

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 893162 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **893162**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 5/00
C07J 41/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.06.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.06.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.12.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

28.06.1988 US 212410

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Holbert, Gene Warwick, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Johnston, John O'Neal, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

19-hydroksylaasin inhibiittoreina käyttökelpoisia 19-fluori- tai syano- 21-hydroksiprogesteronin johdannaisia

Som 19-hydroxylasinhäbbar 19-fluor- eller cyano- 21-hydroxiprogesteronderivat

19-hydroksylaasin inhibiittoreina käyttökelpoisia 19-fluori- tai syano- 21-hydroksiprogesteronin johdannaisia

19-nordeoksikortikosteronin (19-norDOC) on havaittu
 5 osoittavan deoksikortikosteroniin (DOC) verrattuna paljon korkeampaa hypertensiivistä aktiivisuutta [Funder ym., Endocrinology , 103, 1514 (1978)]. Se on aldosteronin kanssa yhtä tehokas kiihdyttämään Na^+ -kuljetusta sammakon virtsarakon epiteelien läpi [Perrone ym., Am. J. Physiol.,
 10 41, E406 (1981)] ja Na-pidätysaktiivisuudessa sillä on DOC:iin verrattuna kahdesta viiteenertainen teho [Kagawa ym., Soc. Exp. Biol. Med., 94, 444 (1957)].

19-norDOC on eristetty rotista, joilla on lisämunuais-
 15 synnytyinen hypertensio (adrenal regenerating hypertension) (ARH) [Gomez-Sanchez ym., Endocrinology, 105, 708 (1979)], sekä ihmisistä [Dale ym., Steroids, 37, 103 (1981)]. Yhdisteen kohonnut erityys on raportoitu kolmelle hypertensiivisen rotan mallille: ARH, spontaanisti hypertensiiviset rotat (SHR) sekä suolaherkkä umpisiitetty
 20 Dahl-rotta [Griffing ym., Endocrinology, 121, 645 (1987); Dale ym., Endocrinology, 110, 1989 (1982); Gomez-Sanchez ym., J. Steroid Biochem., 25, 106 (1986)]. Kasvaneita virtsan 19-norDOC-tasoja on havaittu useissa eri ihmisen hypertensioluokissa [Griffing ym., J. Clin. Endocrinol.
 25 Metab., 56, 218 (1983)].

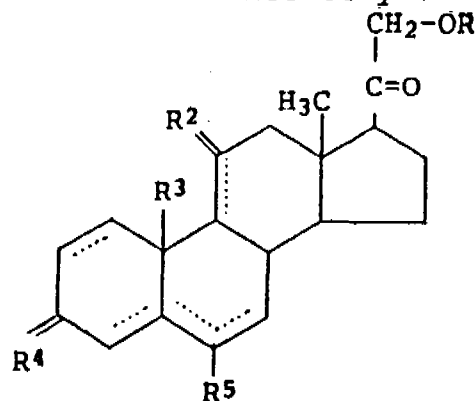
Ensimmäinen vaihe 19-norsteroidien, sellaisten kuin 19-norDOC, biosynteettisessä muodostumisessa on sellaisen sopivan steroidin kuin esimerkiksi DOC:n lisämunuaisessa tapahtuva 19-hydroksylaatio. Niinpä 19-norDOC:n biosyn-
 30 teettisen muodostuksen inhiboiminen inhiboimalla DOC:n 19-hydroksylaatio auttaisi siten alentamaan kohteena olevassa eläimessä läsnä olevaa 19-norDOC-tasoa ja vähentämään tämän materiaalin läsnäolosta aiheutuvia hypertensiivisiä vaikutuksia.

35 Lisäksi on osoitettu, että 10(2-propynylyl)estr-4-eeni-3,17-dioni (tunnettu aromataasi-inhibiittori ja 19-

hydroksylaasi-inhibiittori), hidastaa hypertension kehittymistä ja alentaa virtsan vapaan 19-norDOC:n tasoja annettaessa sitä juuri vieroitetuille SHR-rotille [Melby ym., Hypertension, 10, 484 (1987)].

5 Tämä keksintö koskee 19-nordeoksikortikosteroni-inhibiittoreita, jotka ovat 21-hydroksiprogesteronin johdannaissia, joilla on fluorisubstituutio tai syanoryhmä asemassa 19 tai 19-metyyli korvattuna syanoryhmällä. 21-hydroksiryhmä on mahdollisesti esteröity ja yhdisteet ovat
10 mahdollisesti oksygenoituja asemaan 11.

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



20

jossa R on vety tai $R^6-C(=O)-$; R^2 on (H)(H), (H)(OH) tai O; R^3 on difluorimetyyli, syanometyyli tai syano; R^4 on =O, (H)(OH), (H)(OR⁸), tai =CH₂; R^5 on vety, amino, hydroksi, okso tai metyleeni; R^6 on C₁₋₆-alkyyli, C₅₋₇-sykloalkyyli tai fenyyli; R^8 on C₂₋₁₀-alkanoyyli; ja kukin pisteviiva ilmaisee kaksoissidoksen mahdollista läsnäoloa sillä edellytyksellä, että 5,6-(kaksoissidos) on läsnä ainoastaan silloin, jos R₄ on (H)(OH) tai silloin jos 4,5-asemassa tai 6,7-asemassa ei ole kaksoissidosta, sekä sillä edellytyksellä, että 9,11-kaksoissidos voi olla läsnä ainoastaan silloin jos R² on (H)(H).

Edellä mainitut C₁₋₆-alkyyli-ryhmät voivat olla suoria tai haaraketjuisia ja esimerkkeinä niistä voivat olla
35 metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli. Esi-

merkkeinä C₅₋₇-sykloalkyyliyhdistä voivat olla syklopen-
tyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli. Esimerkkejä C₂₋₁₀-
alkanoyyliyhdistä ovat asetyyli, propionyyli, butanoyyli,
heksanoyyli, oktanoyyli ja dekanoyyli.

5 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmis-
taa sopivasti steroidi-17-ketonista. Niinpä esimerkiksi
3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-en-17-onin an-
netaan reagoida metyylietoksiasetaatin ja litiumdi-iso-
propyyliamidin kanssa, jolloin mainittu asetaattiesteri
10 (1. sen metyleeniryhmä) liittyy 17-ketoniin, jolloin saa-
daan 17-substituoitu 17-hydroksisteroidi. Dehydraatio
tuottaa 17-eksosyklisen kaksoissidoksen ja tuloksena oleva
 α -metoksiesteri pelkistetään DIBALilla vastaavaksi 2-me-
toksietanoliksi, joka sitten edelleen käsitellään hapolla
15 enolieetterin hydrolysoimiseksi ja halutun 21-hydroksi-20-
oksopregnanin saamiseksi. Tämän menetelmän muunnelmassa
on mahdollista käyttää 3-etoksi-3,5-dieeniä edellä olevaa
3,3-etyleenidioksiyhdistettä vastaten. 17-ketonin annetaan
sitten reagoida kuten edellä, jolloin lopulta saadaan, sen
20 jälkeen kun eri suojaryhmät on poistettu, sama tuote kuin
edellä on kuvattu.

Edellä lähtömateriaalina käytetty 3,3-etyleenidiok-
sidiyhdiste voidaan saada 19,19-difluoritestosteronibent-
soaatista seuraavalla menetelmällä. 3-ketoni suojataan
25 standardimenetelmällä etyleeniketaalina ja 17-bentsoaatti
hydrolysoidaan sitten käyttämällä litiumhydroksidia. Tu-
loksena olevan 19-hydroksiyhdisteen Swern-hapetus tuottaa
sitten halutun 19-ketonin.

19-syanoyhdisteiden valmistukseen lähtömateriaalina
30 käytettävä 3,3-etyleenidioksi-19-syanoandrost-5-en-17-oni
saadaan seuraavalla menetelmällä. 19-hydroksiandrost-4-
eeni-3,17-dioni käsitellään "triflic"-happoanhydridillä
(trifluorimetaanisulfonihappoanhydridi) jolloin muodostuu
vastaava 19-triflaattiesteri, joka sitten lämmitettäessä
35 sellaisen syanidin kuin esimerkiksi natriumsyanidin läsnä-

ollessa muodostaa nitriilin (19-syanoyhdiste). Nitriilistä muodostetaan sitten ketaali käyttämällä etyleeniglykolia, jolloin saadaan 3,17-bisetyleeniketali, ja tämä bisketaali hydrolysoidaan selektiivisesti käyttämällä 0,3 % perkloorihappoa t-butanolissa 17-ketaalin poistamiseksi ja halutun 19-syano-3,3-etyleenidioksiandrosta-5-en-17-onin saamiseksi.

Samanlaisia 10-syanoyhdisteitä voidaan saada aloittamalla 19-hydroksiandrosta-4-ene-3,20-dionilla. Tässä molekyylissä olevat kaksi ketoryhmää suojataan sellaiseen tai pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi ja suojataan sopivasti siksi aikaa kun seuraava reaktiosarja pannaan täytäntöön. Niinpä 19-hydroksi hapetetaan aldehydiksi, joka sitten muunnetaan vastaavaksi oksiimiksi. Oksiimin dehydraatio tuottaa sitten halutun syanoyhdisteen.

Tämän keksinnön mukaisia monia muita yhdisteitä voidaan saada spesifisillä menetelmillä seuraavasti:

21-hydroksiyhdisteiden estereitä saadaan standardimenetelmillä, l. käsittelemällä alkoholi sopivalla happokloridilla tai -anhydridillä sellaisen tertiäärin amiinin kuin esimerkiksi pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa. Lisäliuotin (esimerkiksi dikloorimetaani) on mahdollinen kuten myös se, että lisätään katalyyttinen määrä 4-dimetyyliaminopyridiiniä.

Tämän keksinnön mukaiset 11 β -hydroksiyhdisteet valmistetaan inkuboimalla sopivaa steroidilähtömateriaalia sopivan mikro-organismin kanssa, joka saa aikaan mainitun substituution. Valittu lähtösteroidi voi olla sellainen, joka antaa halutun tuotteen suoraan, tai steroidi voi sisältää useita substituentteja tai suojaryhmiä, jotka halutun tuotteen saamiseksi poistetaan sen jälkeen kun 11-hydroksiryhmä on saatu aikaan. 11 α -hydroksiyhdisteitä saadaan samalla tavalla. 11-ketoyhdisteitä saadaan kätevästi edellä kuvattujen 11 α - tai 11 β -alkoholien hapetuksella. $\Delta^{9(11)}$ -yhdisteitä saadaan 11 β -alkoholien tai niiden

esiasteiden happokatalysoidulla dehydraatiolla standardimenetelmillä. 11 β -alkoholien esiasteilla tarkoitetaan yhdisteitä, jotka sisältävät 11-hydroksiryhmän yhdessä muiden molekyyllissä olevien substituutio- tai suojaryhmien kanssa, näiden muiden ryhmien tullessa poistetuksi sen jälkeen kun edellä kuvattu menettely on toteutettu.

3 β -hydroksi- Δ^5 -yhdisteiden saamiseksi käytetään seuraavaa menetelmää. 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-en-17-oni pelkistetään natriumboorihydridillä ja tuloksena oleva 17-alkoholi muunnetaan 17-asetaatiksi standardimenetelmillä. Tämän yhdisteen lyhyt altistus etikkahapon vesiliuokselle 60 °C:ssa poistaa ketaalisuojaryhmän, jolloin saadaan 3-keto- Δ^5 -yhdiste, joka sisältää jonkin verran vastaavaa 3-keto- Δ^4 -isomeeriä. Tämä ketoni pelkistetään sellaisella hydridillä kuin esimerkiksi natriumboorihydridillä, jolloin saadaan vastaava 3-hydroksiyhdiste, joka silyloidaan t-butyylidimetyylisilyylikloridilla, jolloin saadaan vastaava 3-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-yhdiste. 17-esteri hydrolysoidaan sitten vastaavaksi alkoholiksi ja alkoholi hapetetaan vastaavaksi ketoniksi, molemmat standardimenetelmillä. Hydroksiasetyylisivuketju saadaan aikaan asemaan 17 käyttämällä metyyli-metoksiasetaattia ja aiemmin kuvattua yleistä menetelmää.

3 β -hydroksi- Δ^4 -yhdisteiden saamiseksi 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-en-17-oni pelkistetään natriumboorihydridillä ja tuloksena oleva 17-alkoholi käsitellään hapolla 3-ketaalin poistamiseksi. Tuloksena oleva yhdiste silyloidaan t-butyylidimetyylisilyylikloridilla, jotta saadaan vastaava 17-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-yhdiste, joka pelkistetään di-isobutyylialumiinihydridillä, jotta saadaan vastaava 3 β -hydroksiyhdiste. Tämä alkoholi muunnetaan vastaavaksi 3-asetaatiksi ja 17-silyylioksi-ryhmä poistetaan, molemmat standardimenetelmillä, jotta saadaan 17-alkoholi. Tämä hapetetaan sitten 17-ketoniksi standardimenetelmillä ja 17-hydroksiasetyylisivuketju saa-

daan aikaan käyttämällä metyylietoksisasettaattia ja aiemmin kuvattua yleistä menetelmää. 3-esterit voidaan saada sopivan 3-hydroksiyhdisteen esteröinnillä.

5 Niiden tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa $R^4 = CH_2$, käytetään lähtömateriaalina 19,19-difluori-17 β -hydroksiestr-4-en-3-onia. Tämä testosteronijohdannainen saatetaan Wittig-reaktioon, jotta saadaan 19,19-difluori-3-metyleeniestr-4-en-17 β -oli. 17-hydroksiryhmä hapetetaan sitten vastaavaksi ketoniksi ja hydroksiasetyylisivuketju saadaan aikaan asemaan 17 käyttämällä metyylietoksisasettaattia ja aiemmin kuvattua yleistä menetelmää.

15 Yhdisteitä, jotka steroidirengassysteemissä sisältävät useita kaksoissidoksia, voidaan saada sopivan lähtöyhdisteen dehydrogenaatiolla. Niinpä esimerkiksi 19,19-difluori-21-hydroksipregn-4-eeni-3,20-dioni voidaan dehydrogenoida 2,3-dikloori-5,6-disyanobentsokinonilla dioksaanissa, jotta saadaan vastaava 1,4-dieeni. Saman yhdisteen dehydrogenaatio tetrakloorikinonilla t-butanolissa antaa 20 vastaavan 4,6-dieenin. Seuraava 4,6-dieenin altistus 2,3-dikloori-5,6-disyanobentsokinonille dioksaanissa johtaa vastaavaan 1,4,6-trieeniin.

Tämän keksinnön mukaiset 6-aminoyhdisteet valmistetaan 19,19-difluori-21-hydroksipregn-4-eeni-3,20-dionista 25 seuraavalla menetelmällä. Mainittu 4-eenidioni asetyloidaan, jotta saadaan vastaava 21-asetattiesteri. Tämän esterin annetaan reagoida etyyliortoformiaatin ja p-tolueenisulfonihapon kanssa, jotta saadaan vastaava 3-etoksi-3,5-dieeni. Kun tämän 3,5-dieenin etanoliliuos altistetaan 30 auringonvalolle ilman läsnäollessa, muodostuu vastaava 6 β -hydroksi-3-keto- Δ^4 -yhdiste. Tämä yhdiste muunnetaan vastaavaksi 3,20-bis-etyleeniketaaliksi, joka sitten hapetetaan 6-ketoniksi. Tämän 6-ketonin reaktio hydroksyyliaminihydrokloridin kanssa antaa oksiimin, joka sitten pelkistetään 35 käyttämällä sinkkiä ja etikkahappoa vastaavan 6 β -

aminoyhdisteen tuottamiseksi. Moninaiset ester- ja ketaa-
 lisuojaryhmät poistetaan sitten standardimenetelmillä ha-
 lutun 6 β -aminotuotteen saamiseksi. Suojaryhmät voidaan
 myös poistaa 6-ketonivälituotteesta, jotta saadaan 3,6,20-
 5 triketonituote. Suojattu 6-ketonivälituote voidaan myös
 saattaa Wittig-reaktioon, jotta saadaan vastaava 6-mety-
 leeniyhdiste.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödylli-
 siä 19-hydroksylaasi-inhibiittoreina ja antihypertensiiv-
 10 visinä aineina. Erityisesti näiden yhdisteiden lisämu-
 nuaisten 19-hydroksylaasiin kohdistuva inhiboiva aktiivi-
 suus osoitetaan radioentsymaattisella in vitro -määrityk-
 sellä. Testiyhdisteet liuotetaan puskuri/liuotinväliainei-
 siin konsentraatiossa, jotka ovat välillä 1 nM - 50 μ M,
 15 lisätään sitten määritysputkeen, joka sisältää lisämu-
 nuaisten, l. rotan, hamsterin, naudan, kädellisen tai ih-
 misen jne., mitokondrioiden suspension, NADPH:ta tuottavan
 systeemin, ja radioleimattua deoksikortikosteronia. Määri-
 tyskomponentteja inkuboidaan vaihtelevia aikoja 27-
 20 37 °C:ssa ja reaktio sammutetaan. Hydroksyloidut korti-
 koidit [l. 19-HO-DOC (19-hydroksidesoksikortikosteroni),
 18-HO-DOC (18-hydroksideoksikortikosteroni) ja kortikos-
 teroni] uutetaan orgaanisella liuottimella ja eristetään
 kromatografisilla standardimenetelmillä. 19-hydroksylaa-
 25 tion inhibitio lasketaan vertaamalla puskurikontrollimää-
 ritysputkia niihin määritysputkiin, jotka sisältävät in-
 hibiittoriyhdisteet. Ne inhibiittorin pitoisuudet, jotka
 tuottavat 50 % inhibition (IC_{50}), määritetään.

Näiden yhdisteiden aktiivisuus antihypertensiivi-
 30 sinä aineina osoitetaan lisäksi seuraavalla testimenetel-
 mällä. Käytettiin koiraspuolisia, 4 $\frac{1}{2}$ viikon ikäisiä,
 spontaanisti hypertensiivisiä rottia (SHR). Rotat sijoit-
 tettiin aineenvaihtohäkkeihin, yksi rotta häkkiä kohti,
 ja niitä pidettiin säännöllisellä Purina Rat Chow ja vesi-
 35 johtovesi -ruokavaliolla vakiolämpötilaisessa ympäristössä

12 tunnin valoisa/pimeä-kierroin. Yksi kuuden rotan ryhmä sai päivittäin ihonalaisina injektioina testiyhdistettä, 10 mg ruumiinkiloa kohti, joka testiyhdiste oli sekoitettu 5 % etanoliin ja oliiviöljyyn ja sonikoitu. Seitsemälle 5 kontrolli-SHR:lle annettiin vehikkeli-injektioita. Rotat saavat hoitoa useiden viikkojen ajan päivittäisin injektioin testiyhdistettä testi-SHR:ille ja vehikkeliä kontrolli-SHR:ille.

Tajuissaan olevien, rasittamattomien eläinten systoliset verenpaineet (SBP:t) rekisteröitiin käyttämällä 10 fysiografia, joka oli kytketty häntämansettiin ja valokenomuuttimeen (photocell transducer), ääntä vastustavassa vakiolämpötilaisessa ympäristössä alkaen 3 viikon hoidon kohdalla. Rotat totutettiin menettelyyn useiden harjoitustapahtumien kuluessa. Ensimmäiset luotettavat SBP-mittaukset 15 tehtiin 7 - 8 viikon iässä.

Halutun vaikutuksen, sellaisen kuin antihyperntensiivisen vaikutuksen, saavuttamiseksi voidaan tämän keksinnön mukaiset yhdisteet antaa hoidon tarpeessa olevalle 20 potilaalle suun kautta, parenteraalisesti, esimerkiksi lihaksensisäisesti ja ihonalaisesti. Termiä potilas käytetään tarkoittamaan lämminveristä eläintä, esimerkiksi sellaisia nisäkkäitä kuin rotat, hiiret, koirat, kissat, hevoset, siat, lehmät, lampaat, kädelliset ja ihmiset. 25 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa yksin tai sopivasti farmaseuttisen valmisteiden muotoon sekoitettuna hoidettavalle potilaalle. Annettava yhdisteen määrä vaihtelee tilan vakavuuden mukaan ja toistuva hoito saattaa olla toivottava. Oraalisessa ja parenteraalisessa annossa annettava yhdisteen määrä, eli tehokas antihypertensiivinen 30 määrä, on 0,1 - 150 mg ruumiinkiloa kohti päivässä ja edullisesti 1 - 50 mg ruumiinkiloa kohti päivässä. Annosteluyksiköt oraalista ja parenteraalista antoa varten voivat sisältää esimerkiksi 5 - 250 mg aktiivista aineosaa. 35 Yhdisteet voidaan antaa yksin tai yhdistelmässä toinen toisensa kanssa.

Suun kautta tapahtuvaa antoa varten yhdisteet voidaan sisällyttää kiinteisiin tai nestemäisiin valmistuksiin, sellaisiin kuin kapselit, pillerit, tabletit, lääke-
 5 napit, jauheet, liuokset, suspensiot tai emulsiot. Kiinteän annosteluyksikön muoto voi olla kapseli, joka voi olla tavallinen gelatiinittyyppinen kapseli sisältäen aktiivisen yhdisteen sekä kantajan, esimerkiksi liukastusaineita ja inerttiä täyteainetta, sellaista kuin laktoosi, sakkarooosi, ja maissitärkkelys. Toisessad toteutusmuodossa
 10 keksinnön mukainen yhdiste voidaan tabletoida sellaisten tavanomaisten tablettipohjien kanssa kuin esimerkiksi laktoosi, sakkarooosi ja maissitärkkelys yhdistelmänä sitoja-aineiden kanssa, sellaisten kuin arabikumi, maissitärkkelys tai gelatiini, hajoavien aineiden kanssa, sellaisten
 15 kuin perunatarkkelys tai algiinihappo, ja liukastusaineen kanssa, sellaisen kuin steariinihappo tai magnesiumstearaatti.

Parenteraalisessa annossa yhdisteet voidaan antaa injektoitavina annoksina yhdisteen liuosta tai suspensio-
 20 ta fysiologisesti soveliaassa laimennusaineessa yhdessä farmaseuttisen kantajan kanssa, joka voi olla sellainen steriili neste kuin esimerkiksi vesi/öljy-seos (water-in-oil), ja yhdessä pinta-aktiivisen aineen ja muiden farma-
 25 seuttisesti soveliaiden adjuvanttien lisäyksen kanssa tai ilman tätä lisäystä. Esimerkkejä öljyistä, joita näissä valmisteissa voidaan käyttää, ovat sellaiset, jotka ovat peräisin raakaöljystä, eläimistä, kasveista tai alkuperältään synteettisiä, esimerkiksi maapähkinäöljy, soijapavun
 30 öljy ja mineraaliöljy. Edullisia nestemäisiä kantajia, erityisesti injektoitaviin liuoksiin, ovat yleensä vesi, suolaliuos, dekstroosin vesiliuos ja tälle sukua olevat sokeriliuokset, etanolit ja glykolit, sellaiset kuin propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli.

Yhdisteet voidaan antaa kestoinjektiona tai siir-
 35 revalmisteena, joka voidaan muotoilla siten, että se sal-

lii aktiivisen aineosan jatkuvan vapautumisen. Aktiivinen aineosa voidaan puristaa lääkehelmiin tai pieniin sylintereihin ja siirtää ihon alle tai lihaksen sisään kestoinjektioksi tai siirteeksi. Siirteissä voidaan käyttää sellaisia inerttejä materiaaleja kuin esimerkiksi biologisesti hajoavia polymeerejä ja synteettisiä silikoneja, esimerkiksi Silastic'ia, Dow-Corning Corporationin valmistamaa silikonikumia. Lisätietoa sopivista farmaseuttisista kantajista ja muotoilutekniikoista on löydettävissä standarditeksteistä, sellaisista kuin Remington's Pharmaceutical Sciences, Mark Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön havainnollistamiseksi. Niitä ei pidä tulkita siten, että ne rajoittavat sitä millään tavoin.

Esimerkki 1

19,19-difluoritestosteronibentsoaatti (4,29 g) liuotetaan 100 ml:aan bentseeniä ja siihen lisätään 2,8 ml etyleeniglykolia ja 0,21 g p-tolueenisulfonihappoa. Nopeasti sekoitettua seosta lämmitetään palautusjäähdytyksessä kuusi tuntia Dean-Stark-vedenerottimessa argon-ilmakehän alaisena. Jäähdytyksen jälkeen lisätään 1 ml pyridiiniä ja liuos kaadetaan kyllästettyyn natriumkarbonaattiliuokseen. Eetteriä lisätään ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen faasi pestään kolme kertaa vedellä ja kerran suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan. Jäännös kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-eeni-17 β -olibentsoaattia valkoisina kiteinä.

Liuos, jossa on tätä 3,3-etyleenidioksiesteriä (4,73 g) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään 0 °C:een, käsitellään 10 ml:lla 1N litiumhydroksidia metanolissa ja annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan. Reaktiota seurataan ohutkerroskromatografialla. Kun kaikki esteri on hydrolysoitunut, liuos konsentroidaan ja laimennetaan

eetterillä. Seos pestään kolme kertaa vedellä ja kerran suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan. Jäännös kiteytetään etyyliasettaatti/heksaanista, jotta saadaan 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-en-17 β -olia valkoisina kiteinä.

Edellä olevalla tavalla valmistetun 17 β -olin (3,68 g) liuos dikloorimetaanissa saatetaan Swern-hapetukseen käyttämällä dimetyylisulfoksidia ja oksalyylikloridia Mancuson ym:den, J. Org. Chem., 43, 2480 (1978), kuvaaman menetelmän mukaisesti. Saatu raakatuote kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluoriandrost-5-en-17-oni.

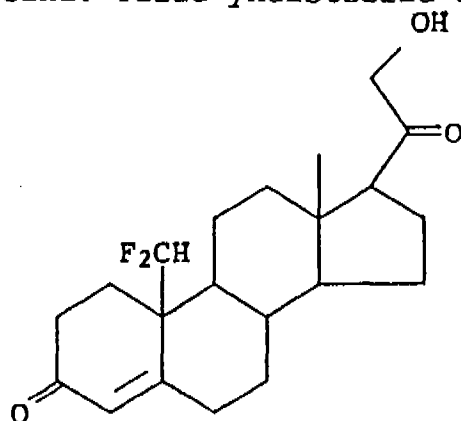
Metyylimetoksisasettaatti (8,33 g) liuotetaan 25 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään tipoitain 5 - 10 minuutin aikana litiumdi-isopropyylimidin, joka on valmistettu 14,1 ml:sta di-isopropyylimiinia ja kaupallisesti saatavilla olevasta n-butyylilitiumista heksaanissa (2,5 M, 40 ml), liuokseen 100 ml:ssa tetrahydrofuraania -78 °C:ssa. 3,66 g edellisessä kappaleessa saatua 17-eeniä 33 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään sitten tipoitain 10 - 15 minuutin aikana ja liuosta sekoitetaan -78 °C:ssa 3 tuntia. Reaktio sammutetaan kaatamalla se kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen ja uutetaan dikloorimetaaniin. Uute pestään suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan. Tuloksena oleva öljy saatetaan pylväskromatografiaan piihappogeelissä käyttämällä eluentina heksaani:etyyliasettaattia (7:3), jotta saadaan additiotuote epimeerien seoksena.

Additiotuote liuotetaan, ilman jatkopuhdistusta, 35 ml:aan pyridiiniä, jäädytetään -20 °C:een ja käsitellään 3,3 ml:lla tionyylikloridia. Liuosta sekoitetaan 45 minuuttia -20 °C:ssa, se kaadetaan jääveteen ja uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan. Piihappogeelikromatografia käyttämällä eluenttina heksaani:etyyliasettaat-

tia (8:2) tuottaa metyyli-3,3-etyleenidioksi-19,19-difluori-20-metoksipregna-5,17(20)-dien-21-oaattia isomeerien seoksena.

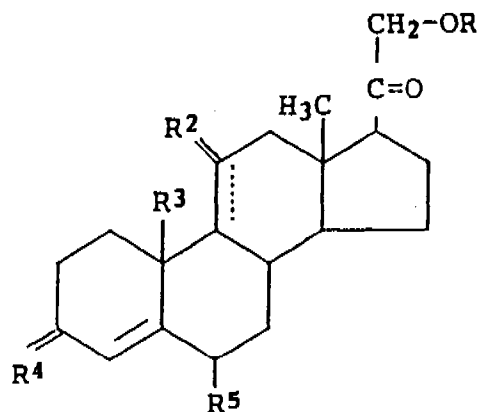
21-oaatin (4,53 g) liuos 50 ml:ssa tolueenia jäähdytetään -20 °C:een ja käsitellään 20 ml:lla kaupallisesti saatavilla olevaa di-isobutyrylialumiinihydridin liuosta heksaanissa (1M). Kun on sekoitettu 1 tunti -20 °C:ssa liuos käsitellään tipoittain kyllästetyllä natriumkaliumtartraatin vesiliuoksella kunnes valkoinen raemainen kiinteä aine on muodostunut. Kiinteää natriumsulfaattia lisätään absorboimaan vesiylimäärä ja seosta sekoitetaan erilleen ja pestään perusteellisesti tolueenilla. Yhdistetyt suodokset konsentroidaan ja jäännös puhdistetaan piipogeeelikromatografialla, eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla, jotta saadaan 3,3-etyleenidioksi-19,19-difluori-20-metoksi-21-hydroksipregna-5,17(20)-dieeniä valkoisena kiinteänä aineena.

Edellä olevan mukaisesti saatu 21-hydroksiyhdiste (4,25 g) liuotetaan 475 ml:aan metanolia, käsitellään 1N suolahapolla ja sekoitetaan yön yli. Valtaosa metanolista poistetaan alennetussa paineessa ja jäljelle jäävä suspensio partitoidaan dikloorimetaanin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestää kahdesti vedellä ja sitten suolavedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Konsentroinnissa saatava jäännös kiteytetään etyyliasetaatti/heksaanista, jotta saadaan 19,19-difluori-21-hydroksipregn-4-eeni-3,20-dionia (19,19-difluori-11-deoksikortikosteroidia) valkoisina kiteinä. Tällä yhdisteellä on seuraava rakennekaava:



Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 21-hydroksiprogesteronijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava

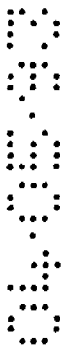


jossa R on vety tai $R^6-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}$; R^2 on (H)(H) tai O; R^3 on difluorimetyyli; R^4 on = O; R^5 on vety; R^6 on C_{1-6} -alkyyli; ja pisteviiva ilmaisee kaksoissidoksen mahdollista läsnäoloa sillä edellytyksellä, että 9,11-kaksoissidos voi olla läsnä ainoastaan silloin, kun R^2 on (H)(H), tunnetaan siitä, että sopiva 20-metoksipregna-5,17(20)-dien-21-
 oaatti pelkistetään vastaavan 21-hydroksiyhdisteen saamiseksi di-isobutyylialumiinihydridillä, mitä seuraa kaikkien suojaryhmien poisto standardimenetelmillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 19,19-difluori-21-hydroksipregn-4-eeni-3,20-dionin valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että metyyli-3,3-etyleenidioksi-19,19-difluori-20-metoksipregna-5,17(20)-dien-21-
 oaatti pelkistetään di-isobutyylialumiinihydridillä vastaavan 21-hydroksiyhdisteen saamiseksi, mitä seuraa suojaryhmien poisto standardimenetelmillä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 19,19-difluori-21-hydroksipregn-4-eeni-3,20-dionin valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että metyyli-3,3-etyleenidioksi-19,19-difluori-20-metoksipregna-5,17(20)-dien-

21-aaatti pelkistetään di-isobutyyliialumiinihydridillä vastaavan 21-hydroksiyhdisteen saamiseksi, mitä seuraa käsittely suolahapon metanoliliuoksella suojaryhmien poistamiseksi.



TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1) FI-C-82699		
2) FI-C-83088		
3) FI-C-83322		
4) FI-C-78710		
5) FI-A-781828		
6)		
7)		
8)		
9)		

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 3221-3222

HELSINKI

9.11.92
PÄIVÄYS

Jukka Järvi
ALLEKIRJOITUS