; és a HL-60 sejtek differenciálódásának serkentésében nagyobb, mint az 1,25(OH)₂D₃-é.

A találmány szerinti vegyületekkel ellentétben a fentiekben ismertetett 22-oxa-vegyületek a 20-helyzetben S-konfigurációt mutatnak.

A D-vitamin analógok fent említett alkalmazásának hatékonysága nemcsak a vonatkozó receptorokhoz és a bélreceptorokhoz való kötődés kedvező arányából, hanem a vegyület szerkezetben való sorsától is függ.

A találmány szerinti vegyületek, tapasztalataink szerint, a receptorkötés vonatkozásában kedvező szelektivitást, ugyanakkor nagy biológiai hozzáférhetőséget, valamint kémiai és anyagszere stabilitást mutat.

A vegyületek szelektivitását az a tény mutatja, hogy a daganatsejt-receptorokhoz nagy affinitást mutatnak [az 1,25(OH)₂D₃-éval azonos vagy sokkal nagyobb], a humán monocitikus daganat sejtvonal azonos hatású sejt differenciálódáshoz szükséges koncentrációjuk az 1,25(OH)₂D₃-éval azonos vagy sokkal kisebb, ugyanakkor a bélreceptorokhoz való kötőaffinitásuk kisebb, mint az 1,25(OH)₂D₃-é. A vegyületek patkányokban végzett in vivo vizsgálata azt mutatja, hogy a hiperkalcúria és hiperkalcémia indukálásában a vegyületek kevésbé aktívak, mint az 1,25(OH)₂D₃.

A fentiekben ismertetett előnyös tulajdonságok lehetővé teszik az olyan humán és állatbetegségek helyi és szisztémikus megelőzését és kezelését, amelyek abnormális sejtburjánzással és/vagy sejt differenciálódással járnak. Ilyen betegségek közé tartoznak bizonyos bőrbetegségek, köztük az övsömör, bizonyos rákbetegségek, például leukémia és mielofibrózis, valamint az immunrendszer egyensúlyának felbomlásával járó betegségek, például az autoimmun rendellenességek vagy AIDS. Alkalmazásuk kiterjed a szervátültetéseknél szükséges immunszuppresszió kialakítására, valamint akné, diabetes mellitus, magas vérnyomás és gyulladá-

sos betegségek, mint például ízületi gyulladás és asztma kezelésére is. A vegyület a hajtűszősejtek differenciálását is elősegíti, ezért hajhullás ellen is alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületek az 1. reakcióvázlattal bemutatott eljárással, (1) általános képletű D-vitamin származékból (vagy ezek 20R-izomerjeiből) állíthatk elő [Tetrahedron, 43, 4609 (1987)]. Az (1) általános képletű vegyület van Rheenen-eljárással való oxidálásával (Tetrahedron Letters, 1969, 985) a (2) általános képletű ketont kapjuk, amelyet azután (3) általános képletű 20R-alkohollá redukálunk. Megfelelő királis redukálószerrel a (3) általános képletű vegyület nagyon nagy sztereoselektivitással állítható elő, de a (3) általános képletű vegyület a (2) általános képletű vegyület nátrium-bór-hidrides redukciójával és a kis mennyiségű, megfelelő 20S-alkohol kromatográfiás elválasztásával állítható elő kényelmesen. A (3) általános képletű vegyület (III) általános képletű vegyületté való O-alkilezését úgy végezzük, hogy a (3) általános képletű vegyületet lúgos körülmények között olyan Z-R³ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben Z jelentése lehasadó csoport, mint például halogén-, például klór-, bróm- vagy jódatom vagy p-toluolszulfonil-oxi- vagy metánszulfonil-oxi-csoport; és R³ jelentése azonos a fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyület R szubsztituensének jelentésével; vagy adott esetben bármely későbbi lépcsőben (vagy lépcsőkben) könnyen R szubsztituenssé alakítható csoport. Ennek megfelelően egy adott szintézis láncban nem szükségszerű, hogy az R³ jelentése a (III), (IV), (V) vagy (VI) általános képletű vegyületekben azonos legyen.

Az R³ R-ré való átalakítása több lépcsőből állhat, és magában foglalhatja a molekula érzékeny trién-rendszerének ideiglenes védelmét.

A (III) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való átalakítása az R³ oldalláncban szükséges módosításon kívül egy fotoizomerizációs és deszillilező lépcsőt is magában foglal. Ezek a lépcsők az egyéb D-vitamin analógok szintézisének utolsó lépcsőivel azonosak (0 227 826 számú, európai szabadalmi leírás).

Az oldallánc bevitelére szolgáló R³Z általános képletű vegyület lehet valamilyen ismert vegyület (számos ilyen vegyületet ismertetnek a JP 8 800 640 számú szabadalmi leírásban); vagy lehet a fenti irat szerinti eljárással előállított vegyület. Az R³ jelentése tipikusan olyan (II) általános képletű csoport, amelyben az X jelentése egy védett hidroxilcsoport, például tetrahidropiránil-oxi- vagy trialkil-szilil-oxi-csoport (a fenti iratban nem ismertetett, bármilyen R³Z THP észter könnyen előállítható a megfelelő alkoholból).

Leírásunkban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

Me = metilcsoport; Et = etilcsoport; Prⁿ = n-propilcsoport; Prⁱ = izopropilcsoport; Bu^t = terc-butilcsoport; THP = tetrahidro-4H-pirán-2-il-csoport; THF = tetrahidrofurán; Ts = p-toluolszulfonil-csoport; TBA = tetra-(n-butil)-ammónium-csoport.

Az 1. reakcióvázlattal kapcsolatos megjegyzések:

- a) oxidálás, például oxigénnel réz-acetát 2,2'-bipiridil és 1,4-diazabicyclo[2,2,2]oktán katalizátor jelenlétében;
- 5 b) redukálás, például nátrium-bór-hidriddel;
- c) alkilezés R³-Z általános képletű vegyület segítségével valamilyen bázis (például kálium-hidroxid, terc-butoxi-kálium vagy kálium-hidrid) és adott esetben katalizátor (például 18-korona-6) jelenlétében és valamilyen oldószerben, például THF-ben;
- 10 d) adott esetben funkcionális csoport módosítása az oldalláncban;
- e) izomerizálás hv-triplett-szenzitizálóval, pl. antracénnel;
- 15 f) védőcsoport eltávolítás TBA⁺F⁻ vagy hidrogén-fluorid alkalmazásával.

Megjegyezzük, hogy a reakcióvázlatban ismertetett intermedierek hidroxilcsoportjai tercier-butil-dimetil-szilil-észter-alakban védettek, azonban a találmány oltalmi köréhez tartozik minden, a szakterületen ismert, egyéb hidroxil-védőcsoport alkalmazása is [ilyeneket ismertet például T. W. Greene a „Protective groups in organic Synthesis”, Wiley, New York, (1981) irodalmi helyen].

A találmány szerinti vegyületeket olyan gyógyszerkészítményekben alkalmazhatjuk, amelyek a fentiekben ismertetett humán és állatbetegségek kezelésére alkalmazhatók.

A gyógyhatás eléréséhez szükséges (I) általános képletű vegyület (a továbbiakban hatóanyag) mennyisége függ az adott vegyülettől, az alkalmazás módjától és a kezelendő emlőstől. Az alkalmazás történet parenterálisan, intra-artikulárisan, enterálisan vagy helyi kezeléssel. A hatóanyagok enterális kezeléskor jól felszívódnak, ezért ez az adagolási mód a szisztemikus rendelkezések kezelésénél előnyös. Bőrbetegségek, mint például övsömör ellen a helyi vagy enterális kezelés előnyös. Légzőszervi megbetegedés, például asztma esetén az aeroszol alkalmazása előnyös.

A hatóanyag alkalmazása történhet önmagában, vegyszeralakban is, előnyösebb azonban a gyógyszerkészítményben való alkalmazás. A készítmény hatóanyagtartalma szokásosan 1 tömeg-ppm-től 0,1 tömeg% koncentrációig terjed.

Az „egységadag” kifejezés olyan egységet, azaz egyetlen adagot jelent, amely a betegnek beadható, könnyen kezelhető és csomagolható, fizikailag és kémiaiilag stabil, és a hatóanyagot önmagában vagy valamilyen szilárd vagy folyékony gyógyszer hígító- vagy vivőanyaggal keverve tartalmazza.

A találmány szerinti humán és állatgyógyászati készítmények hatóanyagot, gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot és adott esetben egyéb hatóanyag(ka)t is tartalmaznak. A hordozóanyagoknak „elfogadható”-nak kell lennie, ami azt jelenti, hogy a készítmény egyéb alkotóelemeivel kompatibilisnek kell lennie, és nem lehet káros a kezelt szervezetre.

A készítmények lehetnek szájon át való, rektális, parenterális (szubkután, intramuszkuláris és intravénás), intra-artikuláris és helyi kezelésre alkalmas készítmények.

A készítményeket előnyösen „egységadag” formájában készítjük el, bármilyen, a szakterületen ismert eljárással úgy, hogy a hatóanyagot egy vagy több segédanyagot tartalmazó hordozóval társítjuk. A készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egyenletesen és alaposan összekeverjük egy folyékony hordozóval vagy finom porított szilárd hordozóval, majd szükség esetén a kívánt alakúra formázzuk.

A szájon át való alkalmazásra megfelelő találmány szerinti készítmények lehetnek meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó diszkrét egységek, mint például kapszulák, tasakok, tabletták vagy pasztillák; porok vagy granulátumok; folyékony vizes vagy nem vizes oldatok vagy szuszpenziók; vagy olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban emulziók. A hatóanyag vagy pirula-, szirupos orvosság vagy paszta alakjában is alkalmazható.

Tablettát úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot és egy vagy több segédanyagot összepréselünk vagy öntünk. Préselt tablettát úgy állíthatunk elő, hogy a szabadon folyó, mint például por- vagy granulátumalakú hatóanyagot vagy a hatóanyagot és adott esetben kötőanyagot, csúsztatószerrel, inert hígítót, felületaktív vagy diszpergálószerrel tartalmazó keveréket megfelelő berendezésben préseljük. Öntött tablettákat a poralakú hatóanyagot és egy inert hígító anyaggal nedvesített, megfelelő hordozót tartalmazó keverék megfelelő berendezésben való öntésével állítunk elő.

A rektális alkalmazásra szánt készítményeket a hatóanyagot és egy hordozót, mint például kakaóvaját tartalmazó végbélkúp vagy irrigálószer alakjában állíthatjuk elő.

A parenterális alkalmazásra szánt készítmények a hatóanyagot tartalmazó, steril olajos készítmények vagy a beteg vérével előnyösen izotóniás, vizes készítmények formájában állítjuk elő.

Az intraartikuláris kezelésre alkalmas készítmények lehetnek olyan, steril, vizes készítmények, amelyek a hatóanyagot mikrokristályos alakban tartalmazzák; ilyen készítmény például a vizes, mikrokristályos szuszpenzió. Az intraartikuláris és szemkezelésre alkalmas készítmények liposoma vagy biodegradálható készítmények is lehetnek.

A helyi kezelésre alkalmas készítmények lehetnek folyékony vagy félfolyékony készítmények, mint például híg kenőcsök, borogatóvizek, borogatások, olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban emulziók, mint például krémek, kenőcsök vagy paszták; oldatok vagy szuszpenziók, mint például cseppek.

Asztma kezelésére inhalálóporok, önhajtó és spray készítmények, köd vagy porlasztott készítmények alkalmazhatók. A porlasztott készítmények részecskemérete 10–100 μm .

Az ilyen készítmények tüdőkezelés esetén porinhaláló berendezéssel vagy önhajtós porelosztó berendezéssel alkalmazott finomeloszlású porok. Önhajtó oldat vagy spray készítmények a megfelelő spray karakterisztikát biztosító szeleppel (azaz a megfelelő részecskeméret előállítására alkalmas szeleppel) vagy szabályozott szemcseméretű hatóanyagport tartalma-

zó szuszpendált por készítmény formájában alkalmazhatók. Ezek az önhajtó készítmények por-diszpergáló készítmények vagy a hatóanyagot oldat- vagy szuszpenziócsapp alakban diszpergáló készítmények lehetnek.

5 Az önhajtó por-diszpergáló készítmények előnyösen diszpergált, szilárd hatóanyag szemcséket és 18 °C alatti forráspontú hajtófolyadékot tartalmaznak. A folyékony hajtóanyag, bármilyen, gyógyászatilag alkalmazásra megfelelő, ismert ilyen anyag lehet. Ilyen anyagok például az 1–6 szénatomos alkil-szénhidrogének, 1–6 szénatomos halogénezett alkil-szénhidrogének vagy ezek elegyei; különösen előnyösek a klórozott vagy fluorozott 1–6 szénatomos szénhidrogének. A készítmények hajtóanyagtartalma általában 45–99,9 térfogat%, hatóanyagtartalma pedig 1 ppm-től 0,1 térfogat%-ig terjed.

A készítmények a fentiekben ismertetett anyagok mellett egy vagy több, további anyagot, mint például 20 hígítószerrel, puffereket, ízesítőket, kötőanyagokat, felületaktív anyagokat, sűrítőszerrel, csúsztatószerrel, konzerválószerrel, például metil-hidroxi-benzoátot (köztük antioxidáló szereket) vagy emulgeálószerrel is tartalmazhatnak.

25 A találmány további tárgya tehát eljárás a fentiekben ismertetett betegségek valamelyikében szenvedő beteg kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatásos mennyiségű, egy vagy több, (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, további

30 szokásos segédanyagokkal kombinálva.

A szisztémikus rendellenességek kezelésére alkalmazott (I) általános képletű hatóanyag napi mennyisége 0,1–100 $\mu\text{g/g}$ előnyösen 0,2–25 μg . Bőrbetegségek helyi kezelésére 0,1–500 $\mu\text{g/g}$, előnyösen 1–100 $\mu\text{g/g}$ (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó kenőcsöket, krémet vagy borogatóvizeket alkalmazunk. Szájon át való kezelésre előnyösen egységadagonként 0,05–50 μg , előnyösen 0,1–25 μg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó tablettát, kapszulát vagy cseppeket alkalmazunk.

40 A következő példákat a találmány részletesebb bemutatására ismertetjük.

A kísérletekben alkalmazott, (I) általános képletű hatóanyagokat az 1. táblázatban foglaljuk össze.

45 A nukleáris mágneses rezonancia spektruma (300 MHz) kémiai sáveltolódás értékeit (δ) a belső tetrametil-szilánhoz ($\delta = 0$) vagy kloroformhoz ($\delta = 7,25$) deutérium-kloroform oldat sáveltolódás értékeiben adjuk meg. A multiplettek értékére, akár megadjuk [kettős (d), hármas (t), négyes (y)], akár nem (m), a körülbelüli középértéket adjuk meg, kivéve, ha sávot (s = egyszeres, b = széles) adunk meg. A csatolási állandókat (J) Hertz-ben, és néha az egységhez legközelebbi értékben adjuk meg.

55 Éterként dietil-étert alkalmazunk, amelyet nátriumon szárítunk. A THF-t nátrium-benzofenonon szárításhoz vetjük alá. A petroléteren a pentánfrakciót értjük. A reakciókat szobahőmérsékleten játszhatjuk le, kivéve, ha más meghatározást adunk. A feldolgozási eljárás 60 rón a megadott oldószerrel (másképpen a szerves

reakcióoldószerrel) való hígítást, vizes, majd nátrium-klorid-oldatos extrahálást, vízmentes magnézium-szul-

fátos szárítást, és az ezt követően vákuumban végzett, és maradékként a terméket szolgáltató bepárlást értjük.

1. táblázat

Az alkalmazott (I) általános képletű hatóanyagok
(az R szubsztituens jelentése egy (II) általános képletű csoport)

Vegyületszám	Példaszám	(II) általános képletű csoport			
		n	R ¹	R ²	X
101	2.	1	H	Pr ⁱ	OH
102	3.	2	Me	Me	OH
103	12.	2	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	OH
104	11.	3	H	H	OH
105	4.	3	Me	Me	OH
106	5.	3	Et	Et	OH
107	9.	3	Pr	Pr	OH
108	10.	4	Me	Me	H
109	1.	4	Me	Me	OH
110	6.	4	Et	Et	OH
111	7.	5	H	H	OH
112	8.	5	Me	Me	OH
113	13.	6	Me	Me	OH

2. táblázat

Hatóanyagyszám	Készítményszám	Képlet	
		Típus (lásd 1. reakcióvázlát)	R ³
4.	11.	(III)	-CH ₂ -CH = CMe ₂
5.	33.	(III)	-(CH ₂) ₄ -CHMe ₂
6.	9.	(III)	-CH ₂ - CH[OSi(Me ₂)Bu ⁱ]CHMe ₂
7.	12.	(III)	-(CH ₂) ₂ -C(OH)Me ₂
8.	37.	(III)	-(CH ₂) ₄ -C(OH)-(CH ₂) ₂ -CH ₂
9.	31.	(III)	-(CH ₂) ₄ -OSi(Me ₂)Bu ⁱ
10.	15.	(III)	-(CH ₂) ₃ -C(O-THP)Me ₂
11.	14.	(III)	-(CH ₂) ₃ -C(O-THP)Et ₂
12.	26.	(III)	-(CH ₂) ₃ -C(OSiMe ₃)Et ₂
13.	32.	(III)	-(CH ₂) ₃ -C(OSiMe ₃)Pr ⁿ ₂
14.	3.	(III)	-(CH ₂) ₄ -C(O-THP)Me ₂
15.	18.	(III)	-(CH ₂) ₄ -C(OSiMe ₃)Me ₂
16.	19.	(III)	-(CH ₂) ₄ -C(OSiMe ₃)Et ₂
17.	22.	(III)	-(CH ₂) ₆ -OSi(Me ₂)Bu ⁱ
18.	28.	(III)	-(CH ₂) ₅ -C(OSiMe ₃)Me ₂
19.	39.	(III)	-(CH ₂) ₆ -C(OSiMe ₃)Me ₂
20.	35.	(IV)	-(CH ₂) ₄ -CHMe ₂
21.	13.	(IV)	-(CH ₂) ₂ -C(OH)Me ₂
22.	38.	(IV)	-(CH ₂) ₂ -C(OH)-(CH ₂) ₄ -CH ₂
23.	36.	(IV)	-(CH ₂) ₄ -OSi(Me ₂)Bu ⁱ
24.	16.	(IV)	-(CH ₂) ₃ -C(O-THP)Me ₂

Hatóanyagyszám	Készítményszám	Képlet	
		Típus (lásd 1. reakcióvázlat)	R ³
25.	17.	(IV)	-(CH ₂) ₃ -C(O-THP)Et ₂
26.	27.	(IV)	-(CH ₂) ₃ -C(OSiMe ₃)Et ₂
27.	34.	(IV)	-(CH ₂) ₃ -C(OSiMe ₃)Pr ⁿ ₂
28.	25.	(IV)	-(CH ₂) ₄ -C(OSiMe ₃)Me ₂
29.	24.	(IV)	-(CH ₂) ₄ -C(OSiMe ₃)Et ₂
30.	23.	(IV)	-(CH ₂) ₆ -OSi(Me ₂)Bu ^f
31.	29.	(IV)	-(CH ₂) ₅ -C(OSiMe ₃)Me ₂
32.	40.	(IV)	-(CH ₂) ₆ -C(OSiMe ₃)Me ₂
33.	4.	(V)	-(CH ₂) ₄ -C(O-THP)Me ₂
34.	10.	(VI)	-CH ₂ -CH(OH)CHMe ₂

1. előállítási példa

2. vegyület előállítása

[1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trién-20-on]

150 ml N,N-dimetil-formamidban oldott 3,44 g (6 mmól) (1) képletű 1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-20(S)-formil-9,10-szekopregna-5(E),7(E),10(19)-triénhez hozzáadunk 600 mg (5,3 mmól) 1,4-diazabiciklo[2.2.2]-oktánt, 90 mg (0,45 mmól) réz(II)-acetát-monohidrátot és 72 mg (0,45 mmól) 2,2'-bipiridilt. Az oldaton erőteljes keverés közben 6 napon át, 40 °C-on levegőt buborékoltatunk át.

A reakcióelegyet 500 ml etil-acetáttal hígítjuk, 2 × 100 ml vízzel, 3 × 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az etil-acetátot elpárologtatjuk, és a szilárd maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 10 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer), és így olyan cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek NMR elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,037 (s, 3H), 0,043 (s, 3H), 0,056 (s, 6H), 0,49 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,5–2,30 (m, 13H), 2,13 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,89 (bd, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,43 (d, 1H) ppm.

2. előállítási példa

[1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trién-20(R) vagy -20(S)-ol]

3. vegyület és 20S-izomere előállítása

3,10 g (5,5 mmól) 2. vegyületet (1. előállítási példa) feloldunk 140 ml tetrahydrofuranban, és az oldathoz 0,35 g (3,3 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk, majd 15 percig metanol csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, és 560 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az így kapott oldatot 5 × 150 ml vízzel és 150 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Az így kapott, színtelen olajos maradékot kroma-

20 tográfiásan (szilikagél, 15 térfogat% etil-acetát-tartalmú petroléter) és metanolból átkristályosítva tisztítjuk. Így olyan 3. vegyületet kapunk, amelynek NMR elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,62 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,10–2,10 (m, 14H), 1,15 (d, 3H), 2,30 (bd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,45 (d, 1H) ppm.

A polárosabb 20S-izomert tartalmazó frakciókat bepároljuk, és az így kapott színtelen maradékot metanolból átkristályosítjuk. A kapott termék NMR elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,052 (bd, 12H), 0,54 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 1,20–2,10 (m, 14H), 2,30 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,94 (bs, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,44 (d, 1H) ppm.

3. előállítási példa

14. vegyület [R³ = 5-(tetrahydro-4H-pirán-2-il-oxi)-5-metil-1-hexil-csoport] előállítása

10 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldott 561 mg (1 mmól) 3. vegyülethez 0,70 g (10 mmól) nátrium-hidroxidot, 40 mg 18-korona-6-t és 2,7 g (10 mmól) 2-(6-bróm-2-metil-2-hexil-oxi)-tetrahydro-4H-piránt (5.a készítmény) adunk. Az elegyet két napon keresztül erőteljesen keverjük, majd leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan (szilikagél, 10 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer) tisztítjuk, és így olyan, színtelen olajos 14. vegyületet kapunk, amelynek NMR elemzési eredményei:

NMR δ = 0,054 (m, 12H), 0,54 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,15–1,95 (m, 23H), 2,02 (t, 1H), 2,20 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10–3,30 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11, 1H), 6,45 (d, J = H, 1H) ppm.

4. előállítási példa

1(S),3(R)-Dihidrox-20(R)-[5'-(tetrahidro-4H-pirán-2"-il-oxi)-5'-metil-1'-hexil-oxi]-9,10-szekopregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítása (33. vegyület)

15 ml diklór-etánban feloldunk 400 mg (0,5 mmól) 14. vegyületet, 200 mg (1,1 mmól) antracént és 1 csepp trietil-amint, és az így kapott oldatot Pyrex lombikban, nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 30 percen át nagynyomású ultraibolya lámpa fényével besugárzásnak vetünk alá. A besugárzást TQ 150Z2 (Hanau) típusú, nagynyomású ultraibolya-lámpával végezzük. A kapott oldatot leszűrjük, vákuumban koncentrálnak [R³ = 5-(tetrahidro-4H-pirán-2-il-oxi)-5-metil-1-hexil-csoport]. Ezt feloldjuk 15 ml tetrahidrofuránban (THF) és 1,05 g (3,3 mmól) tetra-n-butil-ammónium-fluorid-trihidráttal adunk hozzá. Az oldatot nitrogénatmoszférában, 60 °C-on melegítjük 1 órán át. A reakcióelegyet lehűtjük, majd 50 ml etil-acetáttal és 10 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk. A szerves réteget 10 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot kromatográfiásan (szilikagél, 50 térfogat%-os etil-éteres petroléter eluálószer) tisztítjuk, és így olyan kívánt vegyületet kapunk, amelynek NMR elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,56 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,1–2,05 (m, 24H), 2,17 (bd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,10–3,30 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,22 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,00 (bs, 1H), 5,33 (bd, H), 5,99 (d, 1H), 6,39 (d, 1H) ppm.

5.a előállítási példa

2-(6-Bróm-2-metil-2-hexil-oxi)-tetrahidro-4H-pirán előállítása

100 ml vízmentes éterben oldott 18,7 ml 5-brómpentanoáthoz jégűtés és keverés közben, 1 óra alatt hozzácepegtetünk egy olyan szűrt Grignard reagenst, amelyet 10 g magnéziumból 25 ml metil-jodidból állítottunk elő 200 ml vízmentes éterben. Az így kapott reakcióelegyet 30 percig jégűrdőben tartjuk, majd 30 perc alatt szobahőmérsékletre melegítjük, és ezután 200 ml vízben 30 g ammónium-kloridot tartalmazó, jégben hűtött oldathoz öntjük. Az éteres réteg az erőteljes reakció lejátszódása után elválik; a vizes réteget éterrel extraháljuk. Az éteres rétegeket egyesítjük, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. Így világossárga, olajos, nyers 6-bróm-2-metil-2-hexanol intermedier vegyületet kapunk. Ezt 100 ml diklór-metánban oldjuk, majd 8,9 ml 3,4-dihidro-2H-piránt és 0,8 g piridínium-p-szulfonátot adunk hozzá szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 1 óra múlva 250 ml éterrel hígítjuk, majd rendre 150 ml telített, vizes, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal 100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kapott elegyet megszáritjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a terméket kromatográfiásan tisztítjuk (150 g szilikagél, 10 térfogat% étertartalmú petroléter eluáló-

szer). Így olyan szintelen olajos terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,40–1,95 (m, 12H), 3,42 (t, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,72 (m, 1H) ppm.

5.b előállítási példa

2-(6-Bróm-3-etil-2-hexil-oxi)-tetrahidro-4H-pirán előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5.a példa szerinti eljárással, 4-bróm-butánsav-etilészter, valamint etil-jodidból előállított Grignard reagens alkalmazásával állítjuk elő. A szerkezetet NMR elemzéssel igazoljuk.

6. előállítási példa

5-Hidroxi-2,2,6-trimetil-3(E)-heptén előállítása

340 ml diklór-metánban feloldunk 22 g izobutirilmetil-foszfónátot, 4 g tetrabutil-ammónium-bromidot és 13 ml pivalil-aldehidet, és az oldathoz 140 ml 4 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, és vizes hígítás után a szerves fázist feldolgozzuk. Az 5-oxo-2,2,6-trimetil-3(E)-heptán intermediert desztillálással elválasztjuk (fp. 45–48 °C/10 Pa). 5 g terméket 90 ml 0,4 mólos cérium(III)-kloridos metanol oldatban oldjuk, és keverés közben, jégűtés mellett 1,4 g, részletekben hozzáadott nátrium-hidrogén-boráttal kezeljük. Az így kapott anyagot 10 percig állni hagyjuk, majd etil-acetáttal feldolgozzuk. Így olyan cím szerinti, olajos terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők: NMR δ = 0,87 (d, 3H, J = 6,8), 1,02 (s, 9H), 1,50 (bs, 1H), 1,70 (m, 1H), 3,77 (bt, 1H), 5,36 (dd, 1h, J = 7,4 és 15,7), 5,65 (dd, 1H, J = 15,7 és 0,8).

Megjegyzés: Ezt a racém vegyületet a Sharpless-féle kinetikus rezolváló eljárással rezolváljuk (J. Amer. Chem. Soc. 1981, 103, 6237), így (–)-diizopropil-tartaráttal R-alakot kapunk. Ezeket a rezolvált alakokat a következőkben ismertetésre kerülő lépcsőkben a racemát oldalláncépítő blokká váló átalakításához, majd a 2. példa szerinti célvegyület előállításához alkalmazzuk.

7. előállítási példa

3-Metil-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-butanol előállítás

50 ml dimetil-formamidban feloldunk 4,5 g 6. előállítási példa szerinti 5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3(E)-heptént, 5 g imidazolt és 5 g terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, és az így kapott oldatot egy órán át keverjük, majd éterben feldolgozzuk, és ledesztilláljuk. Így 5-(terc-butil-dimetil-szili-oxi)-2,2,6-trimetil-3(E)-heptén olajos intermedier terméket kapunk, amelynek forráspontja 65–69 °C/3Pa. Ebből 7 g-ot 100 ml metanolban és 320 ml diklór-metánban oldunk, és –70 °C-on ózónizált oxigénnel a reakció befejeződéséig kezeljük (vékonyréteg kromatográfiás = tlc elemzés, 40 perc). Ekkor a reakcióelegyhez 9 g trifenil-foszfint adunk, és hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A kapott elegyet diklór-metánban feldolgozzuk, és ledesztilláljuk. Így olyan, olajos cím szerinti vegyületet kapunk,

amelynek forráspontja 45–48 °C/100 Pa, és elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,04 (s, 6H), 0,90 (d, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,95 (d, 3H), 2,01 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H, J = 4,8 és 2,1), 9,58 (d, 1H, J = 2,1).

8. előállítási példa

3-Metil-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-bután előállítása

4 ml THF-ben és 8 ml etanolban 0,5 g 7. előállítási példa szerinti 3-metil-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-butanol oldunk, és keverés közben, jégűtés mellett 0,1 g nátrium-hidrogén-boráttal kezeljük. A reakcióelegyet 20 percig állni hagyjuk, majd etil-acetáttal feldolgozzuk. Így 3-metil-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-butanol olajos intermedier terméket kapunk. Ezt 5 ml diklór-metánban oldjuk, 0 °C-ra hűtjük, és 0,5 ml piri-dinnel és 0,5 ml metán-szulfonsav anhidriddel kezeljük. Az így kapott reakcióelegyet egy órán át keverjük, éterrel feldolgozzuk, és így olyan, cím szerinti, olajos terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,07 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,90 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,84 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 9,9 és 6,8), 4,43 (d, 1H, J = 9,9 és 3,8).

9. előállítási példa

1(S),3(R)-Bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-20(R)-(3'-metil-2'-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-1'-butoxi)-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trién előállítása (6. vegyület)

4 ml vízmentes THF-ben oldott 0,24 g 3. vegyületet, 40 mg 18-korona-6-t és 0,15 g kálium-terc-butoxidot keverés közben 0,3 g 3-metil-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-butánnal (8. készítmény) kezelünk. A reakcióelegyet 15 perc múlva éterrel feldolgozzuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, eluálószerként 2 térfogat% éter-tartalmú petroléter). Így körülbelül egyenlő arányú diasztereoiszomer tartalmú olyan cím szerinti vegyületet kapunk (a 2' helyzetben epimerek), amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,0–0,12 (m, 18H), 0,53 és 0,54 (2s, 3H), 0,60–2,65 (m, 52H), 2,87 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,4), 6,46 (d, 1H, J = 11,4).

10. előállítási példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(2'-hidroxi-3'-metil-1'-butoxi)-9,10-szekopregna-5(E),7(E),10(19)-trién előállítása (34. vegyület)

5 ml THF-ben oldott 0,2 g 1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-20(R)-(3'-metil-2'-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-1'-butoxi)-9,10-szekopregna-5(E),7(E),10(19)-triént (6. vegyület) és 0,7 g tetrabutil-ammónium-fluoridot nitrogénatmoszférában, 60 °C-on melegítünk egy órán át. A reakcióelegyet lehűtjük, és etil-acetáttal feldolgozzuk. Kromatográfiás tisztítással (szili-

kagél, etil-acetát eluálószer) olyan, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,58 és 0,60 (2s, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 6,9), 0,98 (d, 3H, J = 6,9), 1,05–2,70 (m, 20H), 2,86 (m, 2H), 3,13–3,63 (m, 5H), 4,22 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,87 (d, 1H, J = 11,4), 6,57 (d, 1H, J = 11,4).

11. előállítási példa

1(S),3(R)-Bisz-[terc-butil-(dimetil-szilil)-oxi]-20(R)-(3-metil-but-2-én-1-il-oxi)-9,10-szekopregna-5(E),7(E),10(19)-trién előállítása (4. vegyület)

10 ml vízmentes THF-ben oldott 0,61 g 3. vegyülethez 1,2 g porított kálium-hidroxidot, 80 mg 18-korona-6-t és 2,2 g 3,3-dimetil-allil-bromidot adunk. Az elegyet 24 órán át keverjük, majd éterrel kirázzuk. Az éteres réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. Az így kapott olajat kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 2–5 térfogat% éter-tartalmú petroléter eluálószer), majd metanolból átkristályosítva olyan, cím szerinti 4. vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (bs, 12H), 0,55 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,10 (d, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,05–1,82 (m, 10H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,5), 6,46 (d, 1H, J = 11,5).

12. előállítási példa

1(S),3(R)-Bisz-[terc-butil-(dimetil-szilil)-oxi]-20(R)-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-9,10-szekopregna-5(E),7(E),10(19)-trién előállítása (7. vegyület)

Megjegyzés: Ebben a példában a III trién-rendszer SO₂-adduktként való védelmét mutatjuk be, amely az oldalláncban hatékony funkciós csoport módosítását teszi lehetővé.

Néhány csepp éterben 100 mg 4. vegyületet oldunk, és az oldatot –10 °C-on 3 ml folyékony kén-dioxid-dal kezeljük. A kevert oldatot lassú nitrogénáramoltatás mellett hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és a kapott illó anyagot 30 perc múlva forgóbepárlóval bepároljuk. A maradékot 2 ml THF-ben oldjuk, majd egy olyan eleggyel kezeljük, amelyet úgy állítunk elő, hogy 1 ml vízben oldott 100 mg higany(II)-acetáthoz 1 ml THF-t adunk.

Az így kapott elegyet 5 °C-on 18 órán át keverjük, azután 3 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldattal, majd 2 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldatban oldott 0,05 g nátrium-bór-hidriddel kezeljük. A szerves réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. Az így kapott gumit 0,2 g nátrium-hidrogén-karbonáttal együtt 4 ml 96 térfogat%-os etanolban oldjuk, és a kevert elegyet nitrogénatmoszférában, visszafolytatás mellett 80 percig melegítjük. Az elegyet lehűtjük, majd etil-acetátot adunk hozzá, és vízzel extraháljuk. A szerves réteget vízzel, majd nátrium-klorid-ol-

dattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A kapott maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 5–30 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer), és így olyan 7. vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,54 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,13 (d, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,00–2,20 (m, 15H), 2,30 (bd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,79 (d, 1H, J = 11,4), 6,45 (d, 1H, J = 11,4).

13. előállítási példa

1(S),3(R)-Bisz-[terc-butil-(dimetil-szilil)-oxi]-20(R)-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-9,10-szekopregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítása (21. vegyület)

Egy Pyrex lombikban 4 ml diklór-metánban feloldunk 40 mg 7. vegyületet, 20 mg antracént és 50 μ l trietil-amint, majd az oldatot nitrogénatmoszférában nagynyomású ultraibolya-lámpával (típus: TQ150Z2, Hanau) 15 °C-on 30 percig besugározzuk. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnak, és az így kapott maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 30 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan 21. vegyületet kapunk, amely a szerkezetével megegyező NMR felvételt mutat.

14. előállítási példa

11. vegyület előállítása [$R^3 = 4$ -(tetrahidro-4H-pirán-2-il-oxi)-4-etil-1-hexil-csoport]

10 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 561 mg (1,0 mmól) 3. vegyülethez hozzáadunk 0,4 g (3,6 mól) kálium-terc-butoxidot, 80 mg 18-korona-6-t és 1,08 g (3,68 mmól) 5b. előállítási példa szerinti 2-(6-bróm-3-etil-3-etil-3-hexil-oxi)-tetrahidro-4H-piránt. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, 60 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd 3 \times 10 ml vízzel és 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. A vegyületet ezután kromatográfiásan tisztítjuk (150 g szilikagél, 10 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer), és így olyan színtelen, olajos, kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,55 (s, 3H), 0,82 (m, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H, J = 6), 1,0–2,1 (m, 25H), 2,03 (bt, 1H), 2,18 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 5,79 (d, 1H, J = 11), 6,46 (d, 1H, J = 11) ppm.

15. előállítási példa

10. vegyület előállítása [$R^3 = 4$ -(tetrahidro-4H-pirán-2-il-oxi)-4-etil-1-pentil-csoport]

A 14. előállítási példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy a 2-(6-bróm-3-etil-3-hexil-oxi)-tetrahidro-4H-piránt 2-(5-bróm-2-metil-2-pentoxi)-tetrahidro-4H-piránnal helyettesítjük. Így olyan,

színtelen, olajos, kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,55 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H, J = 6), 1,19 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,9–2,0 (m, 21H), 2,03 (m, 1H), 2,16 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11), 6,46 (d, 1H, J = 11) ppm.

16. előállítási példa

24. vegyület előállítása [$R^3 = 4$ -(tetrahidro-4H-pirán-2-il-oxi)-4-metil-1-pentil-csoport]

Egy Pyrex lombikban, 15 ml diklór-metánban feloldunk 200 mg (0,27 mmól) 15. előállítási példa szerinti 10. vegyületet, 200 mg (1,1 mmól) antracént és 1 csepp trietil-amint, majd az oldatot nitrogénatmoszférában, nagynyomású ultraibolya-lámpával (TQ150Z2, Hanau), körülbelül 10 °C-on, 30 percig besugározzuk. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnak, majd kromatográfiásan tisztítjuk (30 g szilikagél, 50 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan színtelen, olajos, kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,53 (s, 3H), 0,87 (m, 18H), 1,06 (d, 3H, J = 6), 1,18 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,0–1,9 (m, 21H), 1,98 (bt, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,85 (bs, 1H), 5,16 (bs, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11), 6,24 (d, 1H, J = 11) ppm.

17. előállítási példa

25. vegyület előállítása [$R^3 = 4$ -(tetrahidro-4H-pirán-2-il-oxi)-4-etil-1-hexil-csoport]

A kívánt vegyületet a 16. előállítási példa szerinti eljárással, a 14. előállítási példa szerinti 11. vegyület 15. előállítási példa szerinti 10. vegyülettel való helyettesítésével állítjuk elő. Így olyan, színtelen, olajos vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,53 (s, 3H), 0,82 (m, 6H), 0,87 (s, 18H), 1,06 (d, 3H, J = 6), 1,0–1,9 (m, 25H), 1,98 (bt, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,85 (bs, 1H), 5,16 (bs, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11), 6,24 (d, 1H, J = 11) ppm.

18. előállítási példa

15. vegyület előállítása [$R^3 = 5$ -(trimetil-szilil-oxi)-5-metil-1-hexil-csoport]

10 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 561 mg (1,0 mmól) 3. vegyülethez hozzáadunk 0,65 g (5,8 mmól) kálium-terc-butoxidot, 120 mg 18-korona-6-t és 1,4 ml (5,0 mmól) 6-bróm-2-metil-2-trimetil-szili-oxi-hexánt. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, és éterrel feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk.

tíjuk (40 g szilikagél, 2 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer), és az így kapott szintelen olajat metanolból átkristályosítjuk. Így olyan 75,5–77,5 °C olvadáspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05–0,09 (m, 21H), 0,55 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,15–2,0 (m, 17H), 2,02 (t, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,85 (bd, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,99 (bs, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,46 (d, 1H) ppm.

19. előállítási példa

16. vegyület előállítása ($R^3 = 5$ -trimetil-szili-oxi-5-etil-1-heptil-csoport)

10 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott 561 mg (1,0 mmól) 3. vegyülethez hozzáadunk 0,45 g (4,0 mmól) kálium-terc-butoxidot, 80 mg 18-korona-6-t és 0,44 ml (1,5 mól) 7-bróm-3-etil-3-trimetil-szilil-oxi-heptánt. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, és etil-acetáttal feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (100 g szilikagél, 5 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer), és az így kapott szintelen olajat metanolból átkristályosítjuk. Így olyan, 70,5–72,5 °C olvadáspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,04–0,10 (m, 21H), 0,55 (s, 3H), 0,80 (dt, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,43 (dq, 4H), 1,00–1,96 (m, 17H), 2,04 (bt, 1H), 2,17 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,86 (bd, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,3), 6,46 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

20. előállítási példa

1-(Terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6-klór-hexán előállítása

100 ml diklór-metánban feloldunk 6,8 ml (75,4 mmól) 6-klór-hexán-1-ol-t, és az oldathoz hozzáadunk 12,5 g (83 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot és 10,21 g (150 ml) imidazolt, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük egy éjszakán át, majd diklór-metánnal feldolgozzuk, és ledesztilláljuk. Így olyan, 130–134 °C/1200 Pa forráspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,03 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,27–1,60 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,59 (t, 2H) ppm.

21. előállítási példa

1-(Terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6-jód-hexán előállítása

70 ml acetonban feloldunk 13,5 g (90 mmól) nátrium-jodidot és 8,35 g (22 mmól) 1-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6-klór-hexánt (20. előállítási példa), és az oldatot visszafolytatás mellett melegítjük egy éjszakán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és leszűrjük. A szűrletet hexánnal feldolgozzuk, és így olyan sárga olajos, kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,03 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,22–1,60 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,59 (t, 2H) ppm.

22. előállítási példa

5 17. vegyület előállítása [$R^3 = 6$ -(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-hexil-csoport]

8 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk 516 mg (0,9 mmól) 3. vegyületet, és az oldatot 0,65 g (5,8 mmól) kálium-terc-butoxidot, 100 mg 18-korona-6-t és 1,70 ml (5 mmól) 1-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-6-jód-hexánt (21. előállítási példa) adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, és éterrel feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (100 g szilikagél, 30 térfogat% toluoltartalmú petroléter eluálószer). Így olyan 84–87 °C olvadáspontú, szintelen olajat kapunk, amelynek metanolos átkristályosítás után mutatott elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,03 (s, 6H), 0,06 (m, 16H), 0,54 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,10–1,82 (m, 18H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,14 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,58 (t, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,4), 6,46 (d, 1H, J = 11,4) ppm.

23. előállítási példa

30. vegyület előállítása [$R^3 = 6$ -(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-hexil-csoport]

30 12 ml diklór-metánban feloldunk oldott 238 mg (0,3 mmól) 22. előállítási példa szerinti 17. vegyületet, 150 mg (0,8 mmól) antracént és 2 csepp trietil-amint Pyrex lombikban, nitrogénatmoszférában, 15 °C-on 30 percig nagynyomású ultraibolya-lámpás (típus: TQ150Z2, Hanau) besugárzásnak vetünk alá. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnak, és kromatográfiásan tisztítjuk (40 g szilikagél, 10 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan szintelen, olajos, kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,03 (s, 6H), 0,04 (m, 6H), 0,05 (s, 6H), 0,53 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,06 (d, 3H), 1,00–2,30 (m, 22H), 2,44 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,58 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,3), 6,24 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

24. előállítási példa

50 29. vegyület előállítása [$R^3 = 5$ -(trimetil-szilil-oxi)-5-etil-1-heptil-csoport]

15 ml diklór-metánban oldott 300 mg (0,4 mmól) 19. előállítási példa szerinti 16. vegyületet, 300 mg (1,7 mmól) antracént és 1 csepp trietil-amint Pyrex lombikban, nitrogénatmoszférában, 15 °C-on, 45 percig nagynyomású ultraibolya-lámpával (típus: TQ150Z2, Hanau) megvalósított besugárzásnak vetünk alá. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnak, és kromatográfiásan tisztítjuk (15 g szilikagél, 30 térfogat% toluoltartalmú petroléter eluálószer). Így

olyan színtelen olajos, kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,05$ (s, 6H), 0,06 (s, 6H), 0,08 (s, 9H), 0,54 (s, 3H), 0,80 (ds, 6H), 0,87 (s, 18H), 1,07 (d, 3H), 1,43 (bq, 4H), 1,00–2,25 (m, 20H), 2,45 (dd, 1H), 2,82 (db, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,3), 6,24 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

25. előállítási példa

28. vegyület előállítása ($R^3 = 5$ -trimetil-szilil-oxi-5-metil-1-hexil-csoport)

175 ml diklór-metánban oldott 3,50 g (4,7 mmól)

18. előállítási példa szerinti 15. vegyületet, 2,2 g (12 mmól) antracént és 0,5 ml trietil-amint Pyrex lombikban, nitrogénatmoszférában nagynyomású ultraibolya-lámpás (típus: TQ150Z2, Hanau) besugárzásnak vetünk alá. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (75 g szilikagél, 5 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan színtelen olajos kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,05$ –0,10 (m, 21H), 0,54 (s, 3H), 0,87 (s, 18H), 1,06 (d, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,15–1,90 (m, 17H), 1,99 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,86 (db, 1H), 5,16 (bs, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,23 (d, 1H) ppm.

26. előállítási példa

12. vegyület előállítása ($R^3 = 4$ -trimetil-szilil-oxi-4-etil-1-hexil-csoport)

20 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 1,68 g (3 mmól) 3. vegyületet, 600 mg 18-korona-6-t és 2,53 ml (9 mmól) 6-bróm-3-etil-3-trimetil-szili-oxi-hexánt tartalmazó oldathoz keverés közben, nitrogénatmoszférában injekciós fecskendővel hozzácsepegtetünk 15 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldva 1,95 g (17 mmól) kálium-tercier-butoxidot. A kapott oldatot 45 percig keverjük, és hexánnal feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (140 g szilikagél, 30 térfogat% toluoltartalmú petroléter eluálószer). Az így kapott színtelen olaj metanolos átkristályosítással olyan, 52–57 °C olvadáspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,05$ –0,1 (m, 21H), 0,55 (s, 3H), 0,80 (dt, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,10–2,05 (m, 20H), 2,18 (d, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,86 (bd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,46 (d, 1H) ppm.

27. előállítási példa

26. vegyület előállítása ($R^3 = 4$ -trimetil-szilil-oxi-4-etil-1-hexil-csoport)

70 ml diklór-metánban oldott 1,0 g (1,3 mmól) 26. előállítási példa szerinti 12. vegyületet, 1,0 g (15,6 mmól) antracént és 3 csepp trietil-amint Pyrex

lombikban, nitrogénatmoszférában, 15 °C-on, 55 percig nagynyomású ultraibolya-lámpás (típus: TQ150Z2, Hanau) besugárzásnak vetünk alá. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (35 g szilikagél, 2 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan színtelen olajos, kívánt terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,05$ –0,10 (m, 21H), 9,54 (s, 3H), 0,80 (dt, 6H), 0,87 (s, 18H), 1,06 (d, 3H), 1,0–2,05 (m, 20H), 2,16 (d, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,85 (bd, 1H), 5,16 (bs, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,23 (d, 1H) ppm.

28. előállítási példa

18. vegyület előállítása ($R^3 = 6$ -metil-6-trimetil-szilil-oxi-1-heptil-csoport)

Egy 561 mg (1 mmól) 3. vegyületet, 1,5 ml (4 mmól) 7-bróm-2-metil-2-trimetil-szilil-oxi-heptánt és 0,6 ml 20 tömeg/térfogat%-os kálium-hidrid olajos szuszpenziót tartalmazó elegyhez keverés közben, nitrogénatmoszférában injekciós fecskendővel 3 perc alatt hozzácsepegtetünk 4 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldva 264 mg (1 mmól) 18-korona-6-t. A kapott oldatot 3 órán át keverjük, és éterrel feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (75 g szilikagél, 5 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Így olyan színtelen olajat kapunk, amelynek metanolos átkristályosítás után kapott elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,06$ (m, 12H), 0,08 (s, 9H), 0,54 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,00–1,83 (m, 18H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,15 (db, 1H), 2,31 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,4), 6,46 (d, 1H, J = 11,4) ppm.

29. előállítási példa

31. vegyület előállítása ($R^3 = 6$ -metil-6-trimetil-szilil-oxi-1-heptil-csoport)

20 ml diklór-metánban oldott 400 mg (0,152 mmól) 28. előállítási példa szerinti 18. vegyületet, 300 mg (1,7 mmól) antracént és 3 csepp trietil-amint Pyrex lombikban, nitrogénatmoszférában, 15 °C-on, 30 percig nagynyomású ultraibolya-lámpás (típus: TQ150Z2, Hanau) besugárzásnak vetünk alá. A reakcióelegyet leszűrjük, vákuumban koncentrálnuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (35 g szilikagél, 5 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószer). Az így kapott színtelen, gumialakú metanolos átkristályosítással olyan színtelen, gumialakú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,05$ (m, 12H), 0,08 (s, 9H), 0,53 (s, 3H), 0,87 (s, 18H), 1,06 (d, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,00–2,30 (m, 22H), 2,44 (dd, 1H), 2,81 (bd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,3), 6,24 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

30. előállítási példa

1-(Terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-4-klór-bután előállítása

100 ml vízmentes diklór-metánban oldott 10 ml (100 mmól) 4-klór-bután-1-ol-hoz hozzáadunk 20,8 g (200 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot és 13,61 g (200 mmól) imidazolt, és a reakcióelegyet egy éjszakan át szobahőmérsékletet keverjük, majd etil-acetátos desztillálással feldolgozzuk. Így olyan 89–92 °C/1200 Pa forráspontú, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:
NMR δ = 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,63 (t, 2H) ppm.

31. előállítási példa

9. vegyület előállítása [R^3 = 4-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-1-butil]

Egy 561 mg (1 mmól) 3. vegyületet, 1,5 ml (5 mmól) 4-klór-1-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-butánt (30. előállítási példa) és 0,6 ml 20 tömeg/térfogat%-os kálium-hidrid olajos szuszpenziót tartalmazó elegyhez keverés közben, nitrogénatmoszférában injekciós fecskendővel 2 perc alatt hozzácepegtetünk 4 ml tetrahidrofuránban oldva 264 mg (1 mmól) 18-korona-6-t. A kapott oldatot 3 és fél órán át keverjük, és éterrel feldolgozzuk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (75 g szilikagél, 5 térfogat% étertartalmú petroléter eluálószerrel). Az így kapott színtelen gumi metanolos átkristályosítása után olyan, 91–96 °C olvadáspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,03 (m, 6H), 0,06 (s, 12H), 0,54 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,06 (d, 3H), 1,00–1,83 (m, 14H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,14 (bd, 1H), 2,30 (bs, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,86 (bd, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H), 3,61 (t, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,79 (d, 1H, J = 11,4), 6,46 (d, 1H, J = 11,4) ppm.

32. előállítási példa

13. vegyület előállítása [R^3 = 4-trimetil-szilil-oxi-4-(1-propil)-1-heptil-csoport]

Az előállítást a 31. előállítási példában ismertetett eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 4-klór-1-terc-butil-dimetoxi-butánt 7-bróm-4-(1-propil)-4-trimetil-szilil-oxi-heptánnal helyettesítjük. Így olyan terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 12H), 0,07 (s, 9H), 0,55 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,87 (m, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,00–1,85 (m, 22H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,19 (bd, 1H), 2,30 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,55 (t, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,3), 6,46 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

33. előállítási példa

5. vegyület előállítása (R^3 = 5-metil-1-hexil-csoport)

Az előállítást a 31. előállítási példában ismertetett

eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 4-klór-1-terc-butil-dimetil-szuli-oxi-butánt 1-bróm-5-metil-hexánnal helyettesítjük. Így olyan 79,5–81 °C olvadáspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,06 (m, 12H), 0,55 (s, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H), 1,00–1,85 (m, 17H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (bt, 1H), 2,16 (bd, 1H), 2,31 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87 (bd, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 11,4), 6,46 (d, 1H, J = 11,4) ppm.

34. előállítási példa

27. vegyület előállítása [R^3 = 4-trimetil-szilil-oxi-4-(1-propil)-1-heptil-csoport]

Az előállítást a 23. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 22. előállítási példa szerinti 17. vegyületet a 32. előállítási példa szerinti 13. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,04 (m, 6H), 0,05 (s, 6H), 0,07 (s, 9H), 0,54 (s, 3H), 0,80–0,93 (m, 24H), 1,06 (d, 3H), 1,00–2,07 (m, 24H), 2,19 (m, 2H), 3,45 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,2), 6,24 (d, 1H, J = 11,2) ppm.

35. előállítási példa

20. vegyület előállítása (R^3 = 5-metil-1-hexil-csoport)

Az előállítást a 23. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 22. előállítási példa szerinti 17. vegyületet a 33. előállítási példa szerinti 5. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (s, 6H), 0,06 (s, 6H), 0,53 (s, 3H), 0,85 (d, 6H), 0,87 (s, 18H), 1,06 (d, 3H), 1,00–1,92 (m, 18H), 1,98 (bt, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,3), 6,24 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

36. előállítási példa

23. vegyület előállítása (R^3 = 4-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-1-butil-csoport)

Az előállítást a 23. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 22. előállítási példa szerinti 17. vegyületet a 31. előállítási példa szerinti 9. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,05 (m, 18H), 0,53 (s, 3H), 0,87 (m, 27H), 1,06 (d, 3H), 1,00–2,30 (m, 18H), 2,44 (dd, 1H), 2,82 (bd, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,61 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, (s, (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 11,3), 6,24 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

37. előállítási példa

8. vegyület előállítása [$R^3 = 2-(1\text{-hidroxi-ciklohexil})\text{-etil-csoport}$]

A 11. előállítási példa szerinti eljárással, de a 3,3-dimetil-allil-bromid helyett 2,5 g 2-ciklohexilidén-1-bróm-etán alkalmazásával a (III) intermediér vegyületet ($R^3 = \text{CH}_2\text{-CH-C}(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-csoport}$) állítunk elő. Az így kapott vegyület 100 mg-ját a 12. előállítási példában a 4. vegyület helyett alkalmazzuk, és így olyan 8. vegyületet kapunk, amelynek NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

38. előállítási példa

22. vegyület előállítása [$R^3 = 2-(1\text{-hidroxi-ciklohexil})\text{-etil-csoport}$]

Az előállítást a 13. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 7. vegyületet a 8. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan vegyületet kapunk, amelynek NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

39. előállítási példa

19. vegyület előállítása ($R^3 = 7\text{-metil-7-trimetil-szilil-oxi-1-oktil-csoport}$)

Az előállítást a 28. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 7-bróm-2-metil-2-trimetil-szilil-oxi-heptán helyett 8-bróm-2-metil-2-trimetil-szilil-oxi-oktánt alkalmazunk. Így olyan vegyületet kapunk, amelynek NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

A 8-bróm-2-metil-2-trimetil-szilil-oxi-oktánt az alacsonyabb homológokra alkalmazott, korábbi PCT/DK89/00 079 számon közrebecsátási iratban ismertetett eljárással dolgozzuk fel. Így olyan, 92–95 °C/13 Pa forráspontú terméket kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR $\delta = 0,09$ (s, 9H), 1,18 (s, 6H), 1,2–1,5 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 3,40 (t, 2H).

40. előállítási példa

32. vegyület előállítása ($R^3 = 7\text{-metil-7-trimetil-szilil-oxi-1-oktil-csoport}$)

Az előállítást a 29. előállítási példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 18. vegyület helyett a 19. vegyületet alkalmazzuk. Így olyan terméket kapunk, amelynek NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

1. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-metil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítása (109. vegyület)

60 mg (0,11 mmól) 4. előállítási példa szerinti 33. vegyületet 0,5 ml etil-acetátban oldunk, és hozzáadunk 5 ml acetonitrilt. Az elegyhez 0,5 ml 8:1 térfogatarányú acetonitril/víz elegyben oldott 5 térfogat% hidrogén-fluorid-tartalmú oldatot adunk, és az így kapott elegyet nitrogénatmoszférában keverjük 1 órán át. Az elegyhez 50 ml etil-acetátot adunk, majd 10 ml

telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml vízzel extraháljuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát eluálószer). Így olyan 109. vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

5 NMR $\delta = 0,56$ (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,10–2,05 (m, 24H), 2,15 (db, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,00 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,38 (d, 1H) ppm.

10 Ugyanezt a vegyületet kapjuk, ha kiindulási anyagként a 33. vegyület helyett a 25. előállítási példa szerint kapott 28. vegyületet használjuk.

15 2. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(2'-hidroxi-3'-metil-1'-butoxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítása (101. vegyület)

20 8 ml diklór-metánban oldott 80 mg 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(2'-hidroxi-3'-metil-1'-butoxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-triént (34. vegyület), 0,2 ml trietil-amint és 50 mg antracént 1 órán át nagy nyomású ultrabolya-lámpás (típus: TQ150Z; Hanau) besugárzásnak vetünk alá. Az oldatot ezután leszűrjük, koncentrálnuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát eluálószer). Így a cím szerinti vegyületet kapjuk. A racém oldallánc építő blokkot magában foglaló szekvenciából nyert 2'-epimerrek körülbelül 1:1 arányú elegye a következő NMR

30 eredményt mutatja:
NMR $\delta = 0,54$ és $0,56$ (2s, 3H), 0,89 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,96 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,02–2,10 (m, 19H), 2,30 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,10–3,61 (m, 5H), 4,21 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, $J = 11,2$), 6,36 (d, 1H, $J = 11,2$) ppm.

3. példa

40 1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(3'-hidroxi-3'-metil-1'-butoxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítása (102. vegyület)

45 Egy 35 mg 21. vegyületet, 4 ml acetonitrilt és 0,2 ml 40 térfogat%-os, vizes hidrogén-fluoridot tartalmazó oldatot szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában keverünk egy órán át. Az elegyhez etil-acetátot adunk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd nátrium-klorid oldattal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot megszártítjuk, vákuumban koncentrálnuk, a kapott maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát eluálószer), és így olyan, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

55 NMR $\delta = 0,54$ (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,35–2,20 (m, 17H), 2,30 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, $J = 11,3$), 6,37 (d, 1H, $J = 11,3$) ppm.

4. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-metil-1'-pentil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(105. vegyület)

0,2 ml etil-acetátban feloldunk 128 mg (0,2 mmól) 16. előállítási példa szerinti 24. vegyületet, és erőteljes keverés közben 4,4 ml acetonnitrilt adunk hozzá. A reakcióelegyhez 1,94 ml 8:1 térfogatarányú acetonnitril/víz elegyben 5 térfogat% hidrogén-fluoridot tartalmazó oldatot adunk, és nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük 45 percig. A reakcióelegyet etil-acetáttal feldolgozzuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (35 g szilikagél, 80 térfogat% etil-acetát-tartalmú petroléter eluálószer). Így olyan színtelen, olajformájú kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,54 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,05–2,50 (m, 21H), 2,59 (dd, 1H), 2,81 (bd, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 11,3), 6,37 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

5. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-etil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(106. vegyület)

Az előállítást a 4. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 24. vegyület helyett a 17. vagy 27. előállítási példa szerinti 25. vagy 26. vegyületet alkalmazzuk, és így olyan színtelen gumiformájú kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,56 (s, 3H), 0,85 (dt, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,47 (bq, 1H), 1,00–2,22 (m, 20H), 2,31 (dd, 1H), 2,61 (bd, 1H), 2,83 (bd, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

6. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-etil-1'-heptil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(110. vegyület)

0,1 ml etil-acetátban oldott 40 mg (0,085 mmól) 24. előállítási példa szerinti 29. vegyülethez 2,3 ml acetonnitrilt adunk. A reakcióelegyhez hozzáadunk 1,05 ml 8:1 térfogatarányú acetonnitril/víz elegyben 5 térfogat% hidrogén-fluoridot tartalmazó oldatot, majd nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 40 percig keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal feldolgozzuk, kromatográfiásan tisztítjuk (30 g szilikagél, 50 térfogat% etil-acetát-tartalmú petroléter eluálószer). Így olyan, kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,56 (s, 3H), 0,85 (t, 6H), 1,08 (d, 3H), 1,45 (q, 4H), 1,02–2,09 (m, 21H), 2,17 (bd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,83 (bd, 1H), 3,20 (m,

2H), 3,59 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

5 7. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6'-hidroxi-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(111. vegyület)

10 0,6 ml etil-acetátban feloldunk 233 mg (0,3 mmól) 23. előállítási példa szerinti 30. vegyületet, és erőteljes keverés közben 8 ml acetonnitrilt adunk hozzá. A reakcióelegyhez 4,0 ml 8:1 térfogatarányú acetonnitril/víz elegyben 5 térfogat% hidrogén-fluoridot tartalmazó oldatot adunk, és nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük 90 percig. A reakcióelegyet etil-acetáttal feldolgozzuk, kromatográfiásan tisztítjuk (40 g szilikagél, 80 térfogat% etil-acetát-tartalmú petroléter eluálószer), és így olyan színtelen, gumialakú kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

15 NMR δ = 0,55 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,00–2,22 (m, 24H), 2,31 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,83 (bd, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

8. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(6'-hidroxi-6'-metil-1'-heptil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(112. vegyület)

30 Egy 300 mg 29. előállítási példa szerinti 31. vegyületet és 1,16 g tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot tartalmazó oldatot nitrogénatmoszférában, 60 °C-on, 60 percig keverünk. A reakcióelegyet lehűtjük, etil-acetáttal feldolgozzuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (35 g szilikagél, 80 térfogat% etil-acetát-tartalmú petroléter eluálószer). Így olyan, színtelen gumialakú kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

35 NMR δ = 0,55 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,00–2,22 (m, 24H), 2,30 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,84 (db, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

9. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[4'-hidroxi-4'-(1"-propil)-1'-heptil-oxi]-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(107. vegyület)

50 Az előállítást a 4. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy 24. vegyület helyett a 17. vagy 27. előállítási példa szerinti 25. vagy 26. vegyületet alkalmazzuk, és így olyan színtelen gumiformájú, kívánt vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

60 NMR δ = 0,55 (s, 3H), 0,91 (t, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,1–2,05 (m, 25H), 2,15 (db, 1H), 2,32 (dd, 1H),

2,60 (db, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,48 (d, 1H) ppm.

10. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(5'-metil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(108. vegyület)

Az előállítást a 4. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 16. előállítási példa szerinti 24. vegyületet a 35. előállítási példa szerinti 20. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,56 (s, 3H), 0,86 (d, 6H), 1,07 (d, 3H), 1,00–2,07 (m, 21H), 2,16 (bd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,60 (bd, 1H), 2,82 (bs, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (bs, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

11. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-1'-butil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(104. vegyület)

Az előállítást a 4. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 16. előállítási példa szerinti 24. vegyületet a 36. előállítási példa szerinti 23. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan vegyületet kapunk, amelynek elemzési eredményei a következők:

NMR δ = 0,56 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,00–2,20 (m, 19H), 2,32 (dd, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,84 (ds, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,61 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 11,3), 6,39 (d, 1H, J = 11,3) ppm.

12. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-[2'-(1"-hidroxi-ciklohexil)-etoxi]-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(103. vegyület)

Az előállítást a 3. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 21. vegyületet a 22. vegyülettel helyettesítjük. Az így kapott NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

13. példa

1(S),3(R)-Dihidroxi-20(R)-(7'-hidroxi-7'-metil-1'-oktil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién előállítás

(113. vegyület)

Az előállítást a 8. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy a 31. vegyületet a 32. vegyülettel helyettesítjük. Így olyan vegyületet kapunk, amelynek NMR felvétele megegyezik szerkezetével.

14. példa

106. vegyületet tartalmazó kapszula előállítása

A 106. vegyületet arachis olajban oldjuk olyan mennyiségben, hogy végső koncentrációja 1 $\mu\text{g/ml}$ legyen. Melegítéssel összekeverünk 10 tömegrész zselatint, 5 tömegrész glicerint, 0,08 tömegrész káliumszorbátot és 14 tömegrész desztillált vizet, és az így kapott készítményből lágy zselatin kapszulákat készítünk. A kapszulák mindegyikébe 100 μl 106. vegyületet tartalmazó olajos oldatot töltünk úgy, hogy a kapszulák 0,1 μg 106. vegyületet tartalmazzanak.

15. példa

106. vegyületet tartalmazó dermatológiai készítmény előállítása

1 g mandulaolajban feloldunk 0,05 mg 106. vegyületet. Ehhez az oldathoz 40 g ásványolajat és 20 g önmulgeáló méhviaszt adunk. Az elegyhez 40 ml forró vizet adunk, és jól összekeverjük. Az így kapott krém 1 g mennyiségére számolva körülbelül 0,5 μg 106. vegyületet tartalmaz.

Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti 20(R)-22-oxa-D3-származékok olyan új vegyületek, amelyek bizonyos fokú kalcémiás hatás mellett különösen magas antiproliferatív hatást mutatnak, és egyedülálló terápiás profillal (antiproliferatív és kalcémiás hatások közötti arány) rendelkeznek. A hiperproliferációval járó betegségek kezelésében a kalcémiás aktivitás mellékhatásnak tekinthető, ezért előnyös, ha az antiproliferatív hatás és a kalcémiás hatás közötti arány a lehető legnagyobb.

Kísérleteinkben összehasonlítottunk néhány találmány szerinti, 20(R) konfigurációjú vegyületet és azok ismert, 20(S) konfigurációjú megfelelőjét, beleértve a legaktívabb ismert vegyületet, a 22-oxa-1 α ,25-(OH)₂D₃-t.

A találmány szerinti 20(R) konfigurációjú vegyületek sokkal magasabb antiproliferatív hatást és előnyösebb antiproliferatív hatás és kalcémiás hatás közötti arányt mutatnak, mint a 20(S) konfigurációjú megfelelőik.

A kalcémiás hatás vizsgálatát a Binderup, L. és Bamm, E., Biochem. Pharmacol. 37, 889–895 (1989) irodalmi helyen ismertetett módon végeztük. 130–170 g testtömegű LEW/MOL nőnemű patkányokat, hármas csoportokba osztva 7 napra metabolizmus-ketrecbe helyeztünk. A tesztvegyületeket hét napon át orálisan adagoltuk. A kontroll állatok propilén-glikolt kaptak. A vizelet naponta összegyűjtöttük, és vért vettünk a 7. napon. A teljes kalciumtartalmat mértük a vizeletben és a vérben egy Hitachi 705 autoanalizátorral. A kísérletekben 1,25(OH)₂D₃ szolgált referenciavegyületként. Az egyes D-vitamin-analógokkal végzett kísérletekben az 1,25(OH)₂D₃-mal kapott eredményeket összesítettük, átlagot számoltunk, és erre vonatkoztattuk az eredményeket (in vitro). Az in vivo vizsgálatokban az 1,25(OH)₂D₃-ra vonatkoztatott értéket az egyes vizsgálatokban kapott, vizeletbeli kalcium-kiválasztás aktuális értékeivel számoltuk.

Az antiproliferatív hatást a következőképpen mértük: U 937 humán monocita tumorsejteket 1×10^5

sejt/ml koncentrációban szuszpendáltunk 10% borjú-embrió-szérumot tartalmazó RPMI 1640 tápközegben. 5 ml sejtsuszpenziót kis tenyésztőlombikokba mértünk, és 96 óra hosszát, 10^{-12} – 10^{-7} mol/l tesztvegyület jelenlétében, illetve anélkül 37 °C-on inkubáltuk. Az

inkubálás befejezése után megszámláltuk a sejteket, és meghatároztuk a sejt-prolifерáció 50%-os gátlását eredményező koncentrációt (IC_{50}).

A kapott eredményeket a 3. és 4. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat

Vizsgált vegyület	Konfiguráció	A Proliferáció gátlása 1,25 (OH) ₂ D ₃ -ra vonatkoztatva	B Kalcémias aktivitás 1,25 (OH) ₂ D ₃ -ra vonatkoztatva	A és B aránya
22-oxa-1 α ,25(OH) ₂ D ₃	20S	1,1	0,3	4
102. vegyület, 3. pl.	20R	2,1	0,12	17
1. referenciavegyület	20S	3,6	0,7	5,1
105. vegyület, 4.	pl.	20R	65	2,7
2. referenciavegyület	20S	37	0,24	150
106. vegyület, 6.	pl.	20R	29 000	1,3
3. referenciavegyület	20S	0,8	0,07	11
109. vegyület, 1.	pl.	20R	400	1,8

4. táblázat

Vizsgált vegyület	Proliferáció gátlása a 1,25(OH) ₂ D ₃ -ra vonatkoztatva			
	Átlag ¹	LL ²	UL ³	n ⁴
22-oxa-1 α ,25(OH) ₂ D ₃	1,1	0,1	8,6	2
102. vegyület, 3. pl.	2,1	0,29	17	2
1. referenciavegyület	3,6	0,2	64	1
105. vegyület, 4.	pl.	65	12	340
2. referenciavegyület	37	48	280	2
106. vegyület, 6.	pl.	29 000	5500	150 000
3. referenciavegyület	0,8	0,08	14	1
109. vegyület, 1.	pl.	400	94	1700

¹ Mértani átlag

² 95%-os konfidencia intervallum alsó határértéke

³ 95%-os konfidencia intervallum felső határértéke

⁴ Meghatározások száma

SZABADALMI IGENYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol R jelentése olyan (II) általános képletű csoport, amelyben

n értéke 1–7;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport – és származékaik – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) 1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-20(S)-formil-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-triént bázikus katalizátor jelenlétében – előnyösen oxigénnel – oxidálunk, majd

b) a kapott 1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-

45 oxo)-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trién-20-ont redukáljuk, előnyösen nátrium-bór-hidriddel, és

c) a kapott 1(S),3(R)-bisz-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trién-20(R)-olt bázikus körülmények között egy Z-R³

50 általános képletű vegyülettel alkilezzük, amelyben Z jelentése lehasadó csoport, amely lehet halogénatom, p-toluolszulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-oxi-csoport, és R³ jelentése azonos vagy analóg az R csoport jelentésénél fentiekben meghatározottakkal vagy adott esetben R csoportta alakítható csoport, majd

55 d) a kapott (III) általános képletű vegyületet, amelyben R³ jelentése azonos az R csoport jelentésénél fentiekben meghatározottakkal vagy adott esetben R csoportta alakítható csoport, triplett-érzékenyített

60

fotoizomerizálásnak vetjük alá, adott esetben az R³ csoportot R csoporttá alakítjuk, és a terc-butil-dimetil-szilil-védőcsoportokat eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás

- a) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-etil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- b) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(6'-hidroxi-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- c) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-etil-1'-heptil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- d) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(5'-hidroxi-5'-metil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- e) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(5'-metil-1'-hexil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- f) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[4'-hidroxi-4'-(1"-prop

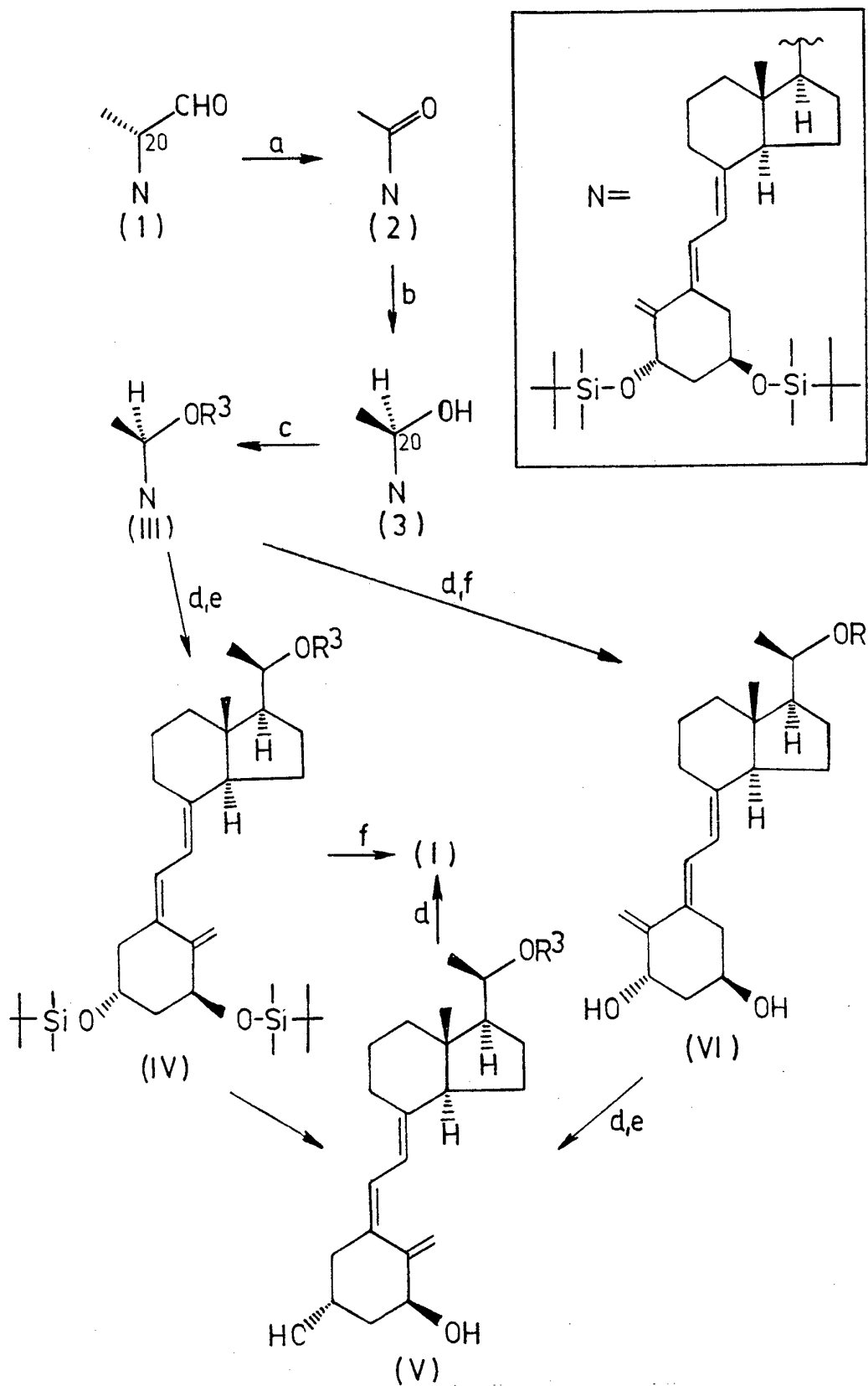
il)-1'-heptil-oxi]-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;

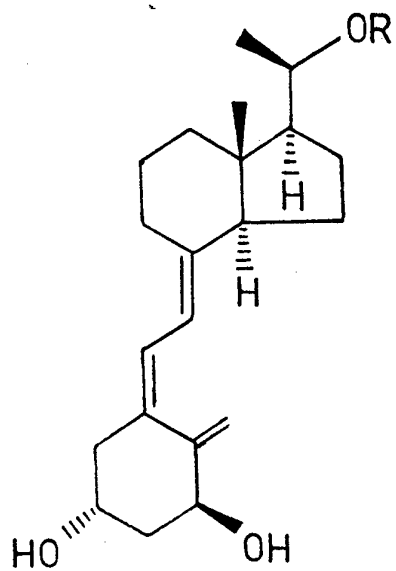
- g) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(4'-hidroxi-4'-metil-1'-pentil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién;
- h) 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(3'-hidroxi-3'-metil-1'-butil-oxi)-9,10-szeko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trién

10 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

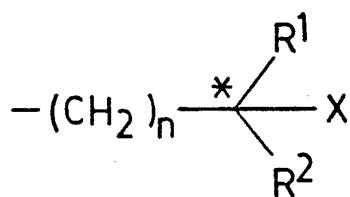
3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy származékát, ahol R jelentése az 1. igénypont szerinti, gyógyászatiilag elfogadható hordozóval és/vagy egyéb, a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

1.) reakcióvázlat

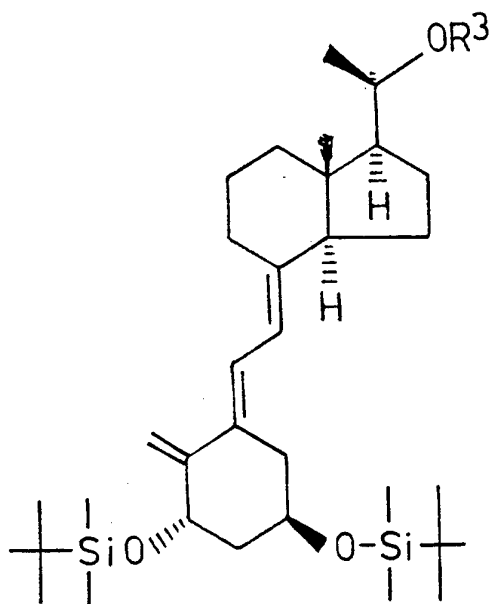




(I)



(II)



(III)