

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943660 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943660**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 41/00
C07J 75/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.08.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.08.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **05.02.1993 PCT/US1993/001068**
Internationell ansökan - International
application

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

07.02.1992 US 832280

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SmithKline Beecham Corporation, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Baine, Neil Howard, Merion, PA 19066, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Owings, Franklin Fell, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä 3-karbonyyliandrostadieni-17-karboksamidien valmistamiseksi
Framställningsförfarande för 3-karbonylandrostadien-17-karboxamider

Menetelmä 3-karbonyyliandrostadieeni-17-karboksamidien valmistamiseksi - Framställningsförfarande för 3-karbonylandrostadien-17-karboxamider

5

Esillä oleva keksintö koskee parannettua menetelmää, jolla substituoidut steroidityypiset 3-halogeeni-3,5-dieeni johdannaiset muutetaan substituoiduiksi steroidityypisiksi 3,5-dieeni-3-karboksyylihappojohdannaisiksi. Tällaisia yhdisteitä kuvataan US-patentissa nro 5 017 568, joka on julkaistu toukokuun 21. päivänä vuonna 1991 Holt et al.:n nimissä, ja nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia, kun steroidi-5- α -reduktaasi inhiboidaan.

10

15

Aiemmin on kuvattu substituoitujen steroidityypisten 3,5-dieeni-3-karboksyylihappojohdannaisien valmistusmenetelmiä substituoiduista steroidityypisistä 3-halogeeni-3,5-dieeniväli vaiheista. US-patentissa nro 5 017 568 raportoidaan steroidityypisten 3-bromi-3,5-dieeniväli vaiheiden karboksylointi, jolla saadaan steroidityypisiä 3,5-dieeni-3-karboksyylihappojohdannaisia (15 prosentin saanto, kun käytetään N-butyyllilitiumia). US-patenttihakemuksessa nro 07/817 179 on osoitettu, että syntyvän steroidityypisen 3,5-dieeni-3-karboksyylihappojohdannaisen saanto lisääntyy, kun edellä esitetyssä reaktiossa käytetään emäksistä väliainetta, kun se on sopivaa, protonin selektiiviseen poistoon bromatun väli vaiheen happamista vetyatomeista, ennen kuin lisätään reagenssia, joka poistaa halogeenin (saanto on 63 %, kun valmistetaan N-t-butyyliandrost-3,5-dieeni-17 β -karboksamidi-3-karboksyylihappoa N-t-butyyliandrost-3,5-dieeni-3-bromi-17 β -karboksamidista). Mainitussa patenttihakemuksessa julkaistuja, edullisia emäksiä ovat etyylimagnesiumbromidi ja etyylimagnesiumkloridi.

20

25

30

35

Alhaisen kokonaissaannon lisäksi näiden julkistettujen menetelmien periaatteellinen puute on, että N-butyyllilitium ja

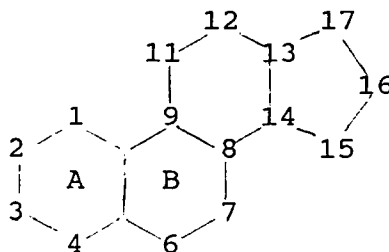
etyylimagnesiumbromidi sekä etyylimagnesiumkloridi ovat kal-
 liita reagensseja, jotka merkittävästi lisäävät teollisuus-
 prosessin kustannuksia. Tämän lisäksi N-butyylilitium on
 5 syttyvää ainetta, ja karboksylaatioreaktio suoritetaan alhai-
 sissa pitoisuuksissa. Täten tekniikan tason mukaan tarvitaan
 turvallinen, taloudellinen ja luotettava menetelmä substitu-
 oitujen steroidityyppisten 3-halogeeni-3,5-dieeni johdannais-
 ten muuttamiseksi steroidityypisiksi 3,5-dieeni-3-karbok-
 10 syylihappojohdannaisiksi.

Tämä keksintö koskee parannettua prosessia, jolla steroidi-
 tyyppiset 3-halogeeni-3,5-dieeni johdannaiset muutetaan 3,5-
 dieeni-3-karboksyylihappojohdannaisiksi.

Tämä keksintö koskee spesifisesti N-t-butyyli-androst-3,5-
 dieeni-17 β -karboksamidi-3-karboksyylihapon valmistusta.

Keksinnön lisänäkökohtana annetaan käyttöön uusia välivaihei-
 20 ta, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevassa, keksityssä
 prosessissa.

Steroiditytimen numerointi ja renkainten kirjainmerkintä, jota
 käytetään edellä ja kauttaaltaan koko patentin selitysosassa
 25 ja vaatimuksissa, on seuraava:



Sellaisten yhdisteiden, joilla on kaava (I), farmaseuttisesti
 hyväksyttäviä suoloja, hydraatteja ja solvaatteja muodoste-
 taan sellaisin menetelmin, jotka ammattimies tuntee.

Termi "halogeeni" tässä yhteydessä käytettynä tarkoittaa mieluummin bromia tai jodia.

15



25

...

30.

35

•

403

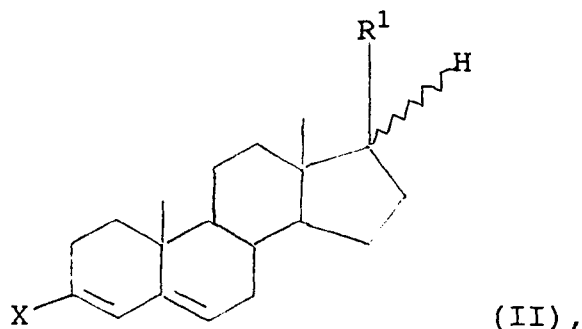
•

•

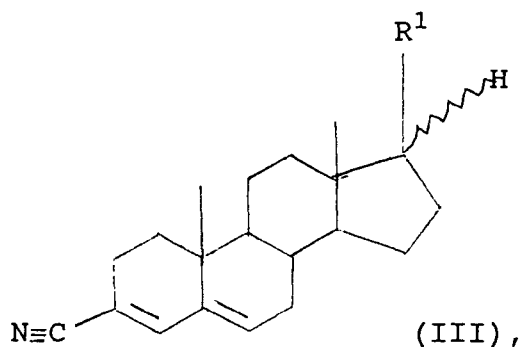
• • •

• • •

...



jossa R^1 :llä on yllä määriteltä merkitys ja X on halogeeni, syanoidaan syanoointireagenssin ja sopivan liuottimen, mieluummin dimetyyliformamidin, läsnäollessa, jotta muodostuu yhdiste, jolla seuraava kaava (III):



jossa R^1 :llä on edellä määriteltä merkitys, ja sen jälkeen yhdiste, jolla on kaava (III), saippuoidaan, jotta muodostuu yhdiste, jolla on kaava (I), ja sen jälkeen valinnaisesti muodostetaan yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, hydraatti tai solvaatti.

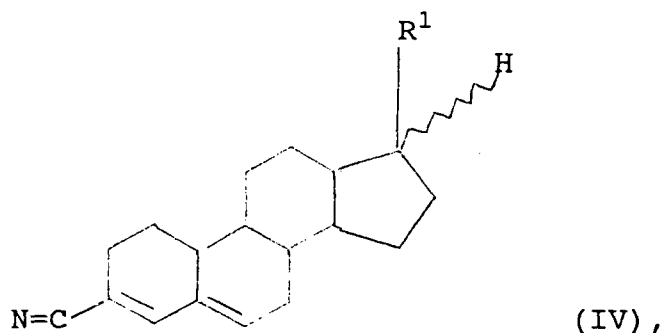
Kun kysymys on edellä esitetystä prosessista, R^1 on mieluummin:

- (i) CONR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 kumpikin itsenäisesti valitaan vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin ja fenyylin joukosta; tai
- (ii) $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$ tai $-\text{COOC}_{1-6}$ -alkyyli.

Kun kysymys on edellä esitetystä prosessista, R^1 on mieluiten β -CONR²R³, jossa R² ja R³ kumpikin itsenäisesti valitaan vedyn, C₁₋₈-alkyylin, C₃₋₆-sykloalkyylin ja fenyylin joukosta.

Sellaiset yhdisteet, joilla on kaava I, sisältävät R^1 :n tai osia, jotka voidaan helposti kemiallisesti muuttaa R^1 :ksi, siten että käytetään tunnettuja, kemiallisia reaktioita, kuten esimerkiksi niitä, joita kuvataan kirjassa Derek Barton ja U. D. Ollis, Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds, julkaisija Pergamon Press (1979), edellyttäen, että R^1 ei sisällä yhtään sellaista osaa, joka tekee tällä hetkellä keksityn prosessin toimintakyvyttömäksi. Ne reaktiot, joilla mainitut osat muutetaan R^1 :ksi, suoritetaan tässä julkistetun synteetitien tuotteille tai sellaisille, joille tässä esitetään patenttivaatimukset, tai siinä tapauksessa, että on sopivaa tai edullista, tämän synteetitien tietyille välivaiheille. Esimerkiksi karboksyylihapposubstituentit voidaan muuttaa karboksamideiksi, siten että mainitut substituentit muutetaan happohalogenideiksi, minkä jälkeen niiden annetaan reagoida amiinin kanssa. Esterit voidaan muuttaa hapoiksi ja niitä voidaan käsitellä edellä kuvatulla tavalla. Nitriilit voidaan muuttaa karboksiamideiksi, siten että niiden annetaan reagoida alkyloivan aineen, kuten esimerkiksi butyyliasetaatin tai t-butanolin, kanssa happamen katalyytin läsnäollessa.

Kun tällä hetkellä keksittyä prosessia käytetään valmistetta-
essa yhdisteitä, joilla on kaava (I), syntetisoidaan uusia
välivaiheita, joilla on seuraava kaava (IV):



jossa R^1 on

- (i) CONR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 kumpikin itsenäisesti valitaan vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin ja fenyylin piiristä; tai R^2 ja R^3 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, merkitsevät viisi- tai kuusijäsenistä, tyydyttynyttä rengasta, joka sisältää yhden muun heteroatomin, joka on valittu hapen ja typen piiristä; tai
- (ii) osia, jotka ovat kemiallisesti muutettavissa (i):n osiksi, kuten esimerkiksi $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$ tai $-\text{COOC}_{1-6}$ -alkyyli;

Kun R^1 :htä käytetään edellä esitetyssä yhdisteessä, jolla on kaava (IV), se on mieluummin

- (i) CONR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 kumpikin itsenäisesti on valittu vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin tai fenyylin piiristä, tai
- (ii) $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$ tai $-\text{COOC}_{1-6}$ -alkyyli.

Kun R^1 :htä käytetään edellä esitetyssä yhdisteessä, jolla on kaava (IV), se on mieluiten $\beta\text{-CONR}^2\text{R}^3$, jossa R^2 ja R^3 kumpikin itsenäisesti on valittu vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin ja fenyylin joukosta.

Tällä hetkellä keksitty prosessi julkistaa useita etuja mainittuihin viitteisiin nähden. Tarkemmin sanottuna, reagenssit ja olosuhteet, joita käytetään steroidityyppisten 3-halogeeni-3,5-dieenien muuttamiseen steroidityyppisiksi 3,5-dieeni-3-karboksyylihapoiksi, ovat turvallisia, edullisia, ne voivat reagoida suurina pitoisuuksina ja voivat antaa halutun yhdis-

teen suuria saantoja, mitkä seikat tekevät mainitut prosessit sopiviksi sellaiseen käyttöön, joka tapahtuu teollisessa mittakaavassa.

5

Tässä yhteydessä ja patenttivaatimuksissa käytettynä, ellei muuten erikseen mainita, C_{1-n} -alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuista hiillivetyä, jossa on C_{1-n} hiiltä.

10

Termillä "syanointireagenssi", kun sitä käytetään tässä ja patenttivaatimuksissa, tarkoitetaan reagensseja, jotka tietyissä olosuhteissa pystyvät reagoimaan halogenoidun osan kanssa, jotta syanoitu osa muodostuu. Mainittu syanoitu osa valmistetaan mieluummin, siten että vastaavan halogenoidun osan annetaan reagoida syanointireagenssin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyli-N,N-propyleeniurean (DMPU), N,N-dimetyyliformamidin (DMF) tai N-metyyli-2-pyrrolidinonin (NMP), mieluummin DMF:n, kanssa korkeissa lämpötiloissa.

20

23

Termillä "saippuointi", kun sitä käytetään tässä yhteydessä ja vaatimuksissa, tarkoitetaan yhdistettä tai reagenssia tai reagenssien sarjaa, jotka pystyvät reagoimaan nitriilin kanssa, jotta tarkoituksenmukaisissa olosuhteissa muodostuu karboksyylihapolla substituoitu osa. Mainittu karboksyylihapolla substituoitu osa valmistetaan mieluummin, siten että vastaavan syanoidun osan annetaan reagoida hydroksidiemäksen, mieluummin natriumhydroksidin, vesiliuoksen kanssa sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi etyleeniglykolissa, isopropyylialkoholissa tai etanolissa, mieluummin etanolissa, korkeissa lämpötiloissa, minkä jälkeen reaktioseos tehdään happamaksi.

30

35

Termillä "korkeat lämpötilat", kun sitä käytetään tässä yhteydessä ja patenttivaatimuksissa, tarkoitetaan lämpötiloja, jotka ovat $25\text{ }^{\circ}\text{C}$:n yläpuolella, mieluummin palautusjäähdytyslämpötiloja.

Juuri nyt keksityssä prosessissa syanointireagenssit käyttävät hyväksi syanidikomplekseja, joita kuvataan esimerkiksi julkaisussa Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, julkaisija VCH Publishers, Inc. (1989), s. 861. Esimerkki syanidikompleksista, jota tässä yhteydessä käytetään, on KCN:n, $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$:n, Zn :n, PPh_3 :n yhteisseos. Muihin esimerkkeihin kuuluvat: $\text{Co}(\text{CN})_4^{3-}$; $\text{K}_4\text{Ni}_2(\text{CH})_6$, KCN; KCN, katalyytti $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; $\text{Co}(\text{CN})_5^{3-}$; CuCN ja $\text{NaCu}(\text{CN})_2$. Tässä yhteydessä termi " $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ " tarkoittaa reagenssia, joka muodostuu, kun CuCN ja NaCN sekoitetaan yhteen in situ.

Edellä mainittujen syanointikompleksien joukossa edullisia ovat CuCN ja $\text{NaCu}(\text{CN})_2$.

E erityisen edullinen edellä mainittujen syanointikompleksien joukossa on $\text{NaCu}(\text{CN})_2$.

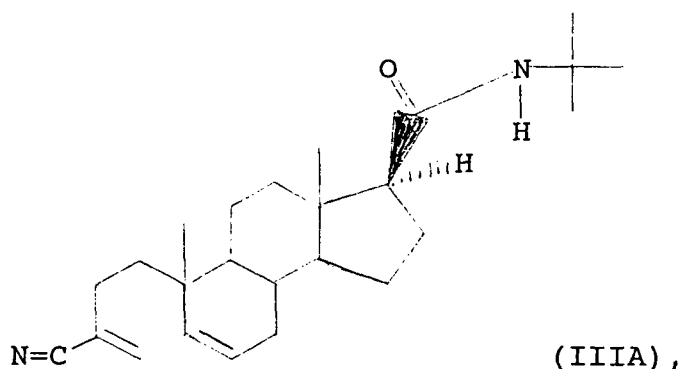
Mainittu $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ -kompleksi valmistetaan mieluummin, siten että lisätään yksi mooliekvivalentti natriumsyanidia kupari(1+)syanidiin in situ.

Termillä "liuotin" tai "sopiva liuotin", kun sitä käytetään tässä ja patenttivaatimusten yhteydessä, tarkoitetaan liuotinta, kuten esimerkiksi metyleenikloridia, etyleenikloridia, kloroformia, etyleeniglykolia, hiilitetrakloridia, tetrahydrofuraania (THF), etyylietteriä, tolueenia, etyyliasetaattia, dimetyylisulfoksidia, N,N'-dimetyyli-N,N'-propyleeniureaa, N-metyyli-2-pyrrolidinonia, metanolia, isopropyylialkoholia, dimetyyliformamidia, vettä, pyridiiniä, kinoliinia tai etanolia.

Sen vuoksi esillä olevan keksinnön prosessi on mieluummin erityisen käyttökelpoinen sellaisen yhdisteen valmistamista varten, jolla on seuraava kaava (IIIA)

5

10

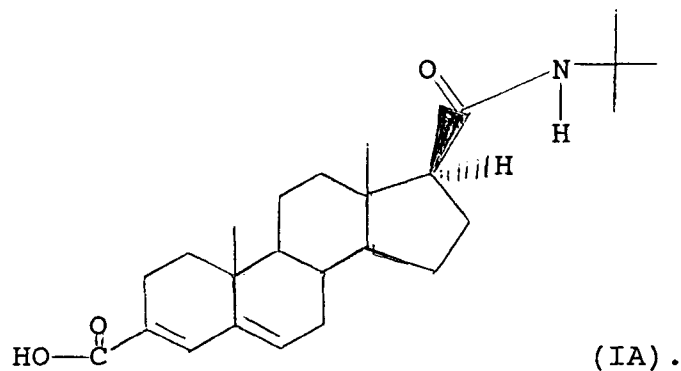


15

ja tämän yhdisteen muuttamista varten yhdisteeksi, jolla on seuraava rakenne (IA):

20

25



30

Menemättä lähemmin yksityiskohtiin on uskottava, että ammat-
timies, siten että käyttää edellä esitettyä patenttiselitys-
tä, osaa käyttää hyväksi esillä olevaa keksintöä sen täydellisimmässä laajuudessa. Seuraavat esimerkit ovat sen tähden laaditut valaisemaan esillä olevaa keksintöä, eivätkä ne millään tavoin rajoita keksinnön piiriä.

35

Esimerkit

40

Dimetyyliformamidi ja kupari(1+)syanidi ovat saatavissa Aldrich Chemical Co.:lta (Milwaukee, WI), androst-4-en-3-oni-17β-karboksylihappo on saatavissa Berlichem, Inc.:ltä (Wayne, NJ).

45

Esimerkki 1

N-t-butyylim-androst-3,5-dieeni-17 β -karboksamidi-3-karboksyylimahappo

- 5 (i) N-t-butyylimandrost-3,5-dieeni-3-bromi-17 β -karboksamidi
 Sellaiseen pulloon, joka oli tyypikehässä, pantiin 100 ml
 metyleenikloridia ja 6,12 ml (2,5 mooliekvivalenttia) dime-
 tyylimfromamidia. Liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen ja sitä
 10 käsiteltiin 6,9 ml:lla (2,5 mooliekvivalenttia) oksalyliklo-
 ridia, samalla kun lämpötila pidettiin 0 - 10 °C:ssa. Valkoi-
 nen saostuma muodostui. Yhden tunnin mittaisen sekoittamisen
 jälkeen annettiin bromivetykaasun (50,1 g, 19,6 mooliekviva-
 lenttia) kuplia liuoksen läpi, samalla kun lämpötila pidet-
 tiin 0 - 10 °C:ssa. Suspensiosta tuli kirkas, väritön liuos.
 15 Liuoksesta poistettiin kaasu, siten että liuoksen tilavuus
 pienennettiin puoleen tyhjötilauksen avulla, ja sen alkupe-
 räinen tilavuus palautettiin metyleenikloridin avulla. Tämä
 väkevöinti- ja uudelleentäyttömenettely toistettiin. Synty-
 vään valkoiseen suspensioon lisättiin androst-4-en-3-oni-17 β -
 20 karboksyylihappoa 10,0 g (1 mooliekvivalentti) ja seos läm-
 mitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2 tunnin
 ajan. Reaktioseos tukahdutettiin, siten että se kaadettiin
 astiaan, joka sisälsi 100 ml metyleenikloridia ja 23,1 g (10
 25 mooliekvivalenttia) tert.-butyylimiinia, samalla kun lämpö-
 tila pidettiin 0 - 10 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 30 minuutin
 ajan. Lisättiin vettä noin 100 ml ja kaksifaasinen seos suo-
 datettiin piimaakerroksen läpi. Orgaaninen jae erotettiin ja
 tyhjötilauksen avulla se väkevöitiin noin puoleen tilavuu-
 teensa. Liuoksen tilavuus palautettiin alkuperäiseksi aseto-
 30 nin avulla. Tämä konsentrointi- ja täyttömenettelytapa tois-
 tettiin kahdesti tai useammin. Syntyvä asetoniliuos (noin 300
 ml) lämmitettiin noin 50 °C:seen ja sitä käsiteltiin noin 100
 ml:lla vettä, jotta tuote saostui. Suspensio jäähdytettiin ja
 35 tuote N-t-butyylim-androst-3,5-dieeni-3-bromi-17 β -karboksamidi
 eristettiin, siten että se suodatettiin ja kuivatettiin. Saanto
 89 prosenttia, sp 181 - 183 °C.

(ii) N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-3-syaani-17 β -karboksamidi
 Sekoitettua seosta, jossa oli N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-
 3-bromi-17 β -karboksamidia (50 g, 1 mooliekvivalentti), kupa-
 5 ri(1+)syaniidia (11,0 g, 1,1 mooliekvivalenttia) sekä dimetyy-
 liformamidia (200 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 3,5
 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin 90 - 100 °C:seen ja
 tukahdutettiin, siten että se sekoitettiin liuokseen, jossa
 oli 100 ml väkevöityä ammoniakkin vesiliuosta ja 200 ml vettä.
 10 Reaktiopullo huuhdottiin 25 ml:lla dimetyyliformamidia, joka
 lisättiin myös tukahduttamisliuokseen. Syntyvää suspensiota
 uutettiin kaksi kertaa 200 ml:n erällä metyleenikloridia ja
 orgaaniset uutteen suodatettiin piimaakerroksen läpi. Orgaa-
 ninen jae pestiin kolmella 200 ml:n suuruisella erällä kon-
 15 sentroidun ammoniakkin vesiliuoksen ja veden seosta (50:50,
 tilav./tilav.) ja sen jälkeen kahdella 200 ml:n suuruisella
 erällä vettä. Orgaaninen jae väkevöitiin tyhjässä ja lisät-
 tiin 250 ml etanolia. Liuos väkevöitiin jälleen 150 ml:ksi ja
 siihen lisättiin 250 ml etanolia. Liuos väkevöitiin tyhjässä
 20 300 ml:ksi ja siihen lisättiin 30 ml vettä, jotta kiteytymi-
 nen saatiin aikaan. Syntyvää suspensiota jäähdytettiin 2
 tunnin ajan 0 - 5 °C:ssa. Kiinteä tuote kerättiin suodatta-
 malla ja se kuivattiin 65 °C:ssa, tyhjässä, jotta saatiin
 25 37,0 g N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-3-syaani-17 β -karboksami-
 dia keltaisina kiteinä, 85 prosentin suuruisena saantona, sp
 195 - 197 °C.

(iii) N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-17 β -karboksamidi-3-kar-
 boksyylihappo

30 Sellaista seosta, jossa oli N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-3-
 syaani-17 β -karboksamidia (20,0 g, 1 mooliekvivalentti), nat-
 riumhydroksidin 50-prosenttista vesiliuosta (80 ml, 30 moo-
 liekvivalenttia) ja etanolia (200 ml), palautusjäähdytettiin
 18 tunnin ajan. Reaktiosuspensio jäähdytettiin 50 °C:seen ja
 35 se lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6-normaalista
 suolahappoa (300 ml) ja metyleenikloridia (200 ml). vesifaa

sin lopullinen pH oli 1,5 - 2,0. Orgaaninen jae erotettiin ja vesijae uutettiin uudelleen 250 ml:lla metyleenikloridia.

Yhdistettyjä orgaanisia jakeita sekoitettiin yhden tunnin

ajan 2 gramman kanssa värin poistavaa puuhiiltä ja ne suodatettiin piimakerroksen läpi. Orgaaninen jae väkevöitiin tyhjössä 120 ml:ksi ja lisättiin 200 ml etyyliasetaattia. Suspensio väkevöitiin jälleen tyhjössä 120 ml:ksi ja siihen

lisättiin 200 ml etyyliasetaattia. Syntyvä suspensio väkevöitiin tyhjössä lopulliseen tilavuuteen, joka oli 120 ml ja sitä palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Suspensio jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen kahdeksi tunniksi ja suodatettiin.

Kiinteä tuote kuivatettiin tyhjössä, 65 °C:ssa, jotta saatiin 14,8 g, 71 prosentin saanto N-t-butyylimandrost-3,5-dieeni-

17β-karboksamidi-3-karboksylihappoa. Emäliuosten uudelleen kiteyttäminen antoi vielä 3,14 g tuotetta (15-prosentin saanto). Kokonaissaanto reaktiolle oli 86 prosenttia. Sp 250 - 251 °C.

Esimerkki 2

N-t-butyylimandrost-3,5-dieeni-3-syaani-17β-karboksamidi

Kolmikaulaiseen, viiden litran vetoiseen pulloon (Morton), joka oli varustettu mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttäjällä, pantiin 250 g N-t-butyylimandrost-3,5-dieeni-3-bromi-17β-karboksamidia (valmistettu kuten esimerkissä 1 kohdassa (i)), 55 g kupari(1+)syanidia, 29 g natriumsyanidia sekä yksi litra dimetyyliformamidia.

Reaktioseosta palautusjäähdytettiin (152 - 153 °C) ainakin 12 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin hitaasti 25 - 30

°C:seen kylmän vesihauteen avulla ja reaktio tukahdutettiin yhdellä litralla ammoniumhydroksidin 50-prosenttista vesiliuosta (väkevöityä ammoniakkia ja vettä, suhteessa 50:50, tilav./tilav.), siten että sekoitettiin nopeasti. Sekoittamisen jälkeen, joka oli 15 - 20 minuutin mittainen, pulloon

pantiin yksi litra metyleenikloridia ja kaksifaasijärjestelmän annettiin erottua. Jakeet erotettiin ja vesijae uutettiin uudelleen 2 kertaa 500 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetty-

jen metyleenikloridiuutteiden annettiin läpäistä piimasuodattinkerros, jotta liukenemattomat kuparisuolat poistettiin. Piimaakerros pestiin 150 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt
5 metyleenikloridijakeet pestiin 3 kertaa 500 ml:lla ammoniumhydroksidia, jotta viimeiset kuparisuolan tähteet poistettiin. Orgaaninen jae väkevöitiin, siten että tislattiin ilmakehän paineessa, jolloin poistettiin noin 1,5 litraa metyleenikloridia. Reaktioastiaan pantiin 600 ml:n erä etanolia
10 ja tislausta jatkettiin ilmakehän paineessa, kunnes höyryn lämpötila saavutti 82 - 84 °C:tta. 60 ml:n erä vettä lisättiin reaktioastiaan ja syntyvää suspensiota jäähdytettiin 0 - 5 °C:ssa ainakin kahden tunnin ajan. Kiinteä aine koottiin, pestiin 75 ml:lla 50-prosenttista alkoholin vesiliuosta ja
15 kuivattiin 60 - 65 °C:ssa, tyhjässä, jotta saannoksi saatiin 191,3 g otsikon mukaista yhdistettä, jonka sulamispiste oli 190 - 192 °C.

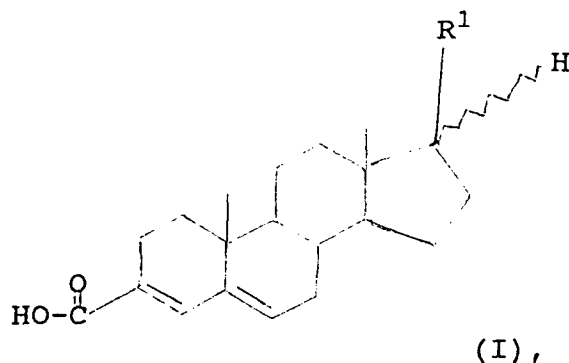
Vaikka keksinnön edullisia sovellutusmuotoja edellä kuvataan,
20 on ymmärrettävää, että keksintö ei rajoitu täsmällisiin ohjeisiin, jotka tässä on julkistettu ja että varataan oikeus kaikkiin muunnoksiin, jotka tulevat seuraavien patenttivaatimusten piiriin.

25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on seuraava kaava (I)

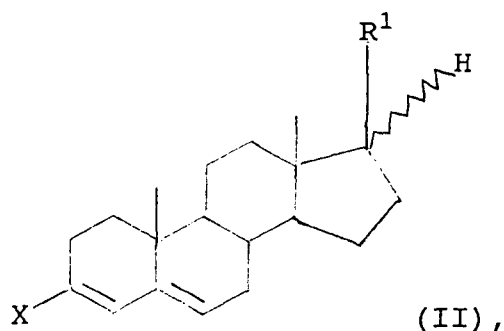


jossa R^1 on

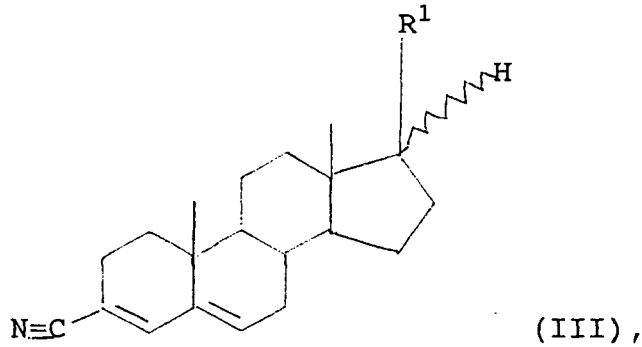
(i) $CONR^3R^4$, jossa R^3 ja R^4 kumpikin valitaan itsenäisesti vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin ja fenyylin joukosta; tai R^3 ja R^4 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, merkitsevät viisi- tai kuusijäsenistä, tyydyttynyttä rengasta, joka sisältää yhden muun heteroatomin, joka on valittu hapen tai typen piiristä; tai

(ii) osia, jotka kemiallisesti ovat muutettavissa (i):n osiksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, hydraatin tai solvaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on seuraava kaava (II):



jossa R^1 :llä on edellä määritelty merkitys ja X on halogeeni, syanoidaan syanoointireagenssin ja sopivan liuottimen läsnäollessa, jotta muodostuu yhdiste, jolla on seuraava kaava (III):



jossa R^1 :llä on yllä määritelty merkitys, ja sen jälkeen kaavan (III) mukainen yhdiste saippuoidaan, jotta muodostuu yhdiste, jolla on kaava (I), ja tämän jälkeen valinnaisesti muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, hydraatti tai solvaatti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syanoointireagenssi sisältää syanidikompleksin, jolla on kaava $CuCN$ ja $NaCu(CN)_2$.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syanoointireagenssi sisältää syanidikompleksin, jolla on kaava $NaCu(CN)_2$.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sellainen syanidikompleksi, jolla on kaava $Na-Cu(CN)_2$, valmistetaan, siten että lisätään yksi mooliekvivalentti natriumsyanidia kupari(1+)syanidiin in situ.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syanidikompleksi on kupari(1+)syanidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on siinä bromi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu liuotin on dimetyyliformamidi.

5 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen mentelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuointi sisältää N-t-butylyliandrost-3,5-dieeni-3-syaani-17 β -karboksamidin reaktion hydroksidiemäksen kanssa sopivassa liuottimessa sekä sitä seuraavan happamaksi tekemisen.

10

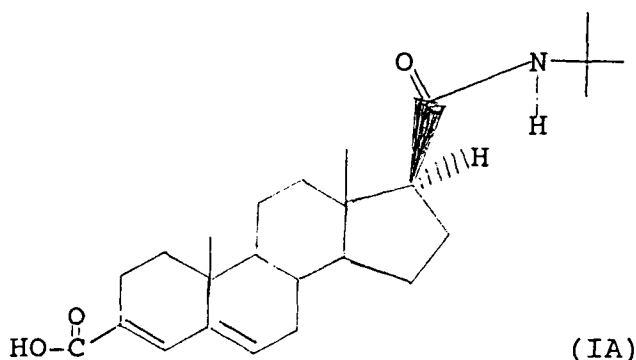
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen mentelmä, t u n n e t t u siitä, että sopiva liuotin on etanoli.

15

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on natriumhydroksidin vesiliuos.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on seuraava:

20



25

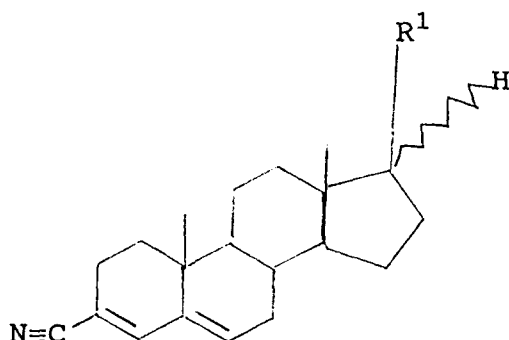
30

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, hydraatti tai solvaatti.

12. Yhdiste, jolla on seuraava rakennekaava:

35

40



t u n n e t t u siitä, että siinä R^1 on

(i) CONR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 kumpikin valitaan itsenäisesti vedyn, C_{1-8} -alkyylin, C_{3-6} -sykloalkyylin ja fenyylin joukosta; tai R^2 ja R^3 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, merkitsevät viisi- tai kuusijäsenistä, tyydyttynyttä rengasta, joka sisältää yhden muun heteroatomin, joka on valittu hapen tai typen piiristä; tai
(ii) osia, jotka kemiallisesti ovat muutettavissa (i):n osiksi;

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOC}_{1-6}$ -alkyyli tai $-\text{CON}(\text{H})$ -t-butyyli.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $-\text{CON}(\text{H})$ -t-butyyli.

15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $-\text{COOH}$.

16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $-\text{C}\equiv\text{N}$.