

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 945458 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **945458**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 1/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.05.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.11.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.01.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **20.05.1993 PCT/CA1993/000216**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.05.1993 US 060612

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Endorecherche, Inc., 2989, de la Promenade, SAINTE-FOY, QUEBEC G1W 2J5, KANADA, (CA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Labrie, Fernand, Sainte-Foy, Quebec G1W 2J5, KANADA, (CA)

2 •Merand, Yves, SAINTE-FOY, QUEBEC G1W 3A1, KANADA, (CA)

3 •Singh, Shankar M., Canada, KANADA, (CA)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Parannettuja antiandrogeenejä

Förbättrade antiandrogener

Parannetut antiandrogeenit. - Förbättrade antiandrogener.

Tämä keksintö koskee uusia sukupuolisteroidiaktiivisuuden estäjiä, kuten antiandrogeeniyhdisteitä, joilla on tehokas antagonistinen aktiivisuus samalla kun niiltä oleellisesti puuttuvat agonistiset vaikutukset. Erityisemmin keksinnön määrätyt edulliset suoritusmuodot liittyvät määrättyihin testosteronianalogeihin, joilla on suuri affiniteetti androgeenireseptoreja kohtaan mutta jotka eivät aktivoi sellaisia reseptorit. Jotkin antiandrogeenit voivat lisäksi estää sukupuolisteroidien tai niiden prekursorien tuotannon.

Määrättyjen androgeenistä riippuvien sairauksien hoidossa on tärkeää pienentää huomattavasti tai, mikäli mahdollista, poistaa androgeenin indusoimat vaikutukset. Tähän tarkoitukseen on toivottavaa sekä estää pääsy androgeenireseptoreihin "antiandrogeeneillä", estäen siten androgeenejä sitoutumasta ja aktivoimasta näitä reseptoreita, ja myös alentaa reseptorien aktivointiin käytettävissä olevien androgeenien konsentraatiota. On mahdollista, että myös kun androgeenejä ei ole läsnä, miehittämättömät androgeenireseptorit voivat olla biologisesti aktiivisia. Siten antiandrogeenit, jotka sitovat ja salpaavat reseptorit, voivat tuottaa paremmat terapeuttiset tulokset kuin terapia, joka ainoastaan estää androgeenituotannon.

Antiandrogeeneillä voi olla merkittävä terapeuttinen vaikutus androgeenistä riippuvien sairauksien hidastuksessa tai etenemisen pysäytyksessä, esimerkiksi sairauksien, joiden alkamista tai etenemistä androgeenireseptorin aktivaatio auttaa.

On toivottavaa, että antiandrogeenillä, jota käytetään terapiassa androgeenireseptoriaktivaation alentamiseen, on sekä hyvä affiniteetti androgeenireseptoria kohtaan että oleellinen luontaisen androgeeniaktiivisuuden puuttuminen. Ensin mainittu viittaa antiandrogeenin kykyyn sitoutua androgeeni-

reseptoriin, ja siten estää androgeenien pääsyn reseptoriin. Viimeksi mainittu viittaa vaikutukseen, joka antiandrogeenillä on reseptoriin kerran siihen sitouduttuaan. Joillain antiandrogeeneillä voi olla luontaista androgeeniaktiivisuutta ("agonistiaktiivisuutta"), joka aktivoi ei-toivotulla tavalla juuri ne androgeenireseptorit, joiden aktivaation niiden odotetaan estävän. Ts. antiandrogeeni, jolla on luontaista androgeeniaktiivisuutta, voi menestyksekkäästi sitoutua androgeenireseptoreihin, estäen halutulla tavalla luonnollisten androgeenien pääsyn noihin reseptoreihin, mutta silti ei-toivotulla tavalla itse aktivoida reseptorin.

Tunnetuilta ei-steroidisilta antiandrogeeneiltä kuten flutamidilta ja anandronilta puuttuu ei-toivottu androgeeniaktiivisuus, mutta niillä ei ole yhtä hyvää reseptoriaffiniteettia kuin steroidisilla antiandrogeeneillä (ts. androgeenijohdannaisilla, joilla on steroidiydin, joka on modifioitu antiandrogeenisen aktiivisuuden aikaansaamiseksi). Steroidisilla antiandrogeeneillä uskotaan kuitenkin todennäköisemmin olevan ei-toivottuja agonistisia ominaispiirteitä.

Tämän emähakemuksessa, kansainvälisessä vastineessa, joka on julkaistu 24. tammikuuta 1991 kansainvälisenä julkaisuna WO 91/00732, hakijat kuvasivat uudet steroidiset antiandrogeenit, joihin luetaan mukaan yhdisteet, joilla on steroidiydin, jossa on uusia substituutioita 17 α -asemassa. Julkaisuun emäpatenttihakemukseen luetaan mukaan 17 α -halogeenialkynyylisubstituentit. Esimerkeissä esitetään esimerkkejä lukuisista 17 α -jodialkynyylisubstituenteista, jotka ovat kooltaan jodipentynyylistä jodidodekynyyliin. Kuten alla käsitellään yksityiskohtaisesti, on nyt keksitty, että 17 α -substituentin ko'on, konfiguraation ja identiteetin huolellinen kontrollointi ja erityisesti sen rajoittaminen tässä kuvatulla ja vaaditulla tavalla lisää paljon antiandrogeeniyhdisteiden kokonaistehokkuutta.

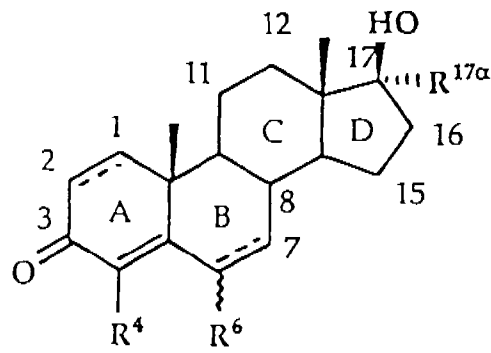
Määrättyjä nortestosteroniyhdisteitä, joissa on määrättyjä 17 α -halogeenialkynyylisivuketjuja, käytettiin erilaisiin ja ei-farmaseuttisiin tarkoituksiin julkaisussa: Salmon et al. ((1), J. Steroid Biochem vol 33, no 1. s. 25-31 (1989); ja
 5 (2); J. Steroid Biochem vol 26, no. 3, s. 383-91 (1987).

Kansainvälisessä PCT-patenttijulkaisussa WO 92/05763 kuvataan määrätty 16,16-disubstituoidut androsteeni yhdisteet androsteenistä riippuvien ihosairauksien hoitamiseen.

10 EP-patenttijulkaisussa 0 435 321 kuvataan määrätty 17-substituoidut A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaiset nisäkkään 5 α -reduktaasiaktiivisuuden estoon.

15 Keksinnön eräänä kohteena on aikaansaada parannettuja anti-androgeeneja, joilla on hyvä affiniteetti androgeenireseptoria kohtaan samalla, kun niiltä oleellisesti puuttuu androgeeniaktiivisuus. Nämä antiandrogeenit voivat olla käyttökelpoisia androgeenistä riippuvien sairauksien hoidossa, kuten
 20 alla kuvataan yksityiskohtaisemmin.

Yhdessä näkökannassa keksintö aikaansaa molekyylikaavan I mukaisen antiandrogeeniyhdisteen:



25 jossa pisteviivat ovat mahdollisia π -sidoksia;
 jossa R⁴ on -H tai -CH₃;
 jossa R⁶ on -H, -CH₃, -CH₂CH₃ tai halogeeni;
 30 ja jossa R^{17 α} on:

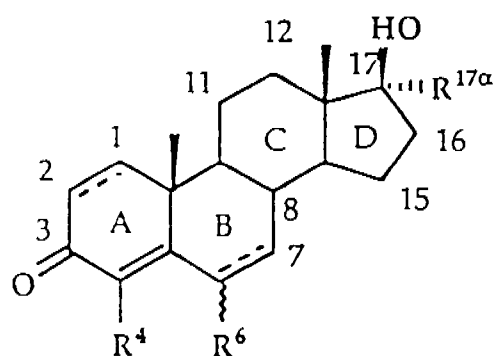
A) tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi hiiliatomi, jonka erottaa kaavan I D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia,

B) halogenoitu tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin 3 välissä olevaa atomia, ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia ja

C) halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin 4 välissä olevaa atomia.

Eräässä toisessa keksinnön näkökannassa aikaansaadaan esilääke, joka muuttuu in vivo edellä olevaksi.

Eräässä toisessa keksinnön näkökannassa aikaansaadaan molekyylikaavan I mukainen antiandrogeeniyhdiste:



I

jossa pisteviivat ovat mahdollisia π -sidoksia;

jossa R^4 on $-H$ tai $-CH_3$;

jossa R^6 on $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ tai halogeeni;

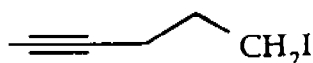
ja jossa $R^{17\alpha}$ on:

A) tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi hiiliatomi, jonka erottaa molekyylikaavan I D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia,

B) halogenoitu tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin 3 välissä olevaa atomia, ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia ja

C) halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin 4 välissä olevaa atomia.

edellyttäen, ettei R^{17a} ole



Kun R^4 ja R^6 ovat molemmat vetyjä. Eräessä toisessa näkökannassa R^{17a} ei ole



R^4 :n ja R^6 :n identiteetistä riippumatta.

Eräessä toisessa näkökannassa keksintö aikaansaa paikallisesti käytettäviä tai systeemisiä farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät, keksinnön mukaisia antiandrokeenejä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien laimennusaineiden tai väliaineiden kanssa.

Eräessä toisessa näkökannassa uusia antiandrokeenejä tai niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia käytetään hoidettaessa tai estettäessä androkeenistä riippuvia ihoon liittyviä sairauksia kuten akne, liikakarvaisuus, talin-

vuoto, androgeeninen kaljuus, miehen ennenaikainen kaljuus ja vastaavia.

5 Eräässä toisessa näkökannassa niitä käytetään hoidettaessa tai estettäessä androgeenistä riippuvia systeemisiä sairauksia, kuten eturauhassyöpä tai hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu.

10 Ellei muuta määritellä, keksinnön mukaisten antiandrogeenien steroidiytimen substituentteilla voi olla α - tai β -stereochemia. Mahdolliset n -sidokset, jotka merkitään molekyyliirakenteessa pisteviivoilla, ovat riippumattomia kaikista muista mahdollisista sidoksista, jotka esiintyvät tuossa rakenteessa, jolloin toisen läsnäolo ei riipu toisen läsnäolosta tai
15 puuttumisesta, ellei valenssi vaadi keskinäistä riippuvuutta. Tässä kuvatut yhdisteet voidaan formuloida esilääkkeiksi, jotka muuttuvat in vivo halutuksi aktiiviseksi yhdisteeksi. Atomit steroidiytimessä, jolle ei esitetä substituenttia, voivat mahdollisesti olla edelleen substituoituja
20 (valenssin salliessa) sikäli kuin sellainen substituutio ei vaikuta oleellisesti ja haitallisesti yhdisteen affiniteettiin androgeenireseptoria kohtaan, eikä tee yhdistettä oleellisesti androgeenisemmäksi.

25 Tässä käytettäessä käsite "alempi" kemiallista ryhmää kuvaamaan tarkoittaa ryhmää, jossa on 8 tai harvempia atomeja. Esimerkiksi "alempi alkyylili" tarkoittaa C_{1-8} -alkyyliä. Mikä hyvänsä ryhmä, jossa on useampia kuin kaksi atomia, voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut, ellei muuten määritellä.

30 Antiandrogeenejä ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää keksinnön mukaisesti hoidettaessa androgeenistä riippuvia sairauksia, joiden etenemistä androgeenireseptorien aktivointi auttaa, esimerkiksi eturauhassyöpää, hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua, aknea, talivuotoa, liikakarvaisuutta, androgeenistä kaljuutta, miehen ennenaikaista kaljuutta ja vastaavia.

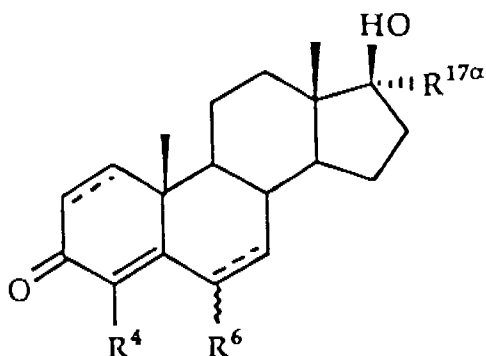
Keksinnön mukaisten antiandrogeenien 17α -substituentti voi olla joko haaroittunut tai suoraketjuinen. Edullisesti pisimmässä ketjussa on 4 - 5 hiiliatomia suoraketjuiset lajit ovat edullisia. Tyydyttymättömät lajit ovat myös

5 edullisia niiden ollessa halogenoituja lajeja. Tyydyttymättömät lajit ovat edullisesti tyydyttymättömiä ainakin α, β -asemassa suhteessa steroidien D-renkaaseen. 17α -lajit (esimerkiksi alla kuvattu EM 250) ovat myös edullisia.

- 10 Halogenoidut lajit voivat olla halogenoituja useampaan kuin yhteen paikkaan. Samalla lailla tyydyttymättömät lajit voivat olla tyydyttymättömiä useissa paikoissa, esimerkiksi $-C\equiv C-CH=CH_2$. On edullista, että mahdollinen kaksoissidos steroidin A-renkaan 4-asemassa on läsnä. Edullisia $R^{17\alpha}$ -
- 15 substituentteja ovat mm. mutta rajoittumatta butynyyli, butenyyli, pentynyyli, pentenyyli, halogeenibutynyyli, halogeenibutenyyli, halogeenipentynyyli, halogeenipentenyyli, halogeenibutyyli ja halogeenipentyyli. Muita edullisia lajeja ovat mm. mutta rajoittumatta $CH_2CH_2CH=CHX$
- 20 ja  $(CH_2)_nR^{100}$, jossa R^{100} on H, F, Cl, Br tai I, ja jossa n on 2 tai 3, ja jossa pisteviiva on mahdollinen π -sidos. Halogeenibutynyyli ja halogeenibutenyyli ovat erityisen edullisia.

- 25 EM-250 on eräs erityisen edullinen antiandrogeeni paikalliseen käyttöön, koska sillä ei uskota olevan antiandrogeeni-vaikutusta systeemisesti, huolimatta sen oleellisesti antiandrogeenisestä vaikutuksesta paikallisesti käytettäessä. Siten minkään tahattoman transdermaalisen tunkeutumisen,
- 30 jota voisi tapahtua EM-250:n paikallisen käytön aikana, ei odoteta aiheuttavan ei-toivottuja systeemisiä vaikutuksia.

Eräässä toisessa näkökannassa keksintö aikaansaa esilääk-
keen, joka muuttuu in vivo yhdisteeksi



jossa pisteviivat ovat mahdollisia π -sidoksia;
 jossa R^4 on $-H$ tai $-CH_3$;
 jossa R^6 on $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ tai halogeeni; ja
 jossa $R^{17\alpha}$ on:

A) tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi hiiliatomi, jonka erottaa molekyylikaavan I D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia,

20

B) halogenoitu tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin 3 välissä olevaa atomia, ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia ja

25

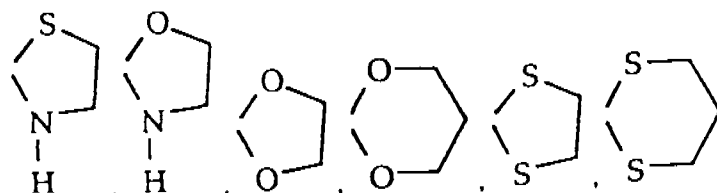
C) halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin 4 välissä olevaa atomia.

30

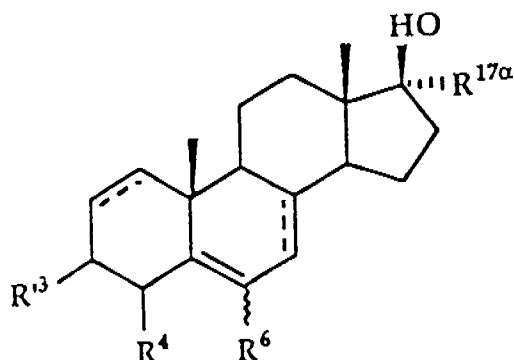
On olemassa useita tunnettuja modifikaatioita kemiallisille ryhmille, kuten aktiivisen yhdisteen ryhmät $-OH$ tai keto, jotka antavat tulokseksi yhdisteen esilääkemuotoja, mainittujen esilääkemuotojen ollessa muutettavissa in vivo aktiiviseksi yhdisteeksi, esimerkiksi hydrolyysillä, entsyymi-

35

katalyyysillä ja vastaavilla. Edullisilla esilääkemuodoilla on keksinnön mukaisesti steroidiytimen 3-asemassa substituitiota, joka muuttuu in vivo 3-keto-muotoon. Edullisten esilääkemuotojen edullisia 3-substituentteja ovat substituoidut tai substituomattomat ryhmät, joita ovat:



Kuten alla selitetään yksityiskohtaisemmin, määrättyjen näistä substitueista sijoittaminen 3-asemaan voi aiheuttaa steroidikaksoissidosten siirtymistä, josta on tuloksena eräs edullinen esilääke, jolla on kaava:



Käytön aikana 3-asema muuttuu takaisin =O -sidokseksi, ja myös kaksoissidossiirtymä palautuu, jolloin tulokseksi saadaan edulliset aktiiviset antiandrogeenit.

Joitain ei-rajoittavia esimerkkejä edullisista aktiivisista yhdisteistä, ja niiden edullisista esilääkemodifikaatioista käsitellään alla yhdessä edullisten synteesitekniikojen kanssa.

Esimerkki 1**17 α -(4'-Klooributyynyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin (EM 248) synteesi**

5

Synteesi on kuvattu kaaviossa 1.

Tioketaali 2

10 Liuokseen, jossa oli testosteronia 1 (288,43 g, 1,0 mol) (saatavana: Schering A.G, Saksa) jääetikassa (2,5 l) lisättiin etaaniditiolia (85 ml, 1,06 mol) ja booritrifluoridieteraattia (800 ml) 10°C:ssa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa yhden tunnin ajan ja kaadettiin jäihin (2 kg).

15 Vesifaasista erotettiin valkoinen kiinteä aine, otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (2x2 l) ja ilmakui-vattiin. Kiteyttämällä metanolista saatiin puhdasta tioketaalia 2.

Saanto: 328,28 g (90 %).

20 ^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,74 (s, 3H, 18CH₃), 1,03 (s, 3H, 19CH₃), 3,14-3,42 (m, 4H, SCH₂), 3,60 (t, 1H, J=8,4Hz, 17 α H), 5,47 (s, 1H, C-4H)

Ketoni 3

25

Menetelmä A: Liuos, jossa oli tioketaalia 2 (182,3 g, 0,5 mol) kuivassa dikloorimetaanissa (1,5 l) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli pyridiniumkloorikromaattia (150 g, 0,7 mol), molekyyliseuloja 3A (200 g) ja natriumasettaattia (25 g) huoneenlämpötilassa mekaanisesti sekoittaen. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan ja sitten laimennettiin dietyylieetterillä (2 l) ja suodattettiin silikageelin läpi huokossuppilossa. Suodos väkevöitiin tyhjössä, ja saatu kiinteä aine kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin puhdasta ketonia 3.

30

35

Saanto: 158,7 g (87 %)

^1H NMR 6 (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,86 (s, 3H, 18CH_3), 1,02 (s, 3H, 19CH_3), 3,12–3,42 (m, 4H, SCH_2), 5,49 (s, 1H, C–4H)

Menetelmä B: Tioketaalia 2 (182,3 g, 0,5 mol) liuotettiin

5 liuokseen, jossa oli 4-metyylimorfoliini-N-oksidia (NMO) (87,9 g, 0,75 mol) kuivassa dikloorimetaanissa (1,5 l).

200 g jauhettuja molekyyliseuloja 4A lisättiin. Katalyytti tetrapropyyliammoniumperrutenaattia (TOAP) (6 g, 3,5 mol-%) lisättiin 1 g:n annoksissa joka 5. minuutti. Tunnin kuluttua

10 lähtöaines oli kulunut. Kiinteä aines poistettiin suodattamalla lyhyellä silikageelikerroksella, ja 4-metyylimorfoliini poistettiin pesemällä suodos laimealla suolahapolla (1N). Kuivattiin MgSO_4 :lla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä. Sitten kiinteä aine liuotettiin minimiin (500 ml)

15 etyyliasetaatte/hiilitetrakloridi-seosta (4/6). Tämä liuos kaadettiin silikageelihauteeseen ja eluoitiin samalla liuotinseoksella. Haihduttamalla liuotin ja kuivaamalla saatiin ketonia 3 (137 g, 75 %:n saanto).

20 Tetrahydropyranyylieetteri 4

2-(3-Butynylioksi)tetrahydro-2H-pyraania (112,5 g, 0,729 mol) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli metyyllitiumia (500 ml MeLi:a 1,4M eetterissä, 0,7 mol) 1 l:ssa
 25 vedetöntä THF:a -30°C :ssa argonkehän alla 5 l:n pyöreäpohjaisessa kolvissa. Tämän lisäyksen päätyttyä jäähdityshaude poistettiin, ja liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan. Liuosta jäähdytettiin jälleen -30°C :ssa ja liuos, jossa oli ketonia 3 (75 g, 0,2 mol) 2,5 l:ssa vedetöntä THF:a lisättiin tipottain. Lisäyksen päätyttyä jäähdityshaude poistettiin, ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Tähän seokseen lisättiin 100 ml kyllästettyä vesiliuosta, ja liuos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivat-
 30 tiin vedettömällä MgSO_4 :lla. Sitten liuotin haihdutettiin ja kiteytyminen tapahtui pienen ajan kuluttua. Heksaania lisättiin saostamisen saattamiseksi loppuun. Kiinteä aine suoda-

tettiin ja pestiin heksaanilla. Yhdistettä 4 käytettiin seuraavaan vaiheeseen ilman lisäpuhdistusta.

Saanto: 95,8 g (90 %)

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,82 (s, 3H, 18CH₃), 1,01 (s, 3H, 19CH₃), 2,52 (t, 2H, J=6,8 Hz, CCCH₂), 3,15–3,44 (m, 4H, SCH₂), 3,50–3,56 (m, 2H, CH₂OTHP), 3,75–3,90 (m, 2H, pyraani-OCH₂), 4,66 (s, 1H, OCHO), 5,47 (s, 1H, C-4H)

Alkoholi 5

10

Seosta, jossa oli yhdistettä 4 (100 g, 0,19 mol) ja metyylijodidia (250 ml, 3,8 mol) 96 % metanolissa (2,5 l) kuumennettiin refluksoiden 16 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, ja raakaseos laimennettiin etyyliasetaatilla

15

(2,5 l). Sitten orgaaninen faasi pestiin 3 % NaOH:lla (3x750 ml) ja kuivattiin MgSO₄:lla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen kiinteä aine pestiin dietyylieetterillä, suodatettiin huokossuppilossa ja pestiin jälleen dietyylieetterillä. Tätä yhdistettä 5 voidaan käyttää seuraavassa vai-

20

heessa ilman lisäpuhdistusta; 45,5 g (66 %:n saanto); näyte uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksessa ja saatiin: sp.: 179–181°C;

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,85 (s, 3H, 18CH₃), 1,17 (s, 3H, 19CH₃), 2,45 (t, 2H, J=6,0 Hz, CCCH₂), 3,70 (t, 2H, J=6,1 Hz, CH₂OH), 5,71 (s, 1H, C-4H)

25

17α-(4'-Klooributyynyli)-17β-hydroksi-4-androsten-3-oni (EM 248)

30

Seosta, jossa oli alkoholia 5 (15 g, 0,04 mol), trifenyylifosfiinia (21 g, 0,08 mol) ja hiilitetrakloridia (9,3 g, 0,06 mol) kuumennettiin refluksoiden 1 l:ssa vedetöntä dikloorimetaania 10 tunnin ajan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen raakaseos adsorpoitiin silikageelillä ja kromatografoitiin tällä geelillä (flash) dietyylieetteri:heksaanin (70:30) kanssa. Yhdiste puhdistettiin edelleen kiteyttämällä dietyylieetterissä.

35

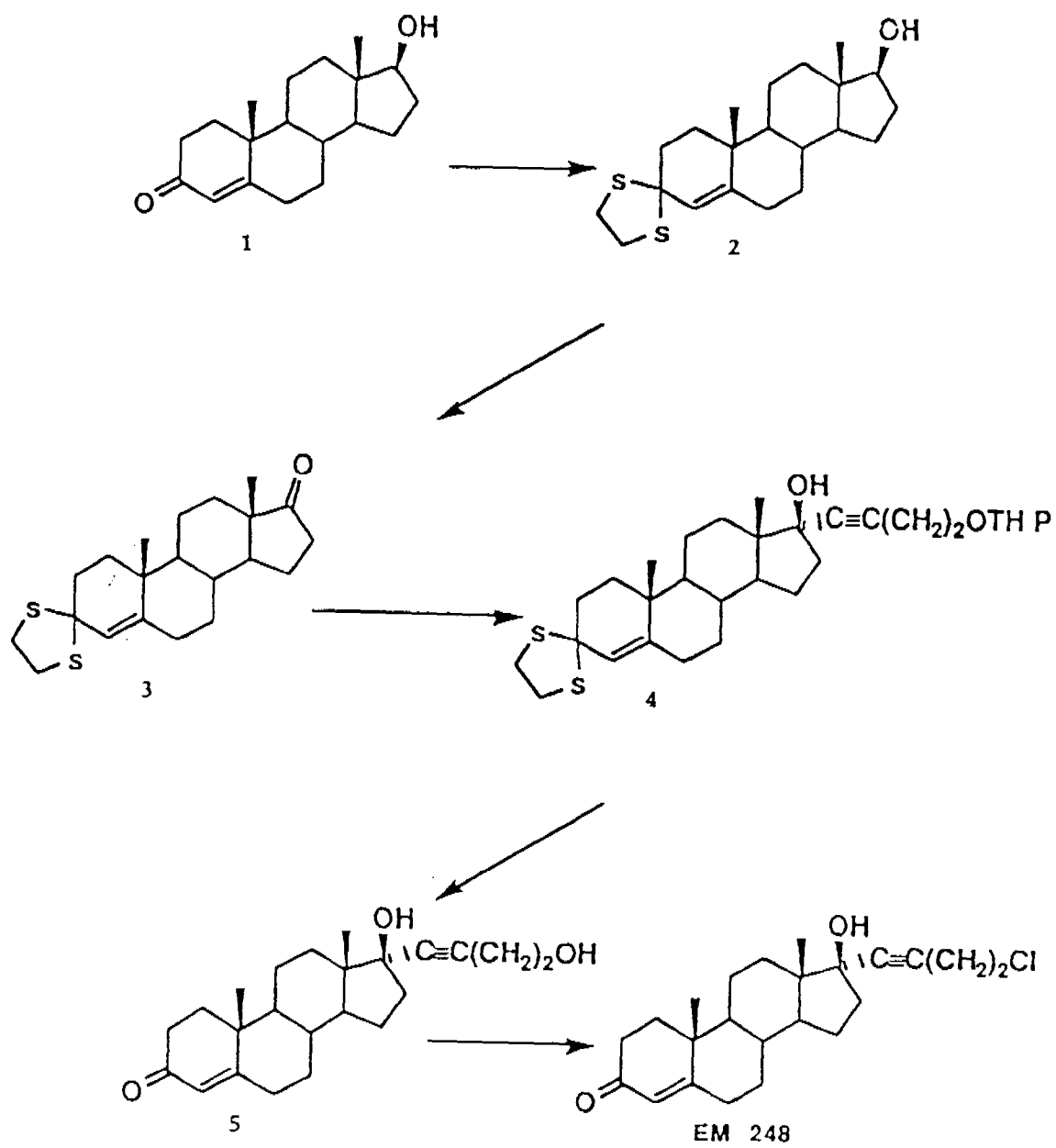
Saanto: 85 %; sp.: 120–121°C;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18CH₃), 1,19 (s, 3H, 19CH₃), 2,69 (t, 2H, J=7,0Hz, CCCH₂), 3,58 (t, 2H, J=7,0 Hz, CH₂Cl), 5,72 (s, 1H, C-4H);

5 HRMS: lask.: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Cl}$:lle: 374,2013; saatu: 374,20153;

Anal. lask.: C 73,68 H 8,33 Cl 9,46

saatu: C 73,65 H 8,45 Cl 9,58

Kaavio 1

Esimerkki 2**17 α -(4'-Jodibutyryyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin
(EM 250) synteesi**

5

Synteesi A

Seokseen, jossa oli trifenyylifosfiinia (7,87 g, 30 mmol) ja jodia (7,61 g, 30 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (500 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa imidatsolia (2,04 g, 30 mmol). Pienen ajan kuluttua kiinteä aine saostui. Sitten lisättiin alkoholia 5 (7,13 g, 20 mmol) huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos laimennettiin eetterillä (100 ml), ja sitten muodostunut kiinteä aine suodatettiin huokossuppilossa. Suodos haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (flash) dietyylieetterin ja heksaanin seoksen (70/30) ollessa eluointiaineena. Yhdiste (EM 250) puhdistettiin edelleen kiteytettämällä dietyylieetterissä: 6,34 g:n, 68 %:n saanto; sp.: 124,5–125,5°C;

IR ν cm^{-1} (KBr) 1611, 1653, 2873, 2948, 3380 ja 3510;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,86 (s, 3H, 18 CH_3), 1,17 (s, 3H, 19 CH_3), 2,80 (t, 2H, $J=7,1\text{Hz}$, CCCH), 3,21 (t, 2H, $J=7,1\text{Hz}$, CH_2), 5,71 (s, 1H, C-4H),

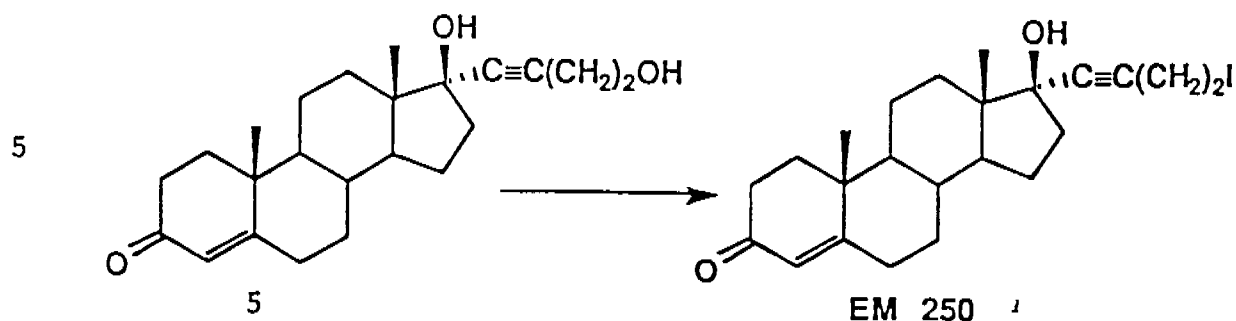
^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 2,5, 12,7, 20,8, 23,2, 23,9, 31,5, 32,7, 33,9, 35,7, 36,3, 38,6, 38,9, 46,8, 49,8, 53,5, 65,8, 79,8, 84,8, 85,7, 123,9, 171,2, 199,5;

Massaspektri m/e: 467 (M^+) 426, 369, 339, 321, 245, 149, 123, 105, 79 (100);

HRMS: lask.: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{I}$:lle: 466,1369; saatu: 466,1382;

Anal. lask.: C 59,23 H 6,70 I 27,21
saatu: C 59,22 H 6,55 I 27,05

Kaavio 2



10

Synteesi B

3-Metoksiandrosta-3,5-dien-17-oni (6)

- 15 4-Androsten-3,17-dionia (15 g, 52 mmol) (saatavana: Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis, USA) THF:ssa (100 ml) käsiteltiin $(\text{MeO})_3\text{CH}$:lla (17 g, 156 mmol) ja p-TSA. H_2O :lla (450 mg, 2,37 mmol). Seosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan ja käsiteltiin Et_3N :lla (2,1 ml, 15,6 mmol) ja sitten H_2O :lla
- 20 (4 ml). Poistamalla liuotin saatiin kostea keltainen kakku, jota sekoitettiin H_2O :n (100 ml) kanssa 10 minuutin ajan ja suodatettiin. Kiinteä aines pestiin vedellä (4 kertaa) ja kuivattiin 80°C :ssa suurtyhjössä 12 tunnin ajan, jolloin saatiin tuotetta (15,6 g, 100 %),
- 25 ^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,93 (s, 3H, 18- CH_3), 0,99 (s, 3H, 19- CH_3), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 5,13 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,25 (bs, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$);
- 30 ^{13}C -NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 220,83, 155,36, 140,92, 117,31, 98,35, 54,20, 51,89, 48,38, 47,58, 35,78, 35,23, 33,68, 31,46, 31,41, 30,66, 25,18, 21,76, 20,44, 18,89, 13,61.

17 β -Hydroksi-17 α -(4'-hydroksi-butynylyli)-4-androsten-3-oni (7)

35

n-Butyyllilitiumia (7,9 ml, 19,78 mmol) lisättiin seokseen, jossa oli di-isopropyylimiinia (0,14 ml, 5 % 19,98 mmol) ja 3-butyyn-1-olia (1,5 ml, 19,98 mmol) THF:ssa (30 ml)

-40°C:ssa. Seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan ja sitten

5 lisättiin klooritrimetyylisilaania (2,5 ml, 19,98 mmol) ja seosta sekoitettiin vielä tunnin ajan (reaktion päättyminen tarkastettiin NMR:llä). n-BuLi:a (7,9 ml, 19,78 mmol) lisättiin tipottain. Tunnin kuluttua lisättiin steroidia 6 (2 g, 6,6 mmol) THF:ssa (35 ml) ja seosta sekoitettiin 90 minuutin

10 ajan (TLC ei osoittanut yhtään lähtöainesta) -40°C:ssa. Vettä (30 ml) ja väk. HCl:a (3 ml) lisättiin seokseen, ja sisältöjä refluksoitettiin tunnin ajan (hydrolyysiä tarkkailtiin TLC:lla). THF poistettiin, ja vesiliuos uutettiin

15 CH₂Cl₂:lla (5x40 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kyllästetyllä NaHCO₃:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella.

Kuivaamalla ja poistamalla liuottimet (vesi-imurilla ja sitten suurtyhjössä) saatiin raakatuotetta (2,4 g), joka uudelleenkiteytettiin n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (sisällöt pidettiin kylmässä huoneessa 24 tunnin ajan

20 ennen suodatusta), jolloin saatiin puhdasta tuotetta (20,1 g, 85 %);

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 1,16 (s, 3H, 19-CH₃), 3,14 (bs, 1H, OH), 3,30 (s, 1H, OH), 3,68 (t, 2H, J=5,87 Hz, CH₂OH), 5,71 (s, 1H, C₄-H);

25 ¹³C-NMR δ (CDCl₃, 75 MHz, TMS): 199,58, 171,42, 123,48, 85,71, 82,69, 79,27, 60,75, 53,17, 49,59, 46,35, 38,64, 38,38, 35,96, 35,36, 33,62, 32,54, 32,39, 31,22, 22,87, 22,78, 20,47, 17,13, 12,58.

30 **17β-Hydroksi-17α-(4'-tosyylioksi-butyynyli)-4-androst-en-3-oni (8)**

100 ml:n kolmekaulaiseen kolviin, joka oli varustettu sekoittimella ja lämpömittarilla laitettiin 17α-hydroksi-
35 17β-(4-hydroksi-1-butyynyli)androst-4-en-3-onia (4,0 g, 11,22 mmol) ja pytidiiniä (10,65 g, 134,64 mmol). Kolvi jäähdytettiin 0°C:een. Tässä lämpötilassa lisättiin p-

tolueenisulfonyylikloridia (2,35 g, 12,34 mmol) annoksissa 20-30 minuutin ajan, tai sellaisella nopeudella, että lämpötila ei ylitä 20°C:tta missään vaiheessa. Sitten seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos laimennettiin 30 ml:lla suolahappoa 70 ml:ssa jäätettä. Vesiliuos uutettiin metyleenikloridilla (3x100 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vesi-imurilla 40°C:ssa saatiin kiinteää ainetta, joka kuivattiin edelleen suurtyhjössä 3 tunnin ajan, jolloin saatiin (4,84 g, 93 %); ¹H-NMR-spektrin analyysi osoitti seoksen, jossa oli tosylaatia (75 %) ja kloridia (25 %).

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 75 % 18-CH₃), 0,85 (s, 3H, 25 % 18-CH₃), 1,16 (s, 6H, 2CH₃), 2,41 (s, 3H, ArCH₃), 2,57 (t, 2H, J=6,8, 6,8 Hz, 75 % CH₂), 2,7 (t, 2H, J=6,7, 6,8 Hz, 25 % CH₂), 3,55 (t, 2H, J=6,7, 6,7 Hz, 25 % CH₂), 4,06 (t, 2H, J=6,8, 6,8 Hz, 75 % CH₂), 5,70 (s, 1H, C₄H), 7,31 (d, 2H, J=8,2 Hz, ArH₂·H₆), 7,75 (d, 2H, J=8,3 Hz, ArH₃·H₅);

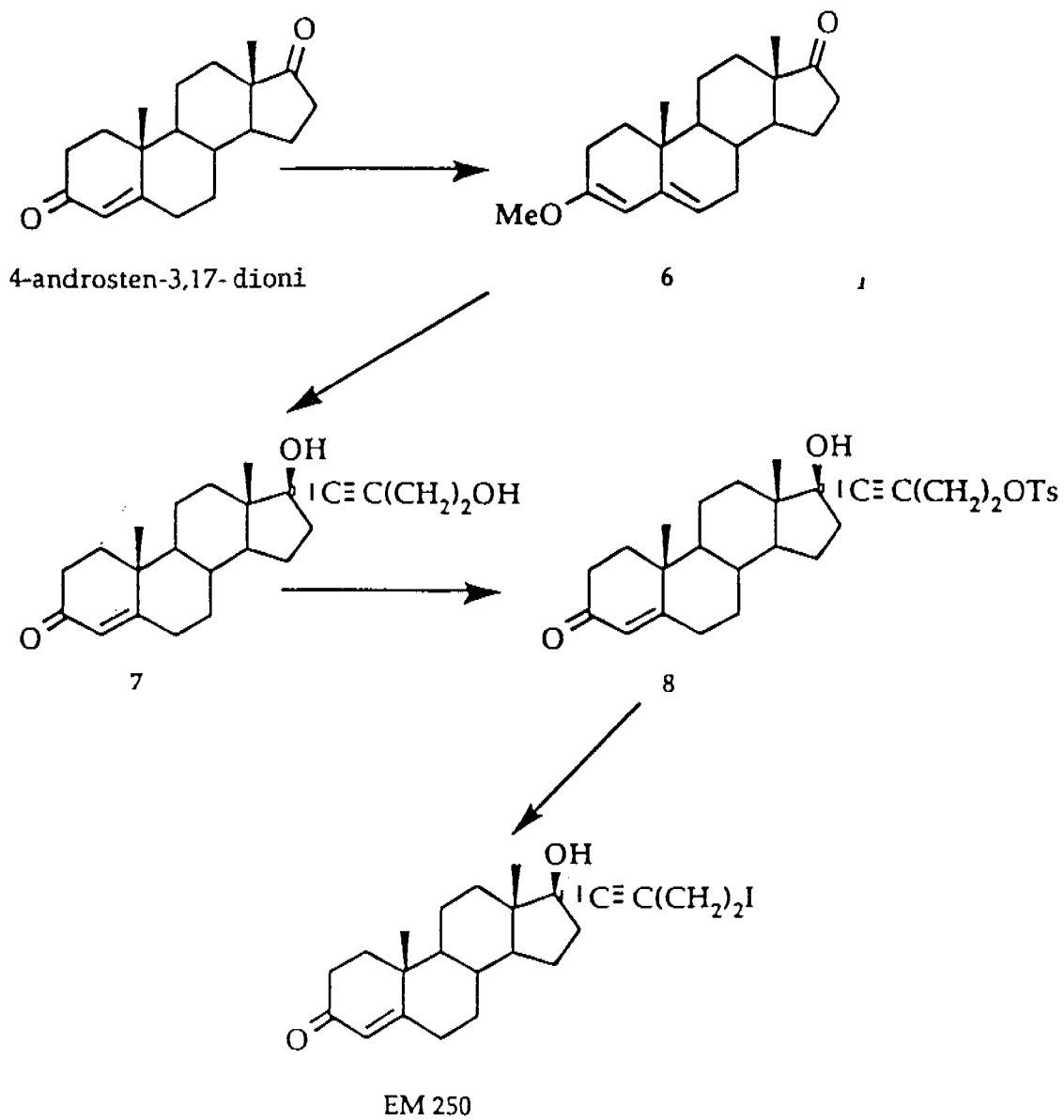
¹³C-NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 199,6, 171,4, 145,0, 133,0, 129,9, 127,8, 123,8, 86,1, 80,3, 79,6, 67,8, 53,5, 53,2, 49,8, 46,7, 42,1 (C₄Cl), 38,8, 38,6, 36,2, 35,7, 35,6, 33,9, 32,8, 32,5, 31,5, 31,4, 23,0, 21,7 (ArCH₃), 20,7, 19,9, 17,4, 12,8.

17β-Hydroksi-17α-(4'-jodi-1-butyynyli)-4-androsten-3-oni (EM 250)

Edellistä seosta (2,2 g, 4,45 mmol) NaI:a (1,33 g, 4,45 mmol) 2-butanonissa (12 ml) refluksoitiin (100°C:ssa) 12 tuntia (tunnin kuluttua TLC osoitti tosylaatin konversion jodidiksi päättyneen, kuitenkin kloridin konversioon jodidiksi kuluu 12 tuntia (NMR)). Poistamalla liuotin saatiin jäännös, joka liuotettiin veteen (50 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (3x80 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla (80 ml), minkä jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin.

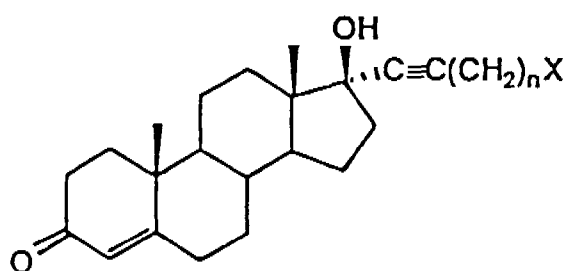
Poistamalla liuotin alipaineessa 40°C:ssa saatiin raaka-
tuote, joka puhdistettiin pylväällä käyttäen heksaani/aseto-
nia (4/1), jolloin saatiin puhdasta tuotetta (1,97 g, 95 %).
Uudelleenkiteyttämällä heksaanin ja asetonin seoksesta saa-
5 tiin HPLC-puhdasta tuotetta, joka on synteesin A yhdisteen
mukainen;

sp.: 124,5–125,5°C

Kaavio 3

Esimerkki 3

Seuraavia taulukossa 1 kuvattuja yhdisteitä valmistetaan
esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti käyttäen erilaisia tetrahydro-
pyranyylioksi-alkyyneja ja erilaisia hiilitetrahalogenideja
alkylointiaineina.

Taulukko 1

Nimi	X	n
EM 248	Cl	2
EM 249	Br	2
EM 250	I	2
EM 263	Cl	1
EM 583	F	1
EM 264	Br	1

Esimerkki 4

17 β -Hydroksi-17 α -(4'-jodibut-1'(E)-enyly)-4-androsten-3-onin (EM 816) synteesi

Keto-enolia 6 (300 mg, 1 mmol) ja kloorimetyylifenyyli-sulfonia (191 mg, 1 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa käsitellään 1M kalium-t-butoksidilla (1,3 ml) huoneenlämpötilassa argonin alla. Kun t.l.c. osoitti lähtöaineen kulu-neen, lisättiin vettä ja uutettiin eetterillä, jolloin saatiin epoksisulfonia 9.

Raakaa epoksisulfonia 9 (360 mg, 0,8 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa argonin alla käsitellään kalium-t-butoksidilla (890 mg, 8 mmol) ja vedellä (43 mg, 2,4 mmol) 2 tunnin aikana huoneenlämpötilassa. Uuttamalla eetterillä saadaan

5 raakaa hydroksialdehydiä 10, joka liuotetaan trietyyliamiiniin (10 ml), etikkahappoanhydridiin (150 µl) ja 4-(dimetyyliamino)pyridiiniin (10 mg). Parin päivän kuluttua argonin alla lisätään metanolia, ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja väkevöidään tyhjössä. Asetoksialdehydi 11 uutetaan eetterillä ja puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaattiin ja heksaanin seosta eluointi-

10 aineena.

Asetoksialdehydiä 11 (188 mg, 0,5 mmol) tetrahydrofuraanissa

15 lisätään typen alla ylidin LiBr-kompleksiin, joka on valmistettu in situ 3-bromi(tetrahydro-2'H-pyran-2'-yyli)oksipropanista, trifenyylifosfiinista, litiumbromidista ja n-butyylilitiumista samassa liuottimessa alhaisessa lämpötilassa. Muutaman tunnin kuluttua lisätään fenyyllilitiumia

20 (0,5 ml), minkä jälkeen t-butyylialkoholilla, ja liuosta lämmitetään loppuun asti. Vettä lisätään ja addukti 12 uutetaan eetterillä ja puhdistetaan kromatografisesti flash-silikaageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

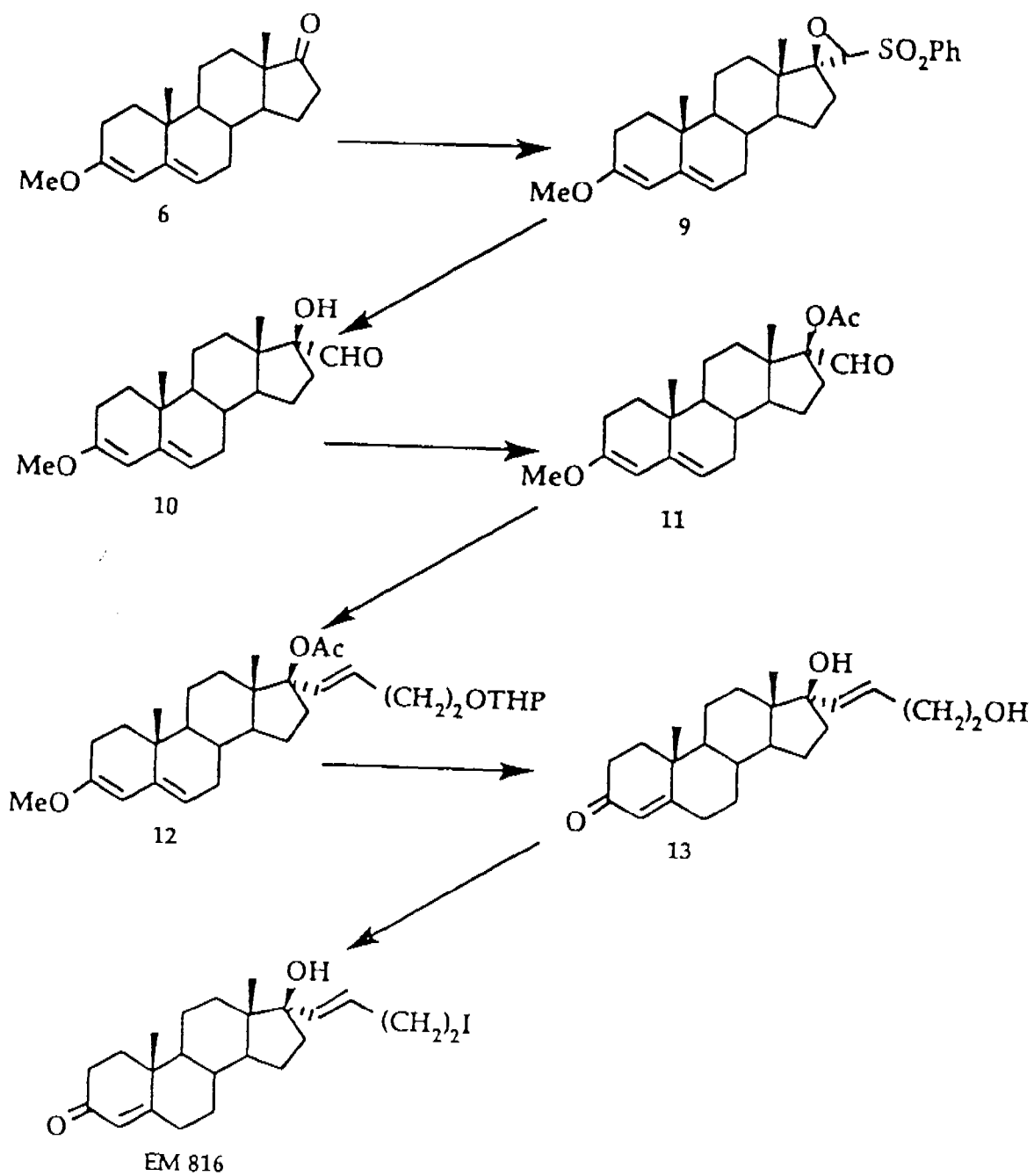
25 Kalium-t-butoksidia (110 mg, 1 mmol) t-butyylialkoholissa lisätään argonin alla 0°C:ssa liuokseen, jossa on adduktia 12 (350 mg, 0,7 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml). Sekoitetaan 40 minuuttia, minkä jälkeen liuos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Jäännös liuotetaan metanoliin (10 ml) ja muutama tippa väkevöityä HCl:a lisätään. Seosta lämmitetään refluksoiden 2 tuntia, väkevöidään tyhjössä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Ketodioli 13 puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

30

35

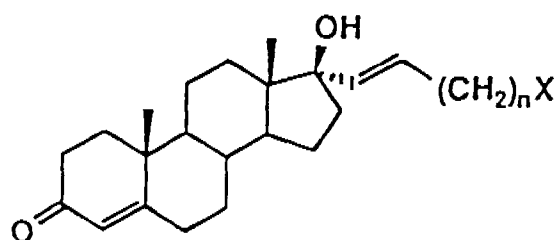
Seokseen, jossa on trifenyylifosfiinia (196 mg, 0,75 mmol) ja jodia (190 mg, 0,75 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml) lisätään huoneenlämpötilassa imidatsolia (51 mg, 0,75 mmol). Pienen ajan kuluttua kiinteä aine saostuu.

- 5 Sitten lisätään ketodiolia 13 (234 mg, 0,5 mmol) huoneenlämpötilassa, seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja laimennetaan eetterillä. Näin muodostunut kiinteä aine suodatetaan. Suodos haihdutetaan, ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eetterin ja heksaanin seoksen ollessa eluointiaineena,
- 10 jolloin saadaan jodidia EM 816.

Kaavio 4

Esimerkki 5

Seuraavia taulukossa 2 kuvattuja yhdisteitä valmistetaan
 esimerkin 4 mukaisesti käyttäen erilaisia bromi-(tetrahydro-
 5 2'H-pyran-2'-yyli)oksi-alkaaneja tai erilaisia hiilitetra-
 halogenideja jodin sijasta.

Taulukko 2

Nimi	X	n
EM 810	Cl	2
EM 812	Br	2
EM 816	I	2
EM 850	Cl	3
EM 851	I	3

Esimerkki 6

17 α -(4'-Bromibut-1'(Z)-enyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-
 onin synteesi

Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 5.

Hydroksiketaali 14

Testosteronia (50 g, 0,17 mmol) (saatavana: Schering A.G,
 Saksa) käsitellään Dean-Stark-laitteella dietyleeniglyko-
 lilla (100 ml) tolueenissa (1 l) katalyyttisen määrän p-
 tolueenisulfonihappoa (1 g) ollessa läsnä, refluksoiden

16 tunnin ajan. Jäähdytetään ja lisätään eetteriä, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumbi-karbonaatilla ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan hydroksiketaalia 14.

5

Ketoketaali 15

Hydroksiketaaliin 14 (40 g, 0,12 mmol) kuivassa metyleeni-
 10 kloridissa (1 l) lisätään pyridiniumdikromattia (90 g,
 0,24 mol), ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa
 ja suodatetaan 1 % trietyyliamiinilla, joka on esikäsitelty
 silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta
 eluointiaineena.

15 Butynylyli-addukti 16

Liekillä kuivattuun kolviin argonkehän alla lisätään (tet-
 rahydro-2'H-pyran-2'-yyli)oksi-butyyniä (77 g, 0,5 mol) ja
 vedetöntä tetrahydrofuraania (1 l). Liuos jäähdytetään
 20 -78°C:een ja 2,5N n-BuLi:a (200 ml) lisätään, ja liuosta
 sekoitetaan tässä lämpötilassa 2 tuntia. Sitten lisätään
 ketoketaalia 15 (33 g, 0,1 mol) tetrahydrofuraanissa (1 l).
 2 tunnin kuluttua lisätään vettä, ja seosta lämmitetään
 huoneenlämpötilassa. Liuos väkevöidään tyhjössä ja uutetaan
 25 eetterillä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja
 haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan silikageelillä käyttäen
 etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

30 Z-Butenylyli-addukti 17

500 ml:aan kuivaa asetonia ja 120 ml:aan kuivaa pyridiiniä
 liuotettuun butynylyli-adduktiin 16 (43,7 g, 0,09 mol) lisä-
 35 tään lyijyn saastuttamaa 5 % palladium/kalsiumkaarbonaattia
 (3 g) (Lindlar-katalyytti, saatavana: Aldrich Chemical
 Company, Milwaukee, Wis, USA). Puhdistetaan kolme kertaa
 vedyllä, minkä jälkeen seosta sekoitetaan vedyn alla ilma-
 kehän paineessa ainakin 15 minuutin ajan ja sitten

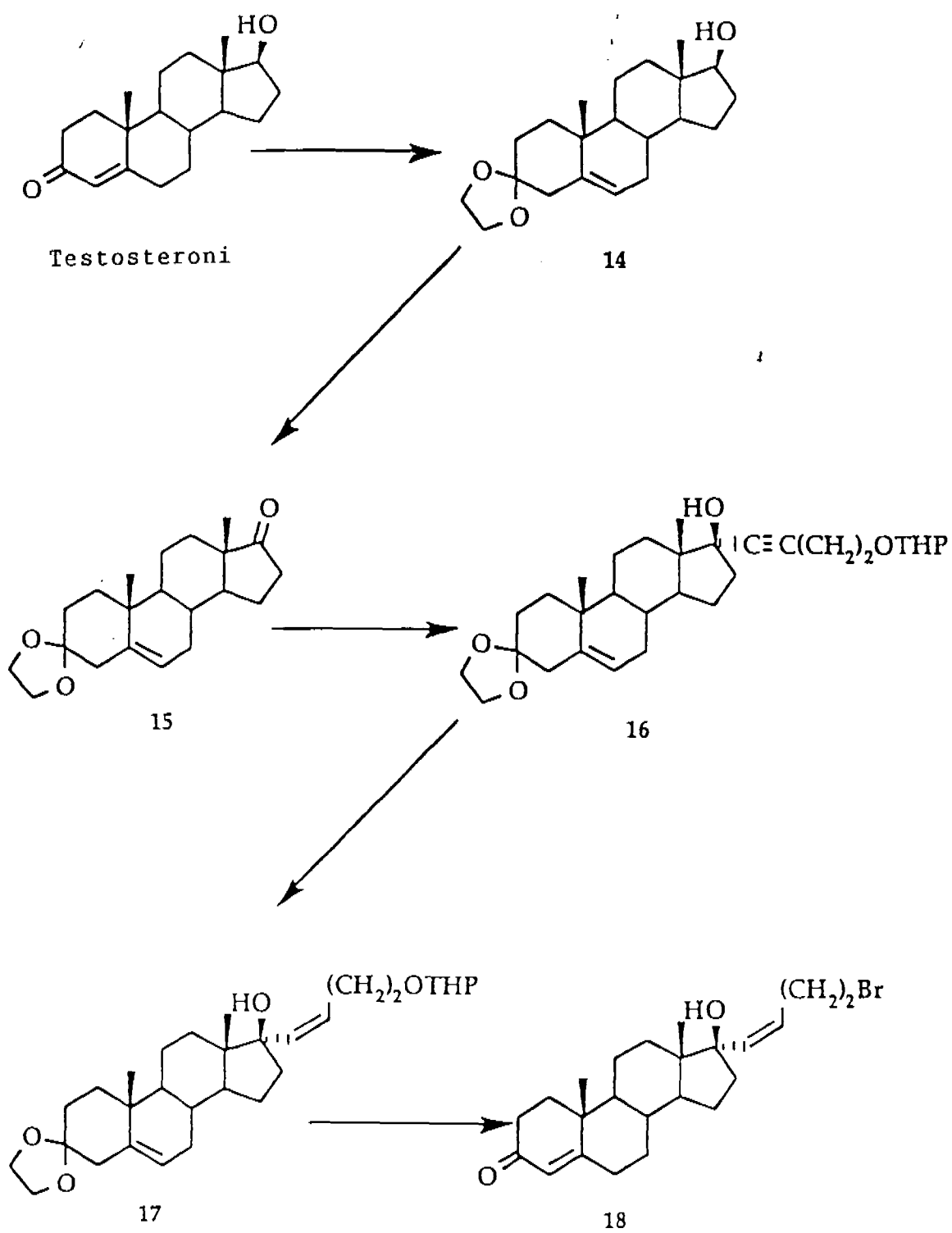
suodatetaan seliitillä. Kiinteä aine pestään metanolin ja metyleenikloridin seoksella, ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seosta eluointiaineena.

5

17 α -(4'-Bromibut-1'(Z)-enyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni (18)

- Käyttämällä menetelmää, jonka on kuvannut A. Wagner et al. (Tetrahedron Lettres 30, 557-558, 1989) tetrahydropyranyylioksiyhmä muunnetaan bromidiksi. Täten CBr₄ (31,5 g, 0,095 mol) lisätään argonin alla huoneenlämpötilassa liuokseen, jossa on Z-butenyyli-adduktia 17 (25,2 g, 0,06 mol) vedettömässä metyleenikloridissa (300 ml). Sekoitetaan 10 minuuttia, minkä jälkeen liuos jäähdytetään 0°C:een ja trifenyylifosfiinia (44,5 g, 0,17 mol) lisätään. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa ja suodatetaan sili-
kageelin läpi. Liuotin haihdutetaan, ja jäännös liuotetaan seokseen (500 ml), jossa on metanolia ja vettä (9:1), ja
muutama HCl:a lisätään. Seosta kuumennetaan muutama minuutti, jäähdytetään, haihdutetaan ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seosta eluointiaineena.

25

Kaavio 5

Esimerkki 7

17 α -(4'-Jodibut-1'(Z)-enyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin (19) synteesi

5

Edellistä yhdistettä 18 (2,1 g, 5 mmol) ja NaI:a (1,5 g, 5 mmol) 2-butanonissa (12 ml) refluksoidaan 12 tuntia. Poistamalla liuotin saadaan jäänns, joka liuotetaan veteen (50 ml) ja uutetaan metyleenikloridilla (3x80 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestään 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla (80 ml), minkä jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivataan. Poistamalla liuotin alipaineessa 40°C:ssa saadaan raakatuote, joka puhdistetaan pylväässä käyttäen hekseenin ja asetonin seosta eluointiaineena, jolloin saadaan 15 puhdasta tuotetta (4,75 mmol, 95 %).

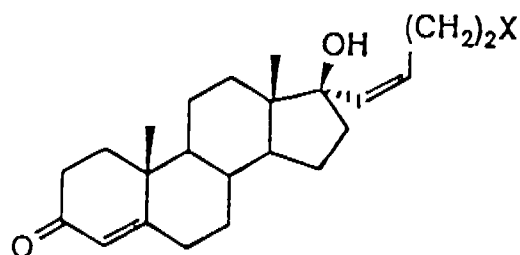
Esimerkki 8

20

Seuraavia taulukossa 3 kuvattuja yhdisteitä valmistetaan esimerkkien 6 ja 7 mukaisesti käyttäen erilaisia (tetrahydro-2'H-pyran-2'-yyli)oksi-alkyyneja jaa erilaisia hiilitetrahalogenideja reagensseina.

Taulukko 3

25



30

35

Nimi	X	n
EM 821	Cl	2
EM 831	Br	2
EM 817	I	2
EM 849	Cl	3
EM 848	I	3

Esimerkki 9**17 α -(5'-Klooripentynytyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-onin (EM 339) synteesi**

5

Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 6.

Epoksidi 20

- 10 Ketaaliin 14 (40 g, 0,21 mol) isopropanolissa (500 ml) lisättiin monoperoksiftaalihapon magnesiumsuolaa (MMPP) (89,6 g, 0,18 mol) vedessä (250 ml). Seosta kuumennettiin 50°C:ssa 3 tuntia ja sitten haihdutettiin ja suodatettiin. Suodos uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen faasi
- 15 pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin flash-silikageelillä etyyliasetaatin ja heksaanin seoksen (4:6) kanssa, jolloin saatiin β -isomeeria (20 g) ja α -isomeeria (17 g).

20 Ketoalkoholi 21

Metyylimagnesiumkloridiin (20 ml, 6M THF:ssa) lisättiin tipottain argonin alla epoksidin 20 α -isomeeria (7,0 g, 0,02 mol) vedettömässä eetterissä (250 ml). Seosta kuumennettiin refluksoiden yhden tunnin ajan ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, ja ammoniumkloridia lisättiin. Seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin.

- 30 Kuivaan metyleenikloridiin (400 ml) liuotettuun jäännökseen lisättiin seliittiä (18 g) ja pyridiniumdikromattia (18 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Sitten reaktioseos kaadettiin dietyylieetteriin ja suodatettiin seliittikerroksella päällystetyn florisiilin läpi. Haihduttamalla liuotin saatiin raakaa ketoalkoholia 21, joka puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä etyyliasetaatin ja heksaanin seoksen (4:6) kanssa.

Addukti 22

2-(4-Pentynylioksi)tetrahydro-2H-pyraania (13,8 g, 0,083 mol) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli metyyli-
 5 litiumia (59 ml MeLi:a 1,4M eetterissä, 0,08 mol) 200 ml:ssa vedetöntä THF:a -60°C:ssa argonkehän alla 1 l:n pyöreäpoh-
 jaisessa kolvissa. Lisäyksen päätyttyä jäähdytyshaude pois-
 tettiin, ja liuoksen annettiin seistä 5 tuntia. Liuosta
 10 jäähdytettiin jälleen -60°C:ssa ja liuos, jossa oli keto-
 alkoholia 21 (6 g, 0,017 mol) 150 ml:ssa vedetöntä THF:a
 lisättiin tipottain. Tämän lisäyksen päätyttyä jäähdytys-
 haude poistettiin, ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpö-
 tilassa 16 tuntia. Tähän seokseen lisättiin 20 ml kyllästet-
 tyä suolaliuosta, ja liuos laimennettiin etyyliasetaatilla,
 15 pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettö-
 mällä $MgSO_4$:lla. Sitten liuotin haihdutettiin, ja jäännös
 puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä etyyli-
 asetaatin ja heksaanin seosten (0:10 - 4:6) kanssa, jolloin
 saatiin adduktia 22 (7,5 g, 0,014 mol).

20

Ketotrioli 23

Addukti 22 (6,2 g, 12 mmol) liuotettiin seokseen, jossa oli
 etikkahappoa, asetonia, THF:a ja vettä (4:2:2:1) ja kuumen-
 25 nettiin refluksoiden 24 tuntia. Sitten seos väkevöitiin puo-
 leen tilavuuteen, jäähdytettiin ja uutettiin etyyliasetaa-
 tilla. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä suolaliuok-
 sella, kuivattiin ja haihdutettiin. Uudelleenkiteyttämällä
 jäännös bentseenin ja heksaanin seoksella saatiin puhdasta
 30 ketotriolia 23 (3,1 g, 7,7 mmol).

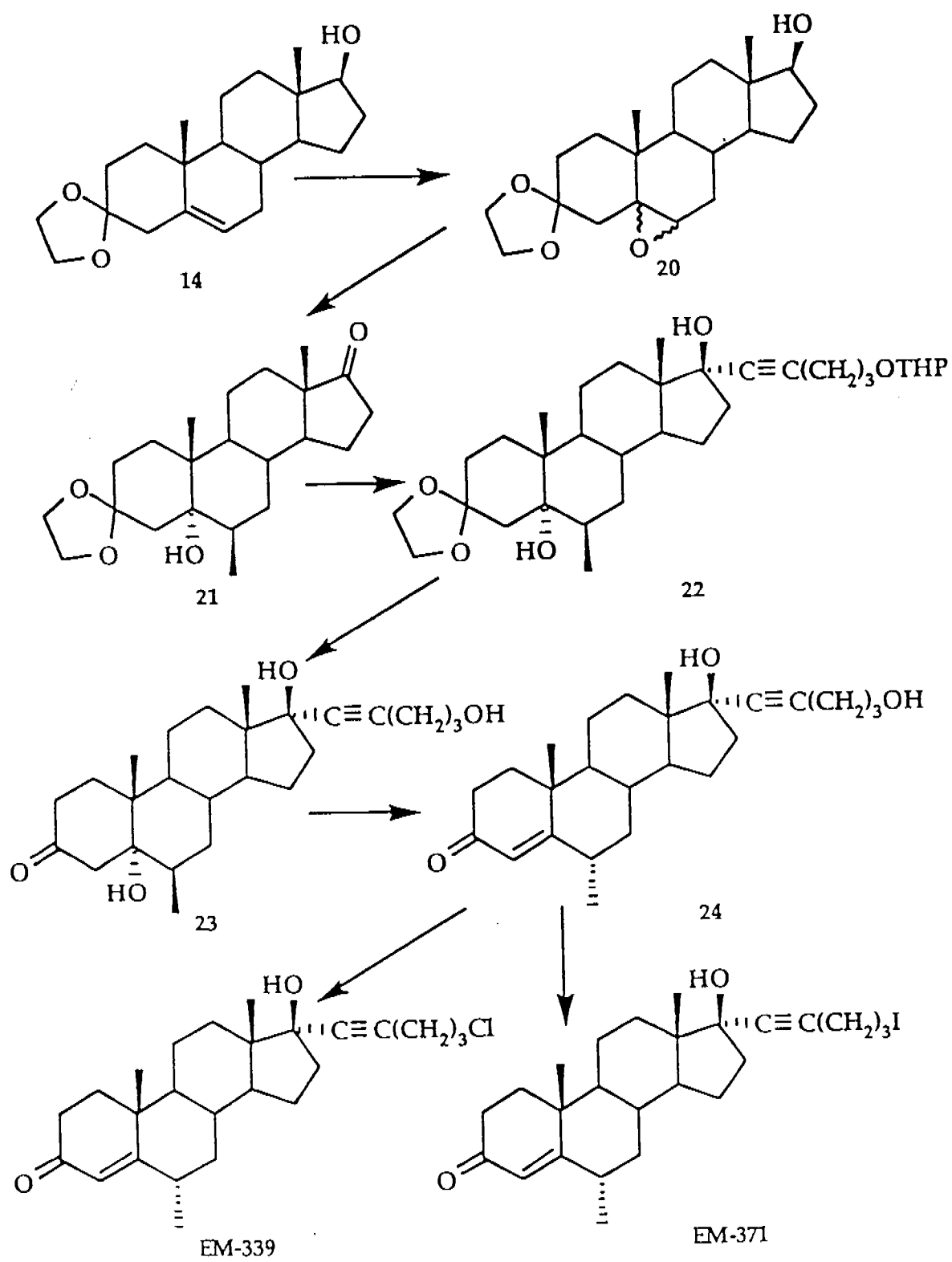
Enonidioli 24

Metanoliin (150 ml) liuotetuun ketotrioliin 23 (1,0 g,
 35 2,8 mmol) lisättiin 0,1M NaOH:a (10 ml), ja liuosta kuumen-
 nettiin 50°C:ssa 24 tuntia. Neutraloitiin laimealla suola-
 hapolla, minkä jälkeen lisättiin vettä, ja seos uutettiin

- etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen asetonin ja heksaanin seoksia (0:10 - 2:8) eluointiaineena, jolloin
- 5 saatiin enonidiolia 24 (784 mg, 2,0 mmol), sp.: 153-154°C.

17 α -(5'-klooripentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-oni (EM 339)

- 10 Seosta, jossa oli enonidiolia 24 (102 mg, 0,27 mmol), tri-fenyylifosfiinia (131 mg, 0,5 mmol) ja hiilitetrakloridia (40 mg, 0,26 mmol) kuumennettiin refluksoiden 20 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania 10 tunnin ajan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen raakaseos adsorboitiin flash-silikageelillä ja eluointiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksen
- 15 (0:10 - 3:7) kanssa, jolloin saatiin EM 339 (66 mg, 0,16 mmol); sp.: 56-58°C;
 IR ν cm⁻¹ (KBr) 1606,4, 1663,1, 2871,9, 2947,6 ja 3414,4;
¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18-CH₃), 1,07 (d, 3H, J=6,43 Hz, 6-CH₃), 1,19 (s, 3H, 19-CH₃), 2,42 (t, 2H, J=6,85 Hz, CCCH₂), 3,63 (t, 2H, J=6,37, CH₂Cl), 5,79 (s, 1H, C-4H);
- 20 ¹³C-NMR δ (CDCl₃, 75 MHz, TMS): 12,8, 16,3, 18,4, 20,9, 23,0, 31,4, 32,7, 33,7, 33,8, 36,0, 36,1, 39,0, 39,2, 40,6, 43,6, 46,8, 49,9, 53,8, 77,2, 79,8, 84,4, 121,3, 174,2 ja 199,8;
 Massaspektri m/e: 402 (M⁺) 369, 259, 137, 105, 91 (100), 79, 67, 55.

Kaavio 6

Esimerkki 10

17 α -(5'-Jodipentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-onin (EM 371) synteesi

17 α -(5'-Bromipentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-oni (EM 304)

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 9 mukaisesti käyttäen hiilitetrabromidia hiilitetrakloridin sijasta.

IR ν cm^{-1} (KBr) 1600, 1650, 2890, 2950 ja 3400;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18- CH_3), 1,07 (d, 3H, $J=6,44$ Hz, 6- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 2,42 (t, 2H, $J=5,28$ Hz, CCCH_2), 3,50 (t, 2H, $J=4,98$ Hz, CH_2Br), 5,79 (s, 1H, C-4H);

^{13}C -NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 12,8, 17,5, 18,3, 20,9, 23,0, 31,4, 32,3, 32,6, 33,6, 33,8, 35,9, 36,0, 38,9, 39,1, 40,5, 43,6, 46,7, 49,8, 53,7, 79,7, 84,2, 121,2, 174,4 ja 199,8; Massaspektri m/e; 448, 446 (M^+), 433, 431, 340, 259, 137 (100), 91, 55

17 α -(5'-Jodipentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-oni (EM 371)

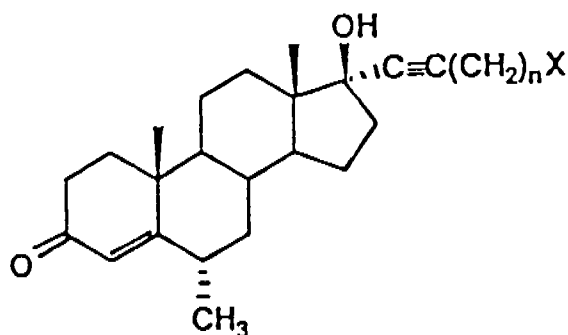
EM 304:ään (140 mg, 0,32 mmol) asetonissa (20 ml) lisättiin NaI:a (75 mg, 0,5 mmol) ja seosta kuumennettiin refluksoiden yön yli. Jäähdytettiin ja poistettiin liuotin, minkä jälkeen lisättiin vettä, ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin 1 % natriumbisulfiitilla ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen asetonin ja heksaanin seoksia (0:10 - 1:9), jolloin saatiin EM 371 (79 mg, 0,16 mmol); sp.: 68-70°C; IR ν cm^{-1} (KBr) 1605,9, 1683,1, 2941,3 ja 3423,3;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 1,06 (d, 3H, $J=6,32$ Hz, 6- CH_3), 1,18 (s, 3H, 19- CH_3), 1,96 (q, 2H, $J=6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 3,27 (t, 2H, $J=6,80$ Hz, CH_2I), 5,78 (s, 1H, C-4H);

5 ^{13}C -NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 5,2, 12,8, 18,3, 19,8, 20,9, 22,9, 29,6, 31,3, 31,8, 32,6, 33,6, 33,7, 35,9, 36,0, 38,9, 39,1, 40,5, 46,8, 49,2, 53,7, 79,7, 84,8, 121,2, 174,3, 199,8;

Massaspektri m/e: 494 (M^+) 479, 367, 300, 259, 137, 105, 91, 10 79, 67 (100), 55

Taulukko 4



Nimi	X	n
EM 304	Br	3
EM 371	I	3

Esimerkki 11

17 α -(5'-Klooripentynyly)-17 β -hydroksi-6-metyyli-androsta-4,6-dien-3-onin (EM 683) synteesi

30 EM 339:ään (100 mg, 0,25 mmol) bentseenissä (20 ml) lisättiin p-tolueenisulfonihappoa (4,72 mg, 0,025 mmol) ja kloraniilia (74 mg, 0,29 mmol). Seosta kuumennettiin Dean-Stark:lla refluksoiden 2 tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin eetteriä, ja orgaaninen faasi pestiin NaHS_2O_3 :lla ja vedellä, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin flash-silikageelillä käyttäen

35

etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena, jolloin saatiin haluttua yhdistettä (48 mg, 48 %:n saanto);

IR ν cm^{-1} (KBr) 1070, 1577, 1624, 2870, 2943 ja 3421;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,92 (s, 3H, 18- CH_3), 1,09

5 (s, 3H, 19- CH_3), 1,83 (s, 3H, 6- CH_3), 1,95 (q, 2H, $J=6,53$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2,41 (t, 2H, $J=6,87$ Hz, CCCH_2), 3,62 (t, 2H,

$J=6,32$ Hz, CH_2Cl), 5,86 (s, 1H, C-4H), 5,94 (s, 1H, C-7H);

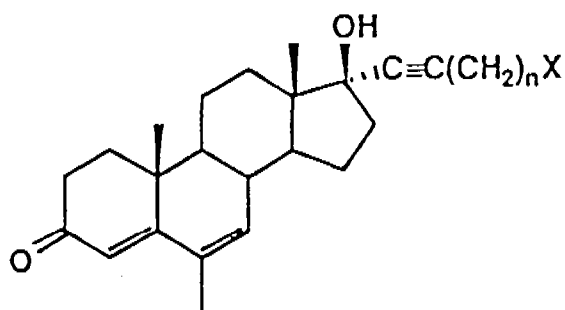
^{13}C -NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 12,7, 16,3, 16,4, 19,9, 20,4, 22,6, 31,4, 32,6, 33,6, 34,1, 36,2, 37,8, 39,1, 43,7, 47,6,

10 47,9, 50,6, 79,5, 84,3, 84,4, 121,1, 131,1, 138,1, 164,4, 200.

Esimerkki 12

- 15 Seuraavia taulukossa 5 kuvattuja yhdisteitä valmistetaan esimerkin 11 mukaisesti käyttäen erilaisia esimerkkien 9 ja 10 mukaisesti syntetisoituja yhdisteitä lähtaineena.

Taulukko 5



25

Nimi	X	n
EM 902	Cl	2
EM 832	Br	2
EM 911	I	2
EM 789	Br	3
EM 834	I	3

30

35

Esimerkki 13**17 α -(But-3-en-1-ynyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin
(EM 656) synteesi**

5

EM 250:een (466 mg, 1 mmol) bentseenissä (25 ml) lisättiin kesiumfluoridia (759 mg, 5 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, sitten pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin

10 flash-silikageelillä käyttäen dietyylieetterin ja heksaanin seosta (6:4) eluointiaineena, jolloin saatiin haluttua yhdistettä (186 mg, 0,55 mmol).

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,90 (s, 3H, 18- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 5,46 (dd, 1H, $J=10,97$ Hz, $J=1,82$ Hz, = CH_2),

15 5,61 (dd, 1H, $J=17,4$ Hz, = CH_2), 5,73 (s, 1H, C-4H), 5,83 (dd, 1H, $J=17,4$ Hz, $J=10,97$ Hz, CH= CH_2)

Esimerkki 14**20 17 α -(Pent-4-en-1-ynyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin
synteesi**

25 Tämä yhdiste valmistettiin EM 159:stä esimerkissä 13 kuvatun tekniikan mukaisesti.

Esimerkki 15**17 α -(4'-Jodibutyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onin (29)
synteesi**

30 Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 7.

Hydroksiketaali 25

35 Androstanolonia (50 g, 0,17 mol) (saatavana: Aldrich Chemical Company, Inc, Milwaukee, Wis, USA) käsitellään Dean-Stark:lla varustetulla laitteella dietyleeniglykolilla

- (100 ml) tolueenissa (1 l) katalyyttisen määrän p-tolueeni-sulfonihappoa (1 g) läsnäollessa, refluksoiden 16 tunnin ajan. Jäähdytetään ja lisätään eetteriä, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan hydroksiketaalia 25.

Ketoketaali 26

- 10 Hydroksiketaaliin 25 (40 g, 0,12 mol) kuivassa metyleeni-
kloridissa (1 l) lisätään pyridiniumdikromaattia (90 g,
0,24 mol), ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa
ja suodatetaan 1 % trietyyliamiinilla, joka on esikäsitelty
silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta
15 eluointiaineena.

Butynylyli-addukti 27

- 20 Liekillä kuivattuun kolviin argonkehän alla lisätään (tetra-
hydro-2'H-pyran-2'-yyli)oksi-butyyniä (77 g, 0,5 mol) ja
vedetöntä tetrahydrofuraania (1 l). Liuos jäähdytetään
-78°C:een ja 2,5N n-BuLi:a (200 ml) lisätään, ja liuosta
sekoitetaan tässä lämpötilassa 2 tuntia. Sitten lisätään
ketoketaalia 26 (33 g, 0,1 mol) tetrahydrofuraanissa (1 l).
25 2 tunnin kuluttua lisätään vettä, ja seosta lämmitetään
huoneenlämpötilassa. Liuos väkevöidään tyhjössä ja uutetaan
eetterillä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja
haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan silikageelillä käyttäen
etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

Keto-alkoholi 28

- 30 500 ml:aan etanolia liuotettuun butynylyli-adduktiin 27
(43,7 g, 0,09 mol) lisätään 5 % palladium/hiiltä. Puhdiste-
35 taan kolme kertaa vedyllä, minkä jälkeen seosta sekoitetaan
vedyn alla keskipaineessa ainakin 60 minuutina aikana ja
sitten suodatetaan seliitillä. Kiinteä aine pestään metano-

lin ja metyleenikloridin seoksella, ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metanoliin ja muutamaan tippaan väkevöityä HCl:a ja kuumennetaan refluksoiden yhden tunnin ajan. Jäähdytetään ja osa liuottimesta haihdutetaan, minkä jälkeen

5 keto-alkoholi 28 uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä, kuivataan ja puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seosta eluointiaineena.

10 **17 α -(4'-Jodibutyyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni (29)**

Sekoitettuun liuokseen, jossa on keto-alkoholia 28 (1,8 g, 5 mmol) dimetyyliformamidissa (50 ml), joka sisältää katalyyttisen määrän p-tolueenisulfonihappomonohydraattia

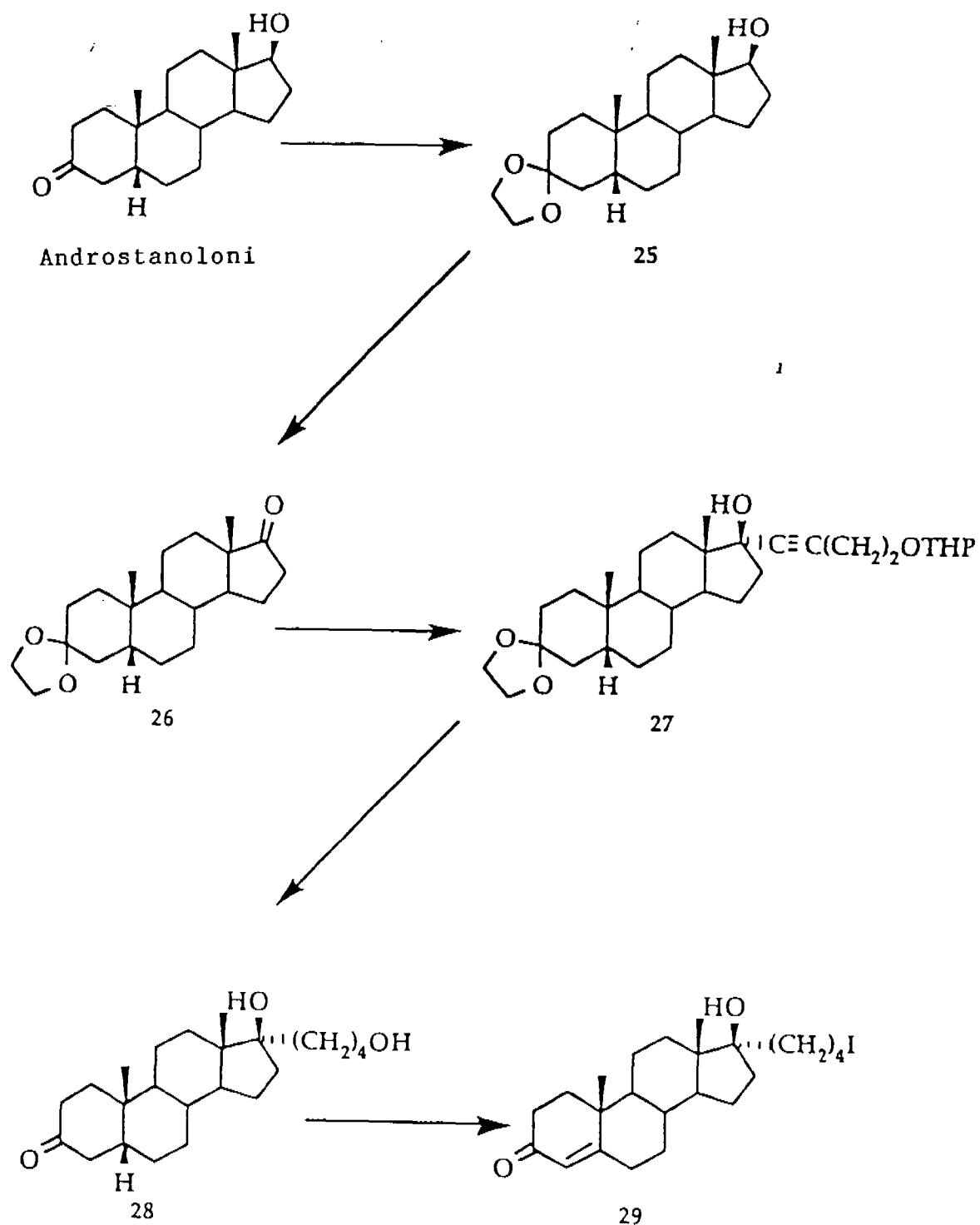
15 (100 mg, 0,5 mmol), lisätään huoneenlämpötilassa bromidia (880 mg, 5,5 mmol) samassa liuottimessa (10 ml) yli 8 tunnin ajan. Seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Dimetyyliform-

20 amidiin (50 ml) liuotettuun jäännökseen lisätään litiumkarbonaattia (1,0 g) ja litiumbromidia (1,0 g), ja seosta kuumennetaan refluksoiden muutama tunti. Jäähdytyksen jälkeen seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seoksia eluointiaineena. Sitten näin saatu puhdistettu enoni-alkoholi lisätään huoneenlämpötilassa seokseen, jossa on trifenyylifosfiinia (1,3 g,

25 5 mmol), jodia (1,26 g, 5 mmol) ja imidatsolia (0,35 g, 5 mmol). Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ja sitten laimennetaan eetterillä. Sitten muodostunut kiinteä aines suodatetaan huokossuppilossa. Suodos haihdutetaan, ja jäännös kromatografoidaan flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seosta eluointiaineena.

30 5 mmol), jodia (1,26 g, 5 mmol) ja imidatsolia (0,35 g, 5 mmol). Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ja sitten laimennetaan eetterillä. Sitten muodostunut kiinteä aines suodatetaan huokossuppilossa. Suodos haihdutetaan, ja jäännös kromatografoidaan flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja hekseenin seosta eluointiaineena.

35

Kaavio 7

Esimerkki 16**17 α -(5'-Klooripentynyly)-17 β -hydroksi-6-fluori-4-androsten-3-onin (EM 649) synteesi**

5

Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 8.

Fluoriketaali 30

- 10 Epoksidin 20 α -isomeeriin (1 g, 2,9 mmol) eetterin ja bentseenin vedettömässä seoksessa (1:1) lisättiin BF₃OEt₂:a (1 ml) 5 - 10°C:ssa ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Orgaaninen faasi pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja vedellä, kuivattiin ja haih-
- 15 dutettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (380 mg, 36 %:n saanto).

Fluorialkoholi 31

- 20 Liuos, jossa oli fluoriketaalia 30 (320 mg, 0,87 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (15 ml) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli pyridiniumikloorikromattia (0,6 g, 0,7 mol), molekyyliseuloja 3A (0,5 g) ja natriumasetaattia (100 mg) huoneenlämpötilassa sekoittaen. Lisäyksen päätyttyä seosta
- 25 sekoitettiin 16 tuntia ja sitten laimennettiin dietyylieetterillä (100 ml) ja suodatettiin silikageelin läpi huokos-suppilossa. Suodos väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä etyyliasetaatin ja heksaanin seosten kanssa, jolloin saatiin fluorialkoholia 31 (270 mg, 84 %:n saanto).
- 30

Fluoridioli 32

- 2-(4-Pentynylyoksi)tetrahydro-2H-pyraania (4,61 g, 0,027 mol) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli metyyllitiumia (19,6 ml MeLi:a 1,4M eetterissä, 0,028 mol)
- 35

100 ml:ssa vedetöntä THF:a -78°C :ssa argonkehän alla 0,5 l:n pyöreäpohjaisessa kolvissa. Lisäyksen päätyttyä jäähdytys-

haude poistettiin, ja liuoksen annettiin seistä 2 tuntia.

Liuosta jäähdytettiin jälleen -78°C :ssa, ja liuos, jossa oli

5 fluorialkoholia 31 (2 g, 5,48 mmol) 100 ml:ssa vedetöntä

THF:a lisättiin tipottain. Tämän lisäyksen päätyttyä jäähdy-

tyshaude poistettiin, ja seoksen annettiin seistä huoneen-

lämpötilassa 16 tuntia. Tähän seokseen lisättiin 20 ml kyl-

lästettyä suolaliuosta, ja liuos laimennettiin etyyliasetaa-

10 tilla, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin

vedettömällä MgSO_4 :lla. Sitten liuotin haihdutettiin, ja

jäännös puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä

etyyliasetaatin ja heksaanin seosten (1:10 - 4:6) kanssa,

jolloin saatiin fluoridiolia 32.

15

Fluoritrioli 33

Seokseen, jossa oli fluoridiolia 32 (410 mg, 0,776 mmol),

etikkahappoa (40 ml), THF:a (20 ml), asetonia (20 ml) ja

20 vettä (10 ml) kuumennettiin refluksoiden 8 tunnin ajan.

Jäähdytyksen jälkeen seos kaadettiin veteen ja uutettiin

etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin natriumbikar-

bonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin

ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin flash-silikagee-

25 lillä asetonin ja heksaanin seosten ollessa eluointiaineena,

jolloin saatiin fluoritriolia 33 (181 mg, 57 %:n saanto).

17 α -(5'-Klooripentynyly)-17 β -hydroksi-6-fluori-4-androsten-3-oni (EM 649)

30 Seosta, jossa oli fluoritriolia (100 mg, 0,246 mmol),

trifenyylifosfiinia (129 mg, 0,492 mmol) ja hiilitetraklo-

ridia (5 ml) kuumennettiin refluksoiden 20 ml:ssa vedetöntä

dikloorimetaania 3 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, minkä

35 jälkeen raakaseos adsorboitiin silikageelillä ja kromatogra-

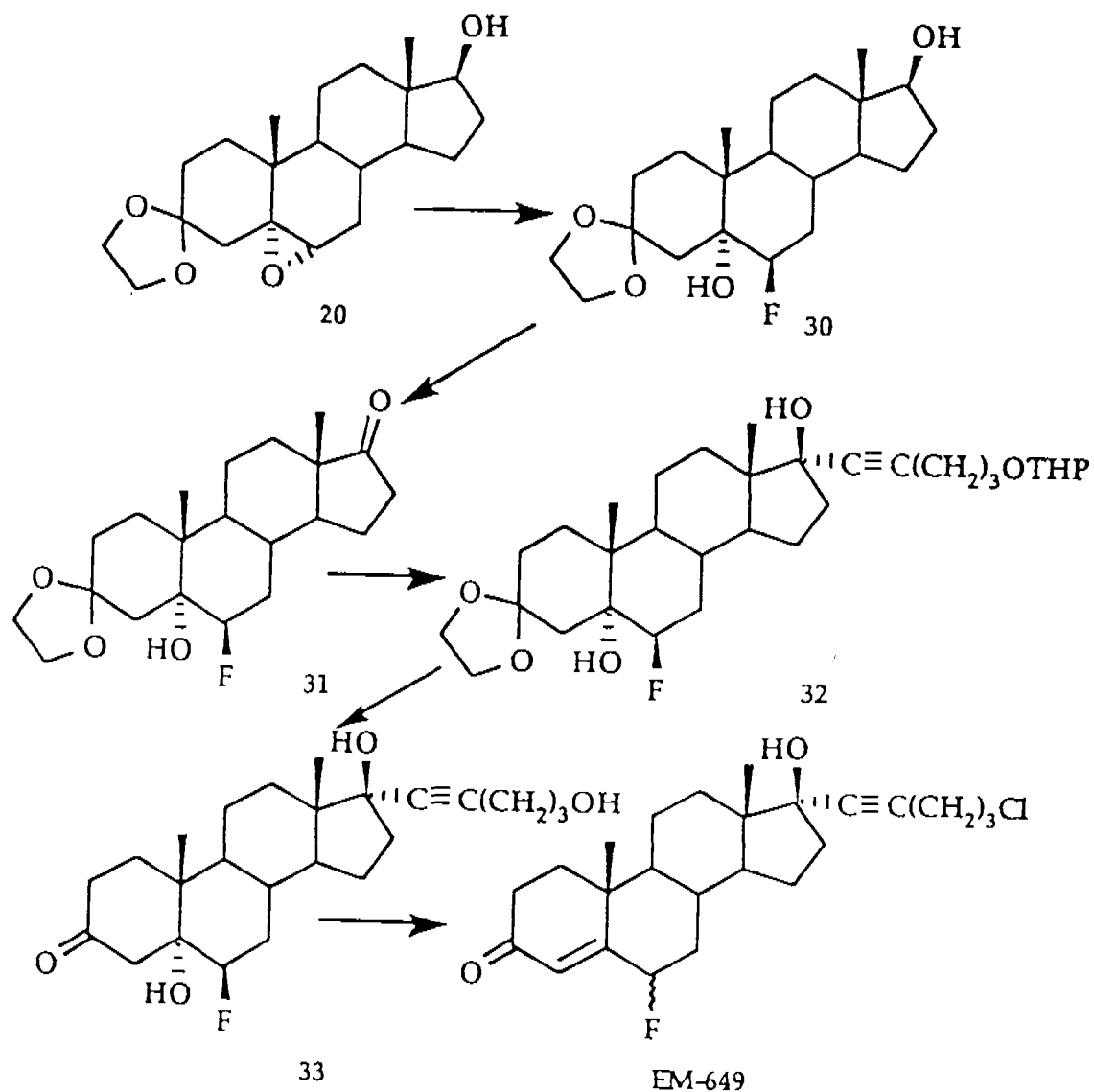
foitiin tällä geelillä (flash) asetonin/heksaanin

(0:10 - 3:7) kanssa;

IR ν cm^{-1} (KBr) 1670, 1943 ja 3433;

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,91 (s, 3H, 18- CH_3), 1,32 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, 19- CH_3), 1,96 (q, 2H, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2,43 (t, 2H, $J=6,9$ Hz, CCCH_2), 3,64 (t, 2H, $J=6,5$ Hz, CH_2Cl), 4,99 (d, 1H, $J=49,1$ Hz, C-6H), 5,88 (d, 1H, $J=4,8$ Hz, C-4H)

Kaavio 8



Esimerkki 17**17 α -(4'-Klooributyynyli)-17 β -hydroksi-androsta-1,4-dieenin synteesi**

5

Seosta, jossa oli EM 248:aa (187 mg, 0,5 mmol), DDQ:ta (170 mg, 0,75 mmol, diklooridisyaanibentsokinoni), p-nitrofenolia (5 mg) ja tolueenia (3 ml) kuumennettiin 12 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin eetteriä (150 ml), ja liuos pestiin NaHSO₃:lla, 1N NaOH:lla ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen eetterin ja heksaanin seosta (7:3) eluointiaineena. Uudelleenkiteyttämällä saatiin yhdistettä (56 mg, 30 %:n saanto).

15

Esimerkki 18**17 α -(4'-Jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-4-metyyli-4-androsten-3-onin synteesi**

20

Tämä yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin valmistettiin 17 α -(4'-jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni (EM 250) esimerkin 2 synteessissä B käyttäen lähtöaineena 4-metyyli-4-androsten-3,17-dionia 4-androsten-3,17-dionin sijasta.

25

4-Metyyli-4-androsten-3,17-dionin synteesi voidaan suorittaa seuraavasti:

30

Seosta, jossa on testosteroniasetaattia (saatavana: Steraloids Inc, Wilton, N.H. USA) (3,3 g, 10 mmol), vesipitoista formaldehydiä (1 ml) ja tiofenolia (0,9 g, 8 mmol) sekoitetaan trietanoliamiinissa (30 ml) 10 tunnin ajan argonkehän alla 110°C:ssa. 4 tunnin kuluttua lisätään vielä vesipitoista formaldehydiä (0,7 ml) ja tiofenolia (0,5 mg). Jäähdytyksen jälkeen seos kaadetaan kyllästettyyn suola-liuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi

35

pestään laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksia eluointiaineena. Puhdistettu jäännös asetonissa (15 ml) lisätään Raney-nikkeliin (35 g) asetonissa (60 ml), jota kuumennetaan refluksoiden yhden tunnin ajan. Refluksointia jatketaan 15 minuuttia. Kuuma orgaaninen faasi dekantoidaan, ja metalli pestään kuumalla asetonilla. Yhdistetyt suodokset väkevöidään ja puhdistetaan kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena. Puhdistettu jäännös liuotetaan metanoliseen kaliumhydroksidiliuokseen (50 ml, 3 %) ja pidetään huoneenlämpötilassa 4 tuntia argonkehän alla. Väkevöimisen jälkeen seos kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös, joka on puhdistettu kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena, liuotetaan asetoniin (30 ml) ja käsitellään 0°C:ssa vähäisellä ylimäärällä Jones'in reagenssia (8N kromiumtrioksidi) (kunnes punainen väri ilmaantuu). 15 minuutin kuluttua lisätään isopropanolia (1 ml), ja seos kaadetaan kyllästettyyn suolaliuokseen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Puhdistamalla jäännös kromatografisesti flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena saadaan puhdasta 4-metyyli-4-androsten-3,17-dionia.

30 Esilääkkeet

Esillä olevan keksinnön mukaiset antiandrogeenien esilääke-
muodot voidaan tehdä tunnetun tekniikan mukaisesti muunta-
malla yhdisteiden substituentit ryhmiksi, jotka muunnetaan
35 in vivo takaisin muuttumattomaksi substituentiksi (katso
esim. H. Bundgaard, Design and application of prodrugs.

Oppikirjassa Drug Design and Development. Toimittanut P. Krogsgaard-Larsen ja H. Bundgaard. Harwood Academic Publishers GmbH, Chur, Sveitsi, 1991, s. 113-191). Tietyissä edullisissa suoritustavoissa esilääkkeet muodostetaan esimerkiksi muuntamalla keksinnön antiandrogeenien 3-ketoryhmä oksatsolidiineiksi, tiatsolidiineiksi, dioksaaneiksi, dioksoolaaneiksi, ditiolaaneiksi tai ditiaaneiksi. Kaikki ovat epstabiliileja kehossa ja regenoivat vastaavat 3-ketoyhdisteet.

Alla kuvataan ei-rajoittavia esimerkkejä joistakin edullisista esilääkemuunnelmista, joita voidaan käyttää keksinnön antiandrogeeneihin.

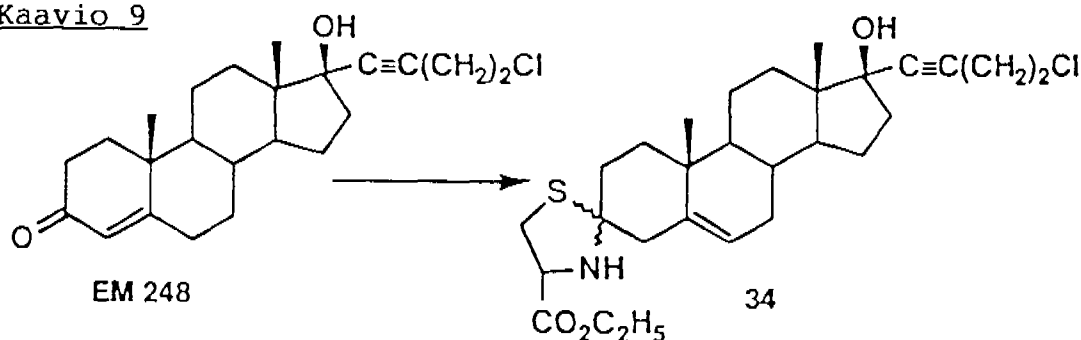
Esimerkki 19

17 α -(4'-Klooributyryyli)-17 β -hydroksi-5-androsteeni-3-spiro-2'-(1',3'-tiatsolidiini-4'-etyylikarboksylaatti) (34)

Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 9.

17 α -(Klooributyryyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni (EM 248 (0,37 g, 1 mmol) liuotetaan argonin alla pyridiiniin (5 ml), johon lisätään L-kysteiinietyyliesterihydrokloridia. Reaktioseosta kuumennetaan ainakin 12 tuntia. Ylimäärä pyridiiniä haihdutetaan, ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen liuos pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 17 α -(4'-klooributyryyli)-17 β -hydroksi-5-androsteeni-3-spiro-(1',3'-tiatsolidiini-4'-etyylikarboksylaattia).

Kaavio 9



Esimerkki 20

17 α -(4'-Klooributyynyli)-17 β -hydroksi-5-androsteeni-3-spiro-2'-(1',3'-oksatsolidiini-4'-etyylikarboksylaatti) (35)

5

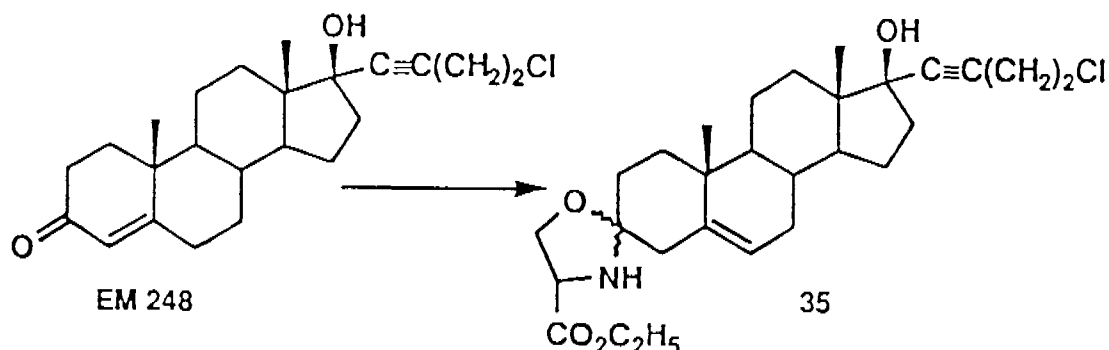
Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 10.

EM 248 (3,7 g, 10 mmol) liuotetaan vedettömään etanoliin, natriumasetaattia lisätään, minkä jälkeen L-seriinietyyli-
 10 esterihydrokloridia (17 g, 100 mmol), ja seosta kuumennetaan yön yli argonkehän alla. Sitten reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Metyleenikloridia lisätään ylimäärän L-seriini-
 etyyliesterihydrokloridin saostamiseksi. Sitten liuos suodatetaan, ja suodos pestään kahdesti vedellä, kuivataan magne-
 15 siumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännöstä hierretään etanolilla, jolloin saadaan kiteitä.

Kaavio 10

20

25

Esimerkki 21

30

17 α -(4'-Jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-3,3-metyylietyleeni-dioksi-5-androsteenin (38) synteesi

Tämä synteesi on kuvattu kaaviossa 11.

35

Ketaalidioli 36

Alkoholiin 5 (3,75 g, 10 mmol) bentseenissä (100 ml) ja propyleeniglykoliin (20 ml) (voidaan käyttää raseemista seosta tai mieluummin puhdasta enantiomeeria) lisätään p-tolueenisulfonihappoa (189 mg, 2 mmol), ja seosta kuumentaan refluksoiden Dean-Stark-laitteella 24 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen eetterillä laimennettu seos pestään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja vedellä, kuivataan ja väkevöidään kuiviin tyhjössä, jolloin saadaan raakaa ketaalidiolia 36.

Ketaalitosylaatti 37

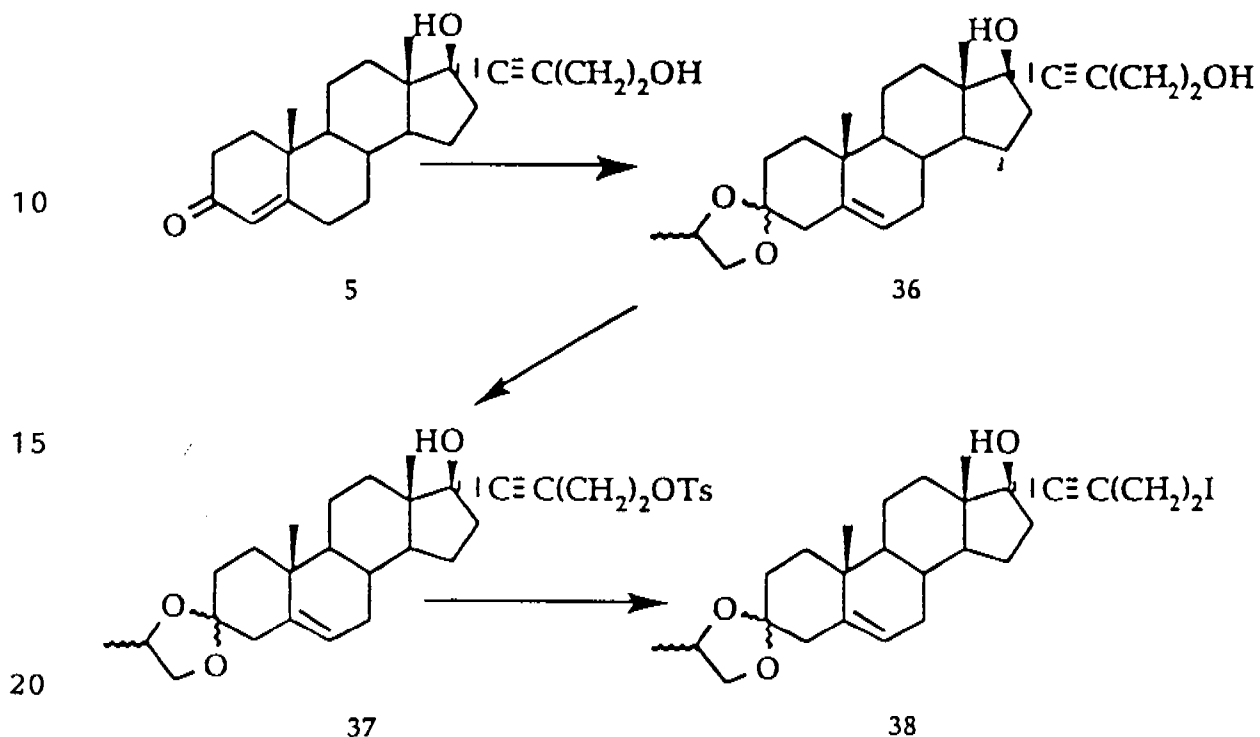
15 100 ml:n kolmekaulaiseen kolviin, joka on varustettu sekoittimella ja lämpömittarilla, laitetaan ketaalidiolia 36 (3,46 g, 8 mmol) ja pyridiiniä (7,9 g, 100 mmol). Kolvi jäähdytetään 0°C:een. Tässä lämpötilassa lisätään p-tolueenisulfonyylikloridia (1,7 g, 9 mmol) annoksissa yli 20 – 30 minuutin jakson ajan, tai sellaisella nopeudella, että lämpötila ei ylitä 20°C:tta missään vaiheessa. Sitten seosta sekoitetaan 12 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos laimennetaan 20 ml:lla suolahappoa 70 ml:ssa jäävettä. Vesiliuos uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivataan. Poistamalla liuotin 40°C:ssa saadaan ketaalitosylaattia 37.

17 α -(4'-Jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-3,3-metyylietyleenidioksi-5-androsteeni (38)

30 Ketaalitosylaattia 37 (2,62 g, 4,45 mmol) ja NaI:a (1,33 g, 4,45 mmol) 2-butanonissa (12 ml) refluksoidaan 12 tunnin ajan. Poistamalla liuotin saadaan jäännös, joka liuotetaan veteen (50 ml) ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla (80 ml), minkä jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivataan. Poistamalla liuotin alipaineessa 40°C:ssa saadaan

raakatuote, joka puhdistetaan kromatografisesti 0,1 % tri-etyyliamiinilla esikäsiteltynä flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

5 Kaavio 11



Esimerkki 22

25 17α-(4'-Jodibutyynyli)-17β-hydroksi-3-etoksi-androsta-3,5-dieenin (40) synteesi

17α-(4'-klooributyynyli)-17β-hydroksi-3-etoksi-androsta-3,5-dieeni (39)

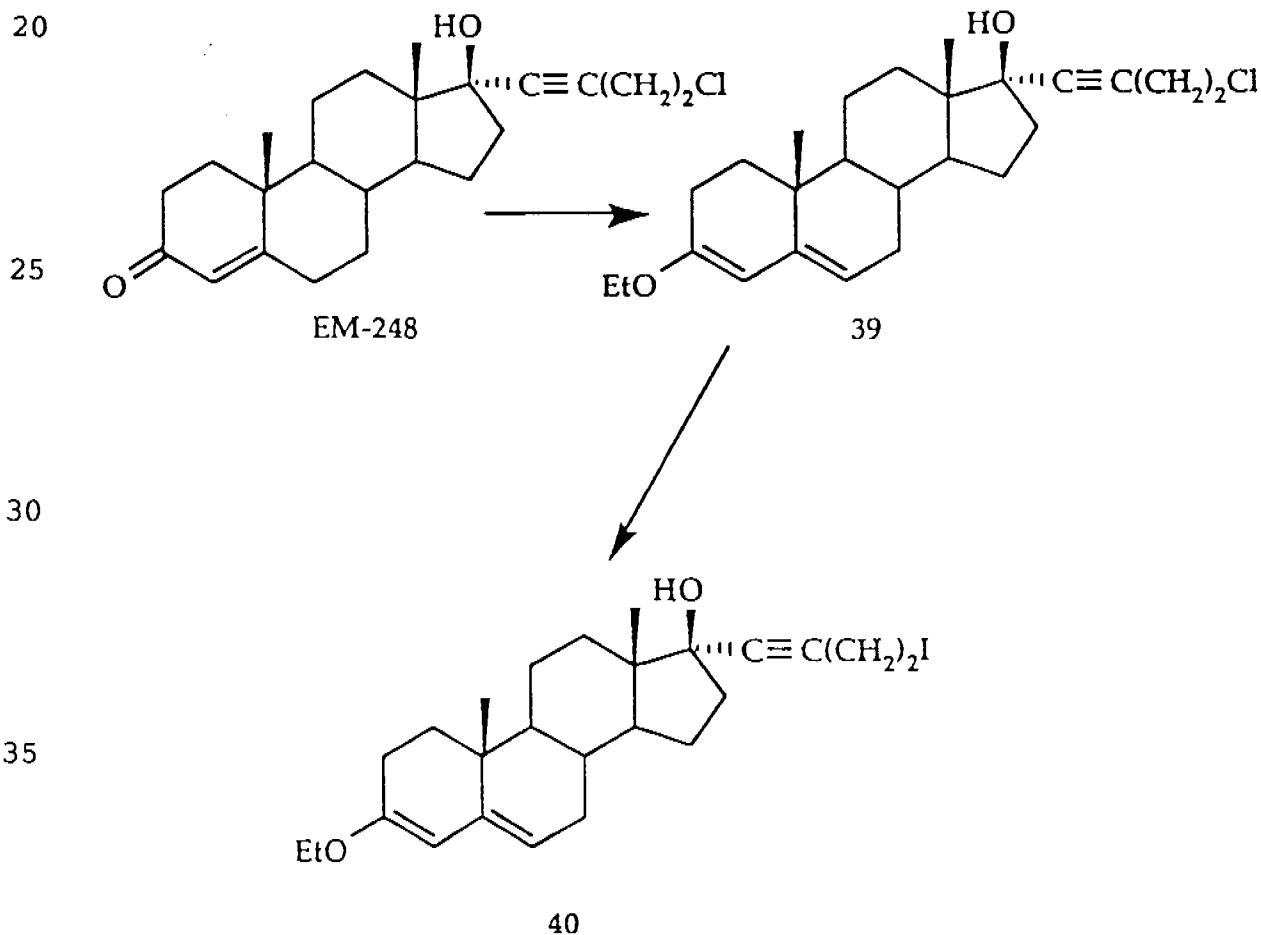
30 EM 248:a (1,9 g, 5 mmol) THF:ssa (20 ml) käsitellään (EtO)₃CH:lla (1,7 g, 16 mmol) ja p-tolueenisulfonihappomono-
hydraatilla (45 mg, 0,24 mmol). Seosta sekoitetaan 2,5 tun-
tia ja käsitellään Et₃N:lla (0,2 ml, 1,6 mmol) ja sitten
H₂O:lla (0,5 ml). Poistamalla liuotin saadaan jäännös, jota
35 sekoitetaan H₂O:n (20 ml) kanssa 10 minuutin ajan ja suoda-
tetaan. Kiinteä aine pestään vedellä ja kuivataan 80°C:ssa
suurtyhjössä, jolloin saadaan raakayhdiste 39. Puhdas tuote

saadaan kromatografoimalla 0,1 % trietyyliamiinilla esikäsiteltynä flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluointiaineena.

5 **17 α -(4'-Jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-3-etoksi-androsta-3,5-dieeni (40)**

Yhdistettä 39 (800 mg, 2 mmol) ja NaI:a (580 mg, 2 mmol) 2-butanonissa (12 ml) refluksoidaan 12 tunnin ajan. Poistamalla liuotin saadaan jäännös, joka liuotetaan veteen (50 ml) ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään 10 1 % vesipitoisella natriumbisulfiitilla (80 ml), minkä jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivataan. Poistamalla liuotin alipaineessa 40°C:ssa saadaan raakatuote, joka puhdistetaan kromatografisesti 0,1 % trietyyliamiinilla esikäsiteltynä flash-silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin ja 15 heksaanin seosta eluointiaineena.

Kaavio 12



Keksinnön mukaiset antiandrogeenit, joihin luetaan mukaan esilääkkeitä, formuloidaan edullisesti yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai väliaineen kanssa farmaseuttisiksi koostumuksiksi tekniikan tason antiandrogeeneilla käytetyillä tavanomaisilla antiandrogeenikonsentraatioilla. Hoitava lääkäri voi valita konsentraation ja/tai annostelun modifioimisen annoksen säätämiseksi kunkin potilaan erityiseen vasteeseen. Edullisesti hitava lääkäri tarkkailee, erityisesti käsittelyn alussa, yksittäisen potilaan vastetta ja antiandrogeenin seerumitasoja (verraten yllä kuvattuihin edullisiin seerumikonsetnraatioihin) ja tarkkailee potilaan yleisvastetta käsittelylle, säätäen annosteluja tarpeen vaatiessa kun määrättyhen potilaiden metabolia tai reaktio hoidolle ei ole tyypillinen. Voidaan myös käyttää kapseleita, joissa on tässä kuvattuja antiandrogeenejä. Kuten alla esitetään yksityiskohtaisemmin, väliaineisiin tai laimennusaineisiin voidaan lukea kiinteitä aineita ja nesteitä. Kun koostumus valmistetaan muuten kuin välittömään käyttöön, sisällytetään tyypillisesti tekniikan alalla tunnustettua säilöntäainetta (esimerkiksi bentsyylialkoholia). Keksinnön mukaisia uusia farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää androgeeniin liittyvien sairauksien hoidossa. Systeemisesti annettaessa (esimerkiksi eturauhas-
 5 syövän, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun ja muiden, ei etupäässä ihoon vaikuttavien sairauksien hoitoon), käytetään tavanomaisia laimennusaineita tai väliaineita, jotka tunne-
 10 taan tekniikan alalla farmaseuttisesti hyväksyttäviksi systeemiseen käyttöön, esimerkiksi suolaliuosta, vettä, vesipitoista etanolia, öljyä ja vastaavia. Väliaine on usein val-
 15 mistusaineiden seosta.

Systeemiseen käyttöön formuloitaessa antiandrogeenit voidaan valmistaa tavanomaisilla tavoilla antoon kuten oraalisesti tai injeksiolla. Antiandrogeeni voidaan antaa esimerkiksi
 20 oraalisesti. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida tavanomaisilla farmaseuttisilla täyteaineilla, (esimerkiksi suihkukuivatulla laktoosilla ja magnesiumstearaatilla) oraa-

liseen antoon tarkoitetuiksi tableteiksi tai kapseleiksi. Oraalisten antomuotojen tapauksessa voidaan tietysti lisätä makua parantavia aineita. Oraaliseen nauttimiseen tarkoitettuja kapseleita haluttaessa voidaan tekniikan alalla tunnet-

5 tuja farmaseuttisia kapseleita täyttää keksinnön mukaisella aktiivisilla valmistusaineilla, muiden laimennusaineiden ja tässä kuvattujen muiden lisäaineiden kanssa tai ilman.

Aktiivinen aine voidaan työstää tableteiksi tai raeytimiksi sekoittamalla kiinteiden, jauhemaisten väliaineiden kuten natriumsitraatin, kalsiumkarbonaatin tai dikalsiumfosfaatin, ja sideaineiden kuten polyvinyylipyrrolidonin, gelatiinin tai selluloosajohdannaisten kanssa, lisäten mahdollisesti myös voiteluaineita kuten magnesiumstearaatti, natriumlau-

10 ryyilisulfaatti, "Carbowax" tai polyetyleeniglykoli.

Muina muotoina voidaan käyttää tulppakapseleita (plug capsules), esimerkiksi kovakuorisista gelatiinikapseleista, samoin kuin suljettuja pehmeitä gelatiinikuorisista kapseleista, jotka sisältävät pehmitintä tai plastisointiainetta, esimerkiksi glyserolia. Tulppakapselit sisältävät aktiivisen aineen edullisesti granulaatin muodossa, esimerkiksi seoksena täyteaineiden kuten laktoosin, sakkaroosin, mannitolin, tärkkelysten, kuten perunatärkkelyksen tai amylopektiinin,

20 selluloosajohdannaisten tai hyvin dispergoitujen piihappojen kanssa. Pehmeäkuorisissa gelatiinikapseleissa aktiivinen aine on edullisesti liuotettuna tai suspendoituna sopivissa nesteissä kuten kasvisöljyissä tai nestemäisissä polyetyleeniglykoleissa.

30 Voidaan käyttää kuivaa vapautusjärjestelmää, jollainen kuvataan US-patenttijulkaisuissa 3,742,951, 3,797,494 tai 4,568,343.

35 Vaihtoehtoisesti aktiivinen valmistusaine voidaan sijoittaa transdermaaliseen laastariin, jolla on tekniikan tasolla

tunnetut rakenteet, esimerkiksi rakenteet, jollaiset kuvataan EP-patenttijulkaisussa 0279982.

5 Voidaan myös käyttää liuottimia tai laitteita, jotka kuvataan US-patenttijulkaisuissa 5,064,654, 5,071,644 tai 5,071,657, helpottamaan ihon läpi tapahtuvaa tunkeutumista kun halutaan systeemisiä vaikutuksia. Systeemisten sairauksien hoitoon käytettäessä applikointikohtaa iholla olisi vaihdettava steroidien liiallisen paikallisen konsetnraation
10 välttämiseksi.

Edullisissa suoritusmuodoissa keksinnön mukaisia inhibiittoreita käytetään hoitamaan androgeeniin liittyviä ihosairauksia kuten aknea, talivuotoa, liikakarvoitusta, androgeenistä
15 kaljuutta ja miehen ennen aikaista kaljuutta. Mihin hyvänsä näistä tarkoituksista käytettäessä antiandrodeeni annetaan edullisesti paikallisesti yhdessä tavanomaisen paikallisen väliaineen tai laimennusaineen kanssa. Paikallisesti käytettäessä on edullista, ettei laimennusaine tai väliaine edistä
20 aktiivisten valmistusaineiden ihon läpi tapahtuvaa tunkeutumista verivirtaan tai muihin kudoksiin, joissa ne voisivat aiheuttaa ei-toivottuja systeemisiä vaikutuksia.

Kun yhdistettä annetaan iholle tarkoitettussa tai paikallises-
25 sessä väliaineessa tai laimennusaineessa, väliaine tai laimennusaine voi olla mitä hyvänsä kosmeettisella ja lääketiete-
n alla tunnetuista, esimerkiksi mitä hyvänsä geeli-, salva-, pesuneste-, voide-, neste- tai nesteetöntä väliainetta, emulgoimisaineita, liuotinta, nestemäistä laimennusainetta
30 tai muuta samanlaista väliainetta, jolla ei ole haitallista vaikutusta iholle tai muulle elävälle eläinkudokselle. Väliaine tai laimennusaine on tavallisesti seosta useasta valmistusaineesta, joihin luetaan rajoittumatta nestemäiset
alkoholit, nestemäiset glykolit, nestemäiset polyalkyleeniglykolit, vesi, nestemäiset amidit, nestemäiset esterit,
35 nestemäisen lanoliinin ja lanoliinijohdannaiset ja vastaavat materiaalit. Alkoholeja ovat mm. mono- ja monihydroksiset

alkoholit, mukaan lukien etanolin, glyserolin, sorbitolin, isopropanolin, dietyleeniglykolin, propyleeniglykolin, etyleeniglykolin, heksyleeniglykolin, mannitolin ja metoksietanolin. Tyypillisiä väliaineita voivat olla myös mm. eetterit, esimerkiksi dietyyli- ja dipropyylieetteri, metoksi-
 5 polyoksietyleenit, karbovat, polyetyleeniglyserolit, polyoksietyleenit ja sorbitolit. Tavallisesti paikallinen väliaine sisältää sekä vettä että alkoholia hydrofiilisen ja lipofiilisen liukoisuuden maksimoimiseksi, esimerkiksi
 10 etanolin tai isopropanolin seosta veden kanssa.

Paikallinen väliaine voi sisältää myös erilaisia muita valmistusaineita, joita tavallisesti käytetään voiteissa ja pesunesteissä ja jotka ovat kosmeettisella - ja lääketieteen
 15 alalla hyvin tunnettuja. Läsä voi olla esimerkiksi hajusteita, hapetuksenestoaineita, parfyymejä, geeliyttämisaaineita, sakeutusaineita kuten karboksimeetyyliselluloosa, pintaaktiivisia aineita, stabilointiaineita, pehmittimiä, väriaineita ja muita vastaavia aineita.

20 Aktiivisen valmistusaineen konsentraatio salvassa, emulsiovoiteessa tai pesunesteessä on tyypillisesti noin 3 - 20 %, edullisesti välillä 5 ja 10 %, ja edullisimmin 5 % (pesunesteen, emulsiovoiteen, geelin tai salvan koko painon mukaan).
 25 Edullisten rajojen sisällä korkeammat konsentraatiot sallivat sopivan annostelun saavuttamisen samalla kun pesunestettä, salvaa, geeliä tai emulsiovoidetta applikoidaan pienempi määrä tai pienemmällä taajuudella.

30 Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat tyypillisen emulsiovoiteen, pesunesteen, geelin ja salvan valmistusta, vastaavasti. Näiden väliaineiden lisäksi ammattimies voi valita väliaineita erityisten dermatologisten tarpeiden sopeuttamiseksi.

Esimerkki 23

Paikallisesti käytettävä pesuneste

5

Valmistusaine	Paino-% koko koostumuksesta
Antiandrogeeni (esimerkiksi EM-250)	5,0
Etanoli	47,5
Propyleeniglykoli	47,5

10

Esimerkki 24

15

Paikallisesti käytettävä emulsiovoide

Valmistusaine	Paino-% koko koostumuksesta
Antiandrogeeni (esimerkiksi EM-250)	5
Etanoli	31
Emulgoimisvaha N.F	15,5
Keveä mineraaliöljy N.F	9,45
Puhdistettu vesi	34,55
Metyyliiparabeeni N.F.	0,2
Sitruunahappo	3,7
Propyyliiparabeeni USP	0,2
Germall 115 (saatavissa yhtiöstä Anisol Canada)	0,4

20

25

30

35

40

Esimerkki 25

Paikallisesti käytettävä geeli

5

10

15

Valmistusaine	Paino-% koko koostumuksesta
Antiandrogeeni (esimerkiksi EM-250)	5,0
Etanoli	50,0
Glyseroli	11,0
Carbopol 940 (polyakryylihappo)	1,0
Trietanoliamiini	0,2
Puhdistettu vesi	32
Metyyliiparabeeni USP	0,4
Propyyliiparabeeni USP	0,4

20

Kun antiandrogeenejä annetaan systeemisesti, ne annetaan edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, paikallinen anto on luonnollisesti edullista, kun haluttu vaikutuspaikka on iho.

25

30

35

Aktiivisen valmistusaineen konsentraatio vaihtelee tunnetulla tavalla farmaseuttisen koostumuksen antomenetelmän mukaan. Oraaliseen antoon sopiva koostumus voi edullisesti sisältää ainakin yhtä antiandrogeenin estäjää, jolloin kaikkien sellaisen antiandrogeenin kokonaiskonsentraatio mainitussa farmaseuttisessa koostumuksessa on noin 1 - 95 % koostumuksesta (painon mukaan), ja edullisesti noin 5 - noin 20 %, antiandrogeenin yhdistelmää käytettäessä kaikkien antiandrogeenin kokonaisannoksen summan pitäisi olla yllä mainitulla annostelualueella. Antiandrogeenin veritaso edullisia kriteerejä riittävästä annostelusta, joka ottaa huomioon absorption ja metabolian yksilöllisen vaihtelun. Farmaseuttisesti hyväksyttävä laimennusaine on edullisesti tärkkelystä tai laktoosia (tartratsiinin kanssa tai ilman).

Parenteraalista injektiota varten valmistettaessa antiandrogeeniä lisätään edullisesti konsentraatio välillä noin 1,0 ja 100 mg/ml (edullisesti noin 2,0 – 10 mg/ml).

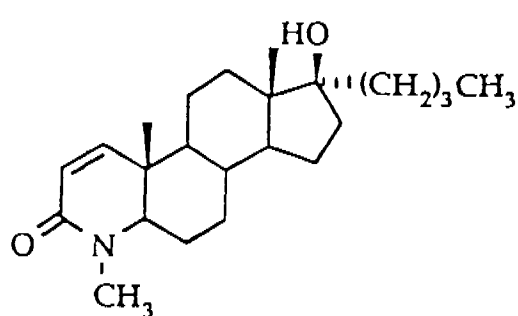
- 5 Systeemistä aktiivisuutta toivottaessa on välttämätöntä vain, että antiandrogeeniä annetaan tavalla ja annos, joka on riittävä sallimaan veriseerumikonsentraation toivottujen tasojen saavuttamisen. Seerumin antiandrogeenikonsentraatio oli tyypillisesti pidettävä välillä 10 ja 2000 µg/l, edulli-
- 10 sesti välillä 100 ja 1000 µg/l ja edullisimmin välillä 200 ja 500 µg/l. Riittävät seerumitasot voidaan määrittää myös potilaan vasteella hoidolle.

- 15 Tyypillisillä potilailla antiandrogeenin sopiva annostelu halutun seerumikonsentraation saavuttamiseksi on välillä 10 ja 2 000 mg/50 kg kehonpainoa/päivä aktiivista valmistusainetta kohden oraalisesti annettaessa.

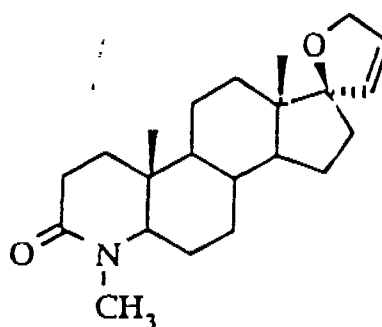
- 20 Injektiolla annettaessa noin suositellaan noin 1 – 2 000 mg/päivä/50 kg kehonpainoa, edullisesti 10 – 100 mg/päivä/50 kg kehonpainoa.

- 25 Paikallista käyttöä varten pesuneste, salva, geeli tai emulsiovoide olisi hierottava perusteellisesti ihoon niin, ettei ylimäärää ole selvästi nähtävissä, eikä ihoa edullisesti pestä tuolla alueella ainakaan 30 minuutin aikana. Applikoidun määrän olisi annettava ainakin 0,02 mg antiandrogeeniä/cm² (edullisesti 0,1 – 1 mg/cm²) applikointia kohden.
- 30 On toivottavaa applikoida paikallisesti käytettävä koostumus vaikutuksenalaiselle alueelle 1 – 6 kertaa päivässä, esimerkiksi kolmesti päivässä suunnilleen säännöllisin välein.
- 35 Keksinnön joissain suoritustavoissa keksinnön mukaista antiandrogeeniä käytetään yhdistelmänä toisen aktiivisen valmistusaineen kanssa näiden yhdistelmän osana. Uutta antiandrogeeniä voidaan käyttää esimerkiksi yhdessä erillisen 5α-reduktaasi-inhibiittorin kanssa, joka voidaan sisällyttää samaan farmaseuttiseen koostumukseen kuin antiandrogeeni,

tai joka voidaan antaa erikseen. Aktiivisella yhdisteellä voi olla sekä antiandrogeenistä että 5 α -reduktaasia inhiboivaa aktiivisuutta, ja sitä voidaan täydentää toisella yhdisteellä toisen tai molempien näistä aktiivisuuksista (esimerkiksi toisen antiandrogeenin tai toisen 5 α -reduktaasi-inhibiittorin) vahvistamiseksi. Yhdistelmäterapia voisi myös sisältää käsittelyn yhdellä tai usealla yhdisteellä, jotka es-
 5 tävät testosteronin tai sen prekursorien tuotannon. Keksinnön joissain edullisissa suoritustavoissa paikallisesti
 10 käytettävä farmaseuttinen koostumus sisältää edelleen steroidisen 5 α -reduktaasiaktiivisuuden inhibiittoria. Yksi tällainen inhibiittori ("Proscar") on kaupallisesti saatavissa yhtiöstä Merck Sharp and Dohme. Muita tällaisia inhibiittoreita ovat EM-735 ja EM-638. Nuo synteesit ovat seuraavan-
 15 laiset:



EM 735 (systeemistä
käyttöä varten)



EM 638 (paikallista
käyttöä varten)

17 β -Hydroksi-17 α -butyyli-4-atsa-5 α -androsta-1-en-3-onin
(EM 735) valmistus

17 β -Hydroksi-5-okso-A-nor-3,5-sekoandrosta-3-oinihappo (a)

Sekoitettuun seokseen, jossa oli testosteroniasetaattia (saatavana: Steraloids Inc., Wilton, NH, USA) (200 g, 0,605 mol) tert-butyylialkoholissa (2 l) lisättiin liuos, jossa oli natriumkarbonaattia (96,3 g, 0,908 mol) 460 ml:ssa vettä. Seos saatettiin refluksointiin, ja liuos, jossa oli natriumperjodaattia (893,8 g, 4,17 mol) ja kaliumpermanga-

naattia (70,8 g, 0,45 mol) lämpimässä vedessä (75°C) lisät-
 tiin asteittain (1 h) samalla kun refluksointilämpötilaa pi-
 dettiin yllä. Reaktio jäähdytettiin 30°C:een, ja 15 minuutin
 kuluttua kiinteä ainekset poistettiin suodattamalla. Kiinteä
 5 aine pestiin 800 ml:lla vettä, ja yhdistetyt suodokset väke-
 vöitiin alipaineessa, jotta saatiin suurin osa tert-butyy-
 lialkoholista poistettua (lopullinen tilavuus 1,0 l). Vesi-
 pitoinen jäännös jäähdytettiin ja tehtiin happameksi pH:n
 arvoon 3,0 väkevöidyllä vetykloridiliuoksella. Vesiliuos
 10 uutettiin metyleenikloridilla (4x800 ml), ja yhdistetty
 orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin
 kiinteäksi aineeksi. Näin saatu kiinteä aine saatettiin ase-
 taattihydrolyysiin refluksoimalla NaOH:lla (34,3 g,
 0,857 mol) metanolissa (2,0 l) 12 tunnin ajan. Reaktioseos
 15 väkevöitiin 400 ml:aan, laimennettiin vedellä (600 ml) ja
 tehtiin happameksi pH:n arvoon 3. Kiinteä aine suodatettiin,
 pestiin vedellä ja kuivattiin. Suodos uutettiin metyleeni-
 kloridilla (3x1,0 l), ja yhdistetyt orgaaniset faasit väke-
 vöitiin siirapiksi. Molemmat saostumat ja siirappi huuhdel-
 tiin kiehuvalla EtOAc:lla ja jäähdytettiin 0°C:ssa yön yli,
 jolloin saatiin 125 g (67 %:n saanto) värittömiä kiteitä;
 20 sp.: 205–207°C.

17β-Hydroksi-4-metyyli-4-atsa-androst-5-en-3-oni (b)

25 Schlenk-putkeen kuplitettiin MeNH₂:a huoneenlämpötilassa
 kunnes seos, jossa oli seko-happoa a (8,0 g, 25,98 mmol)
 etyleeniglykolissa (80 ml) saatiin kyllästettyä huoneenläm-
 pötilassa. Kirkkaan keltaista liuosta kuumennettiin asteitt-
 30 ain (3°C/min) 180°C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa
 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin 10°C:een ja vettä
 (80 ml) lisättiin sekoittaen. Kiinteä aine suodatettiin,
 pestiin vedellä (20 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,1 g
 yhdistettä b (81 %); sp.: 181–183°C.

17 β -Hydroksi-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-oni (c)

5 Liuos, jossa oli yhdistettä b (6 g, 20,7 mmol) etikkahapossa (99,9 %, 130 ml) hydrattiin platinaoksidin (600 mg) läsnäollessa 45 psi:ssa, lähtien huoneenlämpötilasta ja kuumennettiin 60°C:een 12 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Katalyytti pestiin etikkahapolla (30 ml), ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin kiinteäksi aineeksi (5,5 g, 91 %); sp.: 178–180°C

10

4-Metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3,17-dioni (d)

15 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä c (7,3 g, 25 mmol) metyleenikloridissa (260 ml) lisättiin pyridinium-kloorikromaattia (8,1 g, 37 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Sisällöt saatettiin Florisiilin (30–60 mesh) läpi saostumien poistamiseksi, ja suodokset pestiin vedellä (2x200 ml) ja kuivattiin. Saatu jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti, jolloin
20 saatiin dionia d (4,4 g, 61 %); sp.: 1216–128°C.

17 β -Hydroksi-17 α -(1'-butynyli)-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-oni (EM 728)

25 Liuokseen, jossa oli di-isopropyyliamiinia (8,35 g, 82,51 mmol) kuivassa n-heksaanissa (150 ml) -20°C:ssa lisättiin n-butyylilitiumia (33 ml, 82,5 mmol; 2,5M heksaaneissa), minkä jälkeen lisättiin 100 ml kuivaa dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin tunnin ajan -20°C:ssa argonkehän alla.
30 1-Butyyiniä kuplitettiin (nopeudella noin 1,0 g/min) dietyylieetteriin (10 ml) -50°C:ssa. Jäähdytettyä liuosta, jossa oli 1-butyyniä dietyylieetterissä (5,5 ekv.) lisättiin LDA-liuokseen -50°C:ssa. 10 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 1-butyynyylilitiumia liuokseen, jossa oli 4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3,17-dionia d (5,0 g, 16,50 mmol) dietyylieetterissä (250 ml) -50°C:ssa. Tunnin kluttua reaktio
35 lämmitettiin 0°C:een ja sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpö-

tilassa. Reaktio sammutettiin kyllästetyllä vasipitoisella ammoniumkloridilla (5 ml) ja laimennettiin vedellä (100 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla (3x80 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi kuivat-
 5 tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin raakaseos, joka puhdistettiin flash-pylväskromatografisesti ($C_6H_{14}:CH_3COCH_3:EtOAc$, 75:10:15 – 55:30:15), jolloin saatiin 4,20 g EM 728:a 71 %:n saannolla: sp.: 155–157°C;

10 IR ν cm^{-1} (KBr) 3335, 2947, 2870, 1624, 1609, 1444, 1399, 1316, 1240, 1052, 1024;

1H -NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 18- CH_3), 0,90 (s, 3H, 19- CH_3), 0,78–1,01 (m, 1H), 1,15 (t, $J=7,6$, 7,6 Hz, 3H, 4'- CH_3), 1,25–1,49 (m, 9H), 1,50–1,69 (m, 4H), 1,78–1,92
 15 (m, 2H), 1,96 (dd, $J=2,0$, 2,1 Hz, 1H), 2,00 (ddd, $J=3,0$, 7,4, 12,0 Hz, 2H), 2,21 (ddd, $J=3,0$, 5,1, 10,3 Hz, 1H), 2,24 (q, $J=7,6$ Hz, 2H, 3'- CH_2), 2,44 (dd, $J=4,7$, 9,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H, 4-N CH_3), 3,14 (s, 1H, OH), 3,03 (dd, $J=3,6$, 12,6 Hz, 1H, 5 α -H);

20 ^{13}C -NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 170,8, 87,8 (2'-C), 82,9 (17-C), 79,8 (1'-C), 65,8, 51,7, 49,9, 47,0, 39,1, 36,5, 35,0, 33,0, 32,7, 31,6, 29,8 29,1, 25,3, 23,0, 22,6, 20,9, 14,1, 12,9, 12,5

EI-MS m/s (suhteellinen intensiteetti) 357 (M^+ , 94) 342,
 25 (100), 328 (48), 262 (94), 248 (27), 206 (22), 138 (25), 124 (63), 112 (61), 96 (33), 79 (24), 70 (85)

HRMS lask. $C_{23}H_{35}O_2N$:lle 357,2668; saatu 357,2662

17 β -Hydroksi-17 α -butyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-oni (EM 700)

30

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli EM 728 (1,0 g, 2,80 mmol) etyyliasetaatissa (60 ml) lisättiin 0,10 g palladium/aktiivihieiltä (palladiumin pitoisuus 10 %). Kolvi tyjennettiin 2 mmHg:ssa ja suihkutettiin vedyllä kolme kertaa. Seosta
 35 sekoitettiin palloon täytetyn H_2 -paineen alla 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin Celite[®] 521 läpi ja pestiin etyyliasetaatilla. Poistamalla liuotin saa-

tiin raakatuote, joka saatettiin lyhyen flash-silikageeli-pylvään läpi eluointiaineen ($C_6H_{14}:CH_3COCH_3$, 7:3) kanssa, jolloin saatiin 0,96 g yhdistettä EM 700 95 %:n saannolla: sp.: 147–149°C;

5 IR ν cm^{-1} (KBr) 3417, 2948, 2866, 1628, 1457, 1429, 1395, 1305, 1237, 1112, 1026;

1H -NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18- CH_3), 0,90 (s, 3H, 19- CH_3), 0,93 (t, $J=7,1$, 7,0 Hz, 3H, 4'- CH_3), 0,79 (ddd, $J=2,9$, 4,3, 8,4 Hz, 1H), 1,14–1,26 (m, 1H), 1,27–1,61 (m, 18H), 1,78–1,87 (m, 2H), 1,98–2,04 (m, 2H), 2,44 (dd, $J=4,7$, 9,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H, 4-N CH_3), 2,96 (dd, $J=3,5$, 12,6 Hz, 1H, 5 α -H);

10 ^{13}C -NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 170,8, 83,2, 65,8, 52,0, 50,1, 46,6, 36,5 (2C), 35,3, 34,4, 33,0, 31,5, 30,0, 29,1 (2C), 25,8, 25,4, 23,6 (2C), 20,8, 14,5, 14,2, 12,4;

15 EI-MS m/s (suhteellinen intensiteetti) 361 (M^+ , 86), 346 (18), 332 (47), 304 (66), 286 (49), 262 (85), 248 (56), 234 (57), 140 (40), 124 (65), 113 (84), 95 (31), 70 (100)

HRMS lask. $C_{23}H_{39}O_2N$:lle 361,2980; saatu 361,2979

20

17 β -Hydroksi-17 α -butyyli-4-atsa-5 α -androst-1-en-3-oni
(EM 735)

25 50 ml:n kolmekaulaiseen pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu argonin syöttöaukolla, palautusjäähdyttimellä, lisäyssuppilolla, mekaanisella sekoittimella ja immersio-lämpömittarilla, laitettiin 25 ml dioksaania, minkä jälkeen 0,96 g (2,66 mmol) EM 700:aa annoksittain sekoittaen. Tähän suspensioon lisättiin annoksittain 0,73 g (3,19 mmol) 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia (DDQ). Kolvi tyhjen-

30 nettiin (22" Hg) ja suihkutettiin argonilla kolme kertaa. Tähän sekoitettuun suspensioon lisättiin bis(trimetyyli-silyyli)trifluoriasetamidia (BSTFA, 1,98 g, 7,72 mmol) lisäyssuppilolla nopeudella 5 ml/min. Lämpötila kohosi

35 hitaasti 22°C:sta 25°C:een 30 minuutin jakson ajan, jonka aikana suurin osa kiinteästä aineesta liukeni, jolloin saatiin kirkas liuos. Liuosta sekoitettiin 18 tuntia 22°C:ssa

(minkä jälkeen kahden diastereomeerisen adduktin muodostuminen havaittiin TLC:lla). Sitten liuosta kuumennettiin öljyhauteessa niin, että hyvin pientä refluksointia pidettiin yllä (haudelämpötila 120°C, sisäinen lämpötila 108°C).

- 5 16 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin 22°C:een ja kaadettiin seokseen, jossa oli 50 ml metyleenikloridia ja 9,2 ml 1 % natriumbisulfiitin vesiliuosta. Heterogeenistä seosta sekoitettiin 15 minuuttia ja suodatettiin hydrokinonisakan poistamiseksi. Tumman punainen orgaaninen kerros
- 10 erotettiin ja pestiin 20 ml:lla 6N vetykloridiliuosta, minkä jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Raakaseos liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (25 ml), vettä (12,5 ml) ja etikkahappoa (jäistä, 25 ml) ja sekoitettiin 55°C:ssa 3 tuntia. Liuottimet
- 15 poistettiin, jolloin saatiin jäännös, joka laimennettiin 40 ml:lla vettä ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin ja väkevöitiin. Saatu jäännös edelleen puhdistettiin silikageelillä kromatografisesti ($C_{16}H_{14}:CH_3COCH_3$, 95:5 - 70:30), jolloin saatiin
- 20 0,412 g (saanto 43 %) haluttua tuotetta EM 735:

sp.: 194-195°C;

IR ν cm^{-1} (KBr) 3397, 2946, 2866, 1658, 1602, 1434, 1400, 1099, 1013, 820;

- 25 1H NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 0,89 (s, 3H, 18- CH_3), 0,93 (s, 3H, 19- CH_3), 0,94 (t, $J=7,6$, 7,9 Hz, 3H, 4'- CH_3), 0,90-1,01 (m, 1H), 1,25 (dd, $J=2,8$, 2,4 Hz, 1H), 1,39 (dd, $J=6,7$, 11,7 Hz, 1H), 1,35-1,53 (m, 9H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,78 (dd, $J=3,3$, 11,7 Hz, 1H), 1,85 (dd, $J=3,4$, 13,2 Hz, 1H), 1,97 (t, $J=3,0$, 3,3 Hz, 1H), 1,97 (dd, $J=4,2$, 8,5 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H, 4-N CH_3), 3,32 (dd, $J=3,7$, 13,1 Hz, 1H, 5 α -H), 5,84 (d, $J=9,6$ Hz, 1H, 2-H), 6,69 (d, $J=9,9$ Hz, 1H, 1-H);
- 30 ^{13}C -NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS): 165,6, 148,7, 123,2, 83,2, 63,9, 50,0, 47,9, 46,7, 39,6, 36,5, 35,6, 34,4, 31,5, 29,8, 27,6, 24,4, 23,6 (2C), 21,0, 14,6, 14,2, 12,2;
- 35

EI-MS m/s (suhteellinen intensiteetti) 359 (M^+ , 86), 344 (12), 302 (32), 284 (15), 260 (81), 246 (27), 232 (26), 137 (44), 124 (100), 113 (46), 70 (53)

HRMS lask. $C_{23}H_{37}O_2N$:lle 359,2824; saatu 359,2805

5

17(2',3' α)-2',5'-Dihydrofuraani-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-onin (EM 638) valmistus

10

17 β -Hydroksi-17 α -(3'-hydroksi-1'-propenyyli)-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-oni

Alkyyyniin (100 mg, 0,288 mmol) 10 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä lisättiin 30 mg Pd/CaCO₃:a. Liuos puhdistettiin kolme kertaa vedyllä vuorotellen tyhjössä ja sitten hydrattiin 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Kun jäljellä ei ollut enää yhtään lähtöainesta, reaktioseos suodatettiin seliitillä, jolloin saatiin raakatuote, joka flash-kromatografoitiin käyttäen CH₂Cl₂:CH₃OH:a (9:1) eluointiaineena, jolloin saatiin 73 mg tuotetta (73 %).

20

17(2',3' α -2',5'-Dihydrofuraani-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-oni (EM 638)

25

Liuokseen, jossa oli 17 β -hydroksi-17 α -(3'-hydroksi-1'-propenyyli)-4-metyyli-4-atsa-5 α -androstan-3-onia (730 mg, 2,0 mmol) 30 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä lisättiin p-TsCl:a (800 g, 4,0 mmol) ja sekoitettiin 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Pyridiini haihdutettiin, ja reaktioseos uutettiin CH₂Cl₂:lla. Raakaseos puhdistettiin flash-kromatografisesti käyttäen CH₂Cl₂:CH₃OH:a (9:1) eluointiaineena, jolloin saatiin 420 mg EM 638:aa 88 %:n saannolla.

30

IR ν cm⁻¹ (KBr) 3045 (kaksoissidos), 1646 (amidi);

35

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 (s, 3H, 19-CH₃), 2,41 (dd, J=4,5, 9,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H, 4-NCH₃), 3,0 (dd, J=3,5, 12,5 Hz, 1H, 5 α -H), 4,52 (m, 2H, O-CH₂), 5,78 (m, 2H, CH=CH);

^{13}C -NMR δ (CDCl_3) δ 170,8, 132,1, 124,4, 100,6, 74,4, 65,8, 52,0, 50,8, 45,8, 36,4, 35,5, 34,8, 32,9, 32,9 (2C), 29,8, 29,1, 29,0, 25,3, 23,1, 20,6, 14,2, 12,3

HRMS lask. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$:lle 343,2502, saatu 343,2524

5

5 α -reduktaasi-inhibiittori formuloidaan tavanomaisiin konsentraatioihin ja annetaan tavanomaisina annosteluina, esimerkiksi samoilla konsentraatioissa ja annosteluissa, jotka yllä esitetään antiandrogeenille.

10

Yhdistelmäterapialla, jossa on osallisena 5 α -reduktaasi-inhibiittori ja antiandrogeeni, on edullinen vaikutus estää androgeenireseptorien aktivaatiota kahdella erilaisella mekanismilla merkittävästi alentamatta testosteronitasoja,

15

joiden alennus voi aiheuttaa joillain potilailla ei-toivottavia sivuvaikutuksia. Sopivissa tapauksissa, ts. joissa eturauhassyövällä tai muulla androgeenin liittyvällä sairaudella ei ole hyväksyttävää vastetta hoitoon, voidaan käyttää myös samanaikaista terapiaa, joka on suunniteltu testosteronitasojen alentamiseksi (esimerkiksi kirurginen tai kemiallinen kastratio, esimerkiksi, antamalla tekniikan tasolla tunnettuja LHRH-agonisteja tai -antagonisteja).

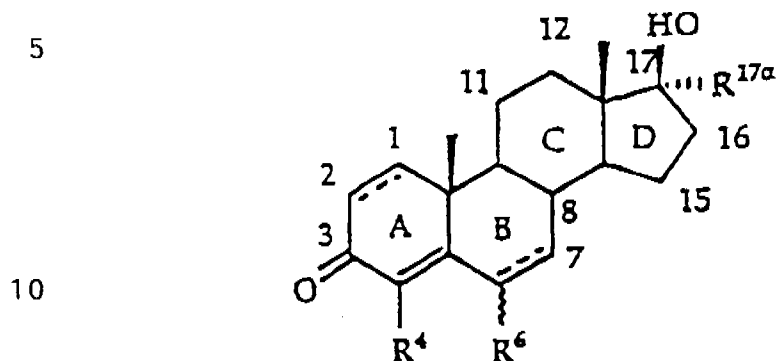
20

Vaikka tämä keksintö on kuvattu keksinnön erityisiin suoritustuotoihin liittyen, ammattimiehelle ilmenevät useat muut muunnokset ja modifikaatiot muut käytöt. Tämä patenttivaatimuksilla määritelty keksintö ei siten rajoitu tässä olevaan erityiseen kuvaukseen.

25

Patenttivaatimukset

1. Antiandrogeeniyhdiste, jolla on molekyylikaava



jossa pisteviivat ovat mahdollisia π -sidoksia;

jossa R^4 on $-H$ tai $-CH_3$;

15 jossa R^6 on $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ tai halogeeni;

ja jossa R^{17a} on valittu joukosta, johon kuuluvat

20 A) tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi hiiliatomi, jonka erottaa molekyylikaavan I D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia,

25 B) halogenoitu tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin 3 välissä olevaa atomia, ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia ja

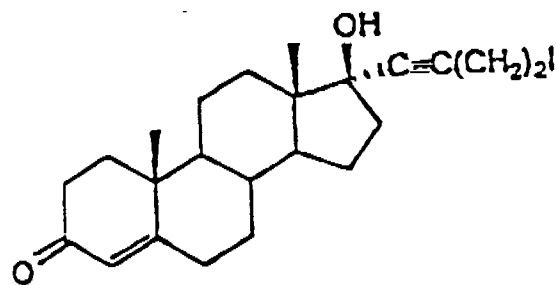
30 C) halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin 4 välissä olevaa atomia;

35 edellyttäen, ettei R^{17a} ole

kun R^4 tai R^6 ovat molemmat vetyjä.

2. Antiandrogeeniyhdiste, tunnettu siitä, että sillä on seuraava molekyylikaava:

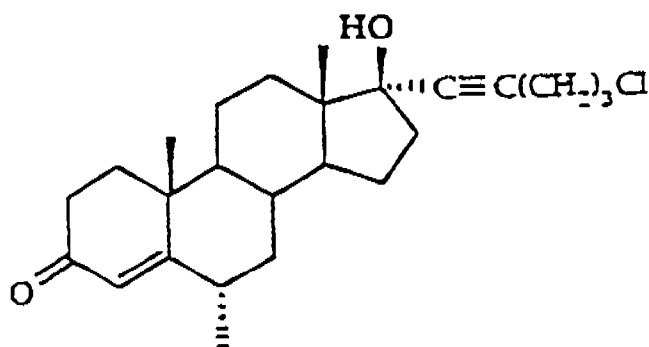
17 α -(4'-jodibutyynyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni



EM-250

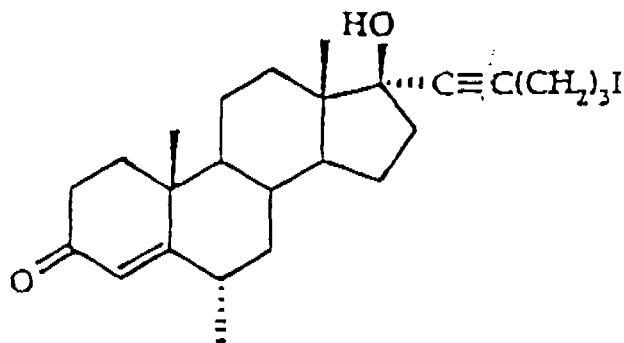
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antiandrogeeniyhdiste, tunnettu siitä, että se on valittu joukosta, johon kuuluvat:

17 α -(5'-klooripentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-oni



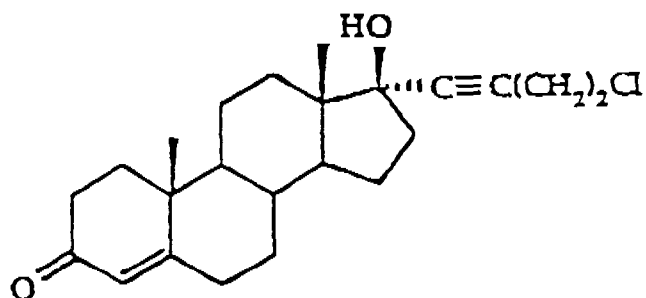
EM-339

17 α -(5'-jodipentynyli)-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4-androsten-3-oni



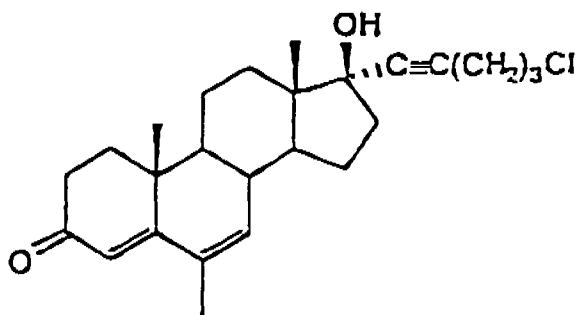
EM-371

17 α -(4'-klooributyynyli)-17 β -hydroksi-4-androsten-3-oni



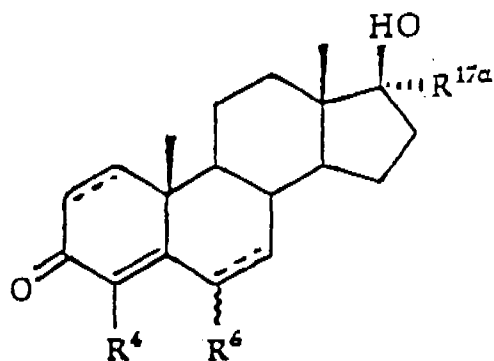
EM-248

17 α -(5'-klooripentyynyli)-17 β -hydroksi-6-metyyli-androsta-4,6-dien-3-oni



EM-683

4. Esilääke, joka muuttuu in vivo yhdisteeksi



jossa pisteviivat ovat mahdollisia π -sidoksia;

jossa R^4 on -H tai -CH₃;

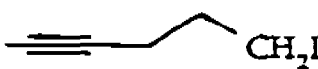
jossa R^6 on -H, -CH₃, -CH₂CH₃ tai halogeeni; ja

jossa $R^{17\alpha}$ on valittu joukosta, johon kuuluvat

A) tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi hiiliatomi, jonka erottaa molekyylikaavan I D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia,

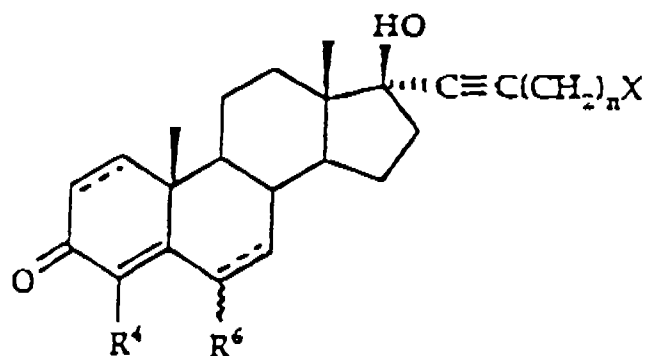
B) halogenoitu tyydyttymätön hiilivetyryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin 3 välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin neljä välissä olevaa atomia ja

C) halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on ainakin yksi halogeeniatomi, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta ainakin kolme välissä olevaa atomia ja jossa ei ole hiiliatomia, jonka erottaa mainitusta D-renkaasta useampi kuin 4 välissä olevaa atomia;

edellyttäen, ettei R^{17a} ole 

kun R^4 tai R^6 ovat molemmat vetyjä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antiandrogeeniyhdiste, jolla on molekyylikaava:



jossa n on 2 tai 3, ja X on kloori, bromi tai jodi.

6. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää laimennusainetta

tai väliainetta ja terapeuttisesti tehokkaan määrän jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 5 mukaista antiandrogeeniyhdistettä.

5 7. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää laimennusainetta tai väliainetta ja terapeuttisesti tehokkaan määrän ainakin yhtä patenttivaatimuksen 4 mukaista esilääkettä.

10 8. Menetelmä hoitaa tai ennaltaehkäistä aknea, liikakarvaisuutta, talinvuotoa, kaljuutta ja miehen ennenäikaista kaljuutta, t u n n e t t u siitä, että tällaisen hoidon tai ennaltaehkäisyn tarpeessa olevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä jonkin patenttivaatimuksen
15 1 - 5 mukaista antiandrogeeniyhdistettä tai esilääkettä tai jonkin patenttivaatimuksen 6 - 7 mukaista farmaseuttista koostumusta.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus,
20 t u n n e t t u siitä, että mainittu laimennusaine tai väliaine on sopiva paikalliseen käyttöön, ja mainittu antiandrogeeniyhdiste on EM 250.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB *-A- 1081494 (vaat.; esim. 4)*

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO -A- 9100732 (s. 14-45; vaati; esim. 2)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

17.7.2000

TUX

Allekirjoitus