

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 941635 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **941635**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 71/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.08.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.04.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **05.08.1993 PCT/EP1993/002080**
Internationell ansökan - International
application

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

11.08.1992 GB 9217035

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Buzzetti, Franco, Italia, ITALIA, (IT)

2 •Longo, Antonio, Italia, ITALIA, (IT)

3 •Di Salle, Enrico, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Androst-4-eno(4,5-b)pyrroljohdannaiset ja menetelmä niiden valmistami seksi

Androst-4-eno(4,5-b)pyrrolderivat och förfarande för deras framställni ng

Androst-4-eno[4,5-b]pyrrolijohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi

- 5 Keksintö koskee uusia androst-4-eno[4,5-b]pyrroleja, menetelmää niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä terapeuttisina aineina, erityisesti hoidettaessa nisäkkäiden hormoneista riippuvaisia sairauksia.
- 10 Perus- ja kliiniset tiedot osoittavat, että androgeenien aromatisoidut metaboliitit, ts. estrogeenit, ovat niitä hormoneja, jotka aiheuttavat patogeenisia solumuutoksia, joita liittyy joidenkin hormoneista riippuvaisten syöpien, kuten rinta-, kohdun limakalvo- ja munasarjasyövän,
- 15 kasvuun.

Estrogeenit ovat myös osallisina hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun syntyyn.

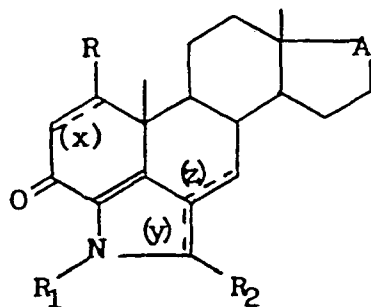
- 20 Endogeeniset estrogeenit muodostuvat pohjimmiltaan joko androsteenidionista tai testosteronista välittöminä prekursoreina. Keskeisen tärkeä reaktio on steroidirenkaan A aromatisointi, jonka aikaansaa aromataasientsyymi. Koska aromatisointi on ainutlaatuinen reaktio ja viimeinen estrogeenien biosynteesin reaktiovaiheiden sarjassa, on ajateltu, että aromataasin tehokkaalla inhibitiolla, jonka aikaansaavat aromatisointivaiheisiin vaikuttamaan kykenevät yhdisteet, saattaisi olla hyödyllistä käyttöä säädel-
- 25 täessä kiertävien estrogeenien, lisääntymiseen liittyvien, estrogeenista riippuvaisten toimintojen sekä estrogeenista riippuvaisten kasvainten määrää.
- 30

- Tunnettuja steroidisia aineita, joilla tiedetään olevan aromataasia inhiboiva vaikutus, ovat esimerkiksi Δ^1 -testololaktoni (US-patentti 2,744,120), 4-hydroksiandrost-4-
35 eeni-3,17-dioni ja sen esterit (ks. esimerkiksi US-patentti 4,235,893), 10-(1,2-propadienyyli)estr-4-eeni-3,17-dioni (US-patentti 4,289,762), 10-(2-propynylyli)-

estr-4-eeni-3,17-dioni (J. Amer. Chem. Soc., 103, 3221
(1981) ja US-patentti 4,322,416), 19-tioandros-
teenijohdannaiset (EP-patenttihakemus 100,566), androsta-
4,6-dieeni-3,17-dioni, androsta-1,4,6-trieeni-3,17-dioni
5 (GB-patenttihakemus 2,100,601A), androsta-1,4-dieeni-
3,17-dioni (Cancer Res. (Suppl.) 42, 3327 (1982)), 6-al-
kenyleeniandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionit (US-patentti
4,808,816 ja US-patentti 4,904,650) ja 6-alkenyleeni-an-
drosta-1,4-dien-17-ol-3-onijohdannaiset (US-patentti
10 4,873,233).

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on seuraava
yleinen kaava (I)

15



(I)

20

jossa

x, y ja z merkitsevät yksinkertaisia tai kaksinkertaisia
sidoksia,

R on vety tai C₁-C₄)-alkyyli,

R₁ on vety tai asyyliiryhmä,

25

R₂ on vety, substituoimaton tai fenyyllillä substituoitu
C₁-C₄-alkyyli tai substituoimaton tai C₁-C₄-alkyyllillä tai
C₁-C₄-alkoksilla substituoitu fenyyli,

A on ryhmä >C=O-, >CH~OH- tai >CH~OR₃, missä R₃ on asyy-
liiryhmä, edellyttäen että toinen sidoksista z ja y on

30

kaksoissidos ja toinen on yksinkertainen sidos.

Edellä esitetyn kaavan (I) suojapiiriin kuuluvat kaikki
mahdolliset isomeerit, stereoisomeerit ja näiden seokset,
sekä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden metaboliitit ja
35 metaboliset prekursorit tai biopreursorit. Tämän esityk-
sen kaavoissa paksut umpinaiset viivat () osoitta-
vat, että substituentti on β-konfiguraatiossa, ts. ren-

kaan tason yläpuolella, kun taas katkoviiva (----) osoittaa, että substituentti on α -konfiguraatiossa, ts. renkaan tason alapuolella, ja aaltoviiva ($\sim$) osoittaa, että substituentti voi olla joko α -konfiguraatiossa tai β -konfiguraatiossa tai molemmissa, ts. niiden seoksena.

Erityisesti kun kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä A on $>CH\sim OH$ tai $>CH\sim OR_3$, substituentti voi olla joko α - tai β -konfiguraatiossa tai molemmissa, ts. niiden seoksena.

10 Vastaavasti kun x tai y on yksinkertainen sidos, substituentti R tai vastaavasti R^2 voi olla joko α - tai β -konfiguraatiossa tai molemmissa, ts. niiden seoksena. Siten tämän keksinnön kohteena ovat myös kaikki mahdolliset isomeerit, esim. yksittäiset $1\alpha, 17\alpha$ -, $1\alpha, 17\beta$ -, $1\beta, 17\alpha$ - ja

15 $1\beta, 17\beta$ -epimeerit samoin kuin niiden kaikki mahdolliset seokset, esim. kaavan (I) yhdisteiden $1(\alpha, \beta), 17\alpha$ -, $1(\alpha, \beta), 17\beta$ -, $1\alpha, 17(\alpha, \beta)$ -, $1\beta, 17(\alpha, \beta)$ - ja $1(\alpha, \beta), 17(\alpha, \beta)$ -isomeerit. Niinpä kun mainitaan spesifisesti keksinnön mukainen yhdiste ilman mainintaa sen stereokemiasta, yh-

20 disteen tarkoitetaan edustavan kaikkia mahdollisia yksittäisiä isomeerejä tai niiden seoksia.

Tässä esityksessä alkyyliryhmät ja alkoksi- tai asyyli-

25 ryhmän alkyyliosa voivat olla suorita tai haarautuneita ketjuja.

C_1 - C_4 -alkyyliryhmä on mielellään metyyli- tai etyyli-

ryhmä, vielä mieluummin metyyli-

30 Asyyli-

ryhmä voi olla minkä tahansa fysiologisesti siedettävän hapon tähde. Edullisia esimerkkejä mainituista hapoista ovat C_1 - C_4 -alkaanihapot, erityisesti etikka-, pioni- ja voi-

35 Kun R_2 on fenyyllillä substituoitu C_1 - C_4 -alkyyliryhmä, R_2 on mieluiten bentsyyli.

Kun R_2 on C_1 - C_4 -alkyyllillä tai C_1 - C_4 -alkoksilla substitu-
oituu fenyyli, R_2 on mieluiten para-metyylifenyyli tai pa-
ra-metoksifenyyli.

- 5 Kuten edellä todettiin, tämän keksinnön piiriin kuuluvat
myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti
hyväksyttävät bioprekursorit (yleensä tunnettuja nimellä
prodrugit), ts. yhdisteet, joilla on erilainen kaava kuin
edellä esitetty kaava (I), mutta jotka siitä huolimatta
10 sen jälkeen, kun ne on annettu ihmiselle, muuttuvat suo-
raan tai epäsuorasti *in vivo* kaavan (I) mukaiseksi yhdis-
teeksi.

- Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan (I)
15 yhdisteet, joissa
A on $>C=O$, $>CH\sim OH$ tai $>CH\sim OAc$,
 R , R_1 ja R_2 ovat vety,
 x , y , z ovat yksinkertaisia tai kaksinkertaisia sidoksia,
edellyttäen, että toinen sidoksista y ja z on kaksoissi-
20 dos ja toinen on yksinkertainen sidos.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista spesifisistä yhdisteistä
ovat seuraavat yhdisteet:

- 3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,
25 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,
17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,
3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,
17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,
17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,
30 3,17-diokso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini,
17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrro-
liini,
17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrro-
liini,
35 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini,
17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyr-
roliini ja

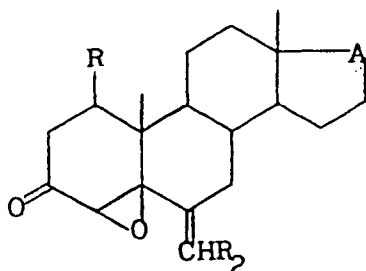
17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyr-
 roliini,
 samoin kuin edellä mainittujen 17 α , 17 β -epimeerien α , β -
 seokset, silloin kun on soveltuvaa.

5

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetel-
 mällä, jossa

a) kaavan (II) mukainen yhdiste

10



(II)

15 jossa R₁, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
 taan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

M-N₃

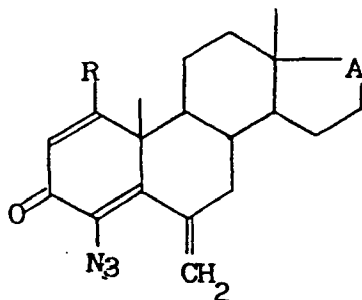
(III)

20 jossa M on alkalimetalli- tai ammoniumkationi tai tri-C₁-
 C₆-alkyyilisilyyliryhmä, jolloin saadaan kaavan (I) mukai-
 nen yhdiste, jossa x ja z ovat yksinkertaisia sidoksia, y
 on kaksoissidos, R, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä
 ja R₁ on vety, tai

25

b) kaavan (IV) mukainen yhdiste

30



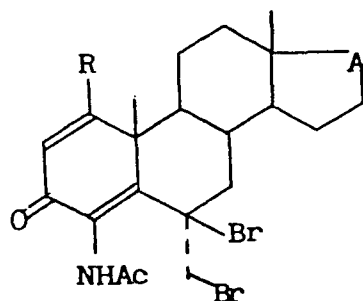
(IV)

35 jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, pyrolysoi-
 daan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa
 x ja y ovat kaksoissidoksia, z on yksinkertainen sidos, R₁
 ja R₂ ovat vety ja R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä,

tai haluttaessa

c) kaavan (V) mukainen yhdiste

5



(V)

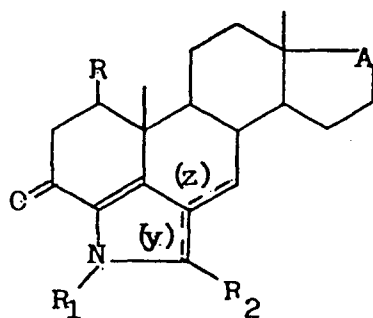
10

jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, deasyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x ja z ovat kaksoissidoksia, y on yksinkertainen sidos, R₁ ja R₂ ovat vety, A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja/tai haluttaessa

15

d) kaavan (IA) mukainen yhdiste

20



(IA)

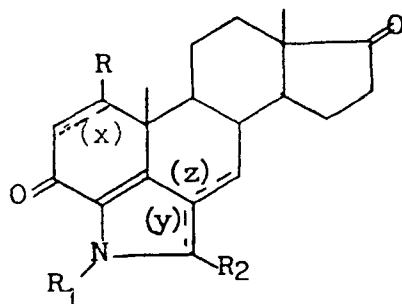
25

jossa y, z, R, R₁, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydrataan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x on kaksoissidos ja y, z, R, R₁, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, ja/tai haluttaessa

30

e) kaavan (IB) mukainen yhdiste

35



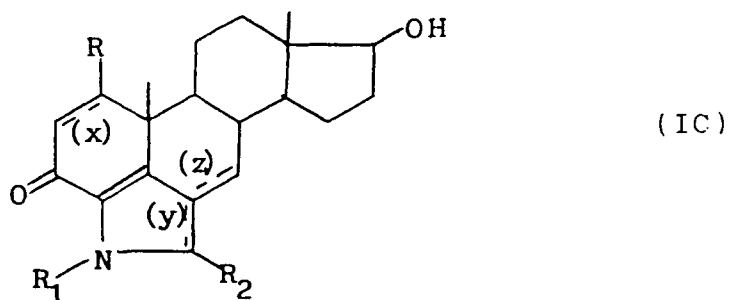
(IB)

jossa x , y , z , R , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään selektiivisesti, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on $>CH\sim OH$, x , y , z , R , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja/tai haluttaessa

5

f) kaavan (IC) mukainen yhdiste

10

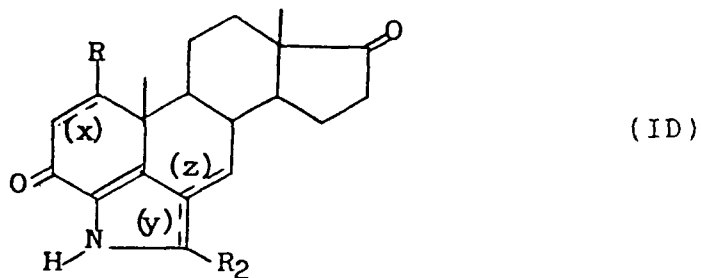


15 jossa x , y , z , R , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, asyloidaan selektiivisesti, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x , y , z , R , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on ryhmä $>CH\sim OR_3$, missä R_3 on asyyliryhmä, ja/tai haluttaessa

20

g) kaavan (ID) mukainen yhdiste

25



30 jossa x , y , z , R ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, asyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x , y , z , R ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, R_1 on asyyliryhmä ja A on karbonyyliryhmä, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeerien seos erotetaan
35 yksittäisiksi isomeereiksi.

Menetelmävaihtoehdon a) mukainen reaktio kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen välillä suoritetaan mieluiten orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa tai dimetyylisulfoksidissa, ja haluttaessa voidaan lisätä hieman vettä tai vesipitoista alkoholi-
liuosta, esim. metanoli- tai etanoliliuosta, kaavan (III) mukaisen atsidin liukoisuuden lisäämiseksi. Reaktio suoritetaan lämpötiloissa, jotka ovat noin 90 °C - noin
150 °C, reaktioaikojen ollessa puolesta tunnista useisiin tunteihin, esimerkiksi 5 tuntia. Edullisia kaavan (III) mukaisia yhdisteitä ovat natriumatsidi, litiumatsidi, ammoniumatsidi, trimetyylisilyyliatsidi ja dimetyyli-tert-butyylisilyyliatsidi.

Menetelmävaiheen b) mukainen kaavan (IV) yhdisteen pyrolyysi voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kuumentamalla yhdisteen liuosta inertissä liuottimessa, kuten DMSO:ssa, useita tunteja lämpötiloissa, jotka ovat noin 50 °C - noin 150 °C.

Menetelmävaiheen c) mukainen kaavan (V) yhdisteen deasylointi voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. käsittelemällä suolahapolla alkoholipitoisessa liuoksessa lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta palautusjäähdytyslämpötilaan.

Menetelmävaiheen (d) mukainen kaavan (IA) mukaisen yhdisteen dehydraus voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. käsittelemällä DDQ:lla, kuten ovat esittäneet D. Walker ja J.D. Hiebert julkaisussa Chem. Rev. 67, 156 (1967), tai käsittelemällä seleenidioksidilla, kloraniililla tai bentseeniseleenianhydridillä. Mieluiten tällainen reaktio suoritetaan käsittelemällä DDQ:lla. Edullisesti käytetään myös inerttiä liuotinta, kuten dioksaania, bentseeniä, tolueenia tai dikloorimeetaania, lämpötilan ollessa noin 40 °C - noin 100 °C ja

reaktioajan ollessa noin 1 tunnista noin 24 tuntiin.

Menetelmävaiheen (e) mukainen kaavan (IB) mukaisen yhdisteen selektiivinen pelkistys voidaan suorittaa hyvin tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kuten ovat kuvanneet C. Djerassi julkaisussa Steroid reactions (1963) tai D. Fried julkaisussa Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol. I (1972). Mieluiten pelkistys suoritetaan kompleksoiduilla metallihydrideillä, erityisesti natriumboorihydridillä inertissä orgaanisessa liuottimessa, erityisesti metanoliliuoksessa, noin 0 °C - noin 50 °C lämpötilassa.

Menetelmävaiheen (f) mukainen kaavan (IC) mukaisen yhdisteen asylointi voidaan suorittaa reaktiolla sopivan karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen, kuten anhydridin tai halidin, kanssa emäksisen aineen läsnäollessa noin 0 °C - noin 50 °C lämpötilassa. Mieluiten asylointi suoritetaan reaktiolla vastaavan anhydridin kanssa orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin, läsnäollessa.

Menetelmävaiheen (g) mukainen kaavan (ID) mukaisen yhdisteen asylointi voidaan suorittaa esim. reaktiolla sopivan karboksyylianhydridin kanssa emäksisen aineen läsnäollessa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilasta palautusjäähdytyslämpötilaan. Mieluiten asylointi suoritetaan karboksyylianhydridillä palautusjäähdytyslämpötilassa natriumasetaattiemäksen läsnäollessa, kuten ovat kuvanneet W.A. Remers et al. julkaisussa J. Org. Chem., 36, 1232 (1971).

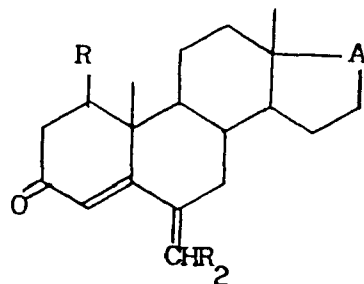
Isomeerien seoksen erotus yksittäisiksi isomeereiksi samoin kuin kaavan (I) mukaisen yhdisteen muunto joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen muunto toiseksi kaavan (I)

- mukaiseksi yhdisteeksi käsittää esimerkiksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen 17β -hydroksijohdannaisen muuntamisen vastaavaksi 17α -hydroksijohdannaiseksi, mikä voidaan suorittaa emäskatalyyysillä, esim. 0,1 N natriumhydroksidilla
- 5 alifaattisessa alkoholissa, esim. etanolissa.

Muita esimerkkejä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muuntamisesta toisiksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi ovat:

- 10 kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa x on yksinkertainen sidos ja y, z, R, R_1 , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydraus vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa x on kaksoissidos, mikä reaktio voidaan suorittaa edellä menetelmävaiheessa (d) esitetyllä menetelmällä;
- 15 kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa x, y, z, R, R_1 , R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on ryhmä $>C=O$, pelkistys vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on ryhmä $>CH\sim OH$, mikä reaktio voidaan suorittaa edellä menetelmävaiheessa (e) esitetyllä menetelmällä;
- 20 kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R, R_1 , R_2 , x, y ja z tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on $CH\sim OH$, asylointi vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on $>CH\sim OR_3$, missä R_3 on asyyliiryhmä, mikä reaktio voidaan suorittaa edellä menetelmävaiheessa (f) kuvatulla menetelmällä;
- 25 kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa x, y, z, R ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, A on ryhmä $>=O$ ja R_1 on vety, asylointi vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa x, y, z, R ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, A on ryhmä $>=O$ ja R_1 on asyyliiryhmä, mikä reaktio voidaan suorittaa edellä menetelmävaiheessa (g) esitetyllä menetelmällä.
- 30
- 35 Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan valmistaa epoksoimalla kaavan (VI) mukainen yhdiste



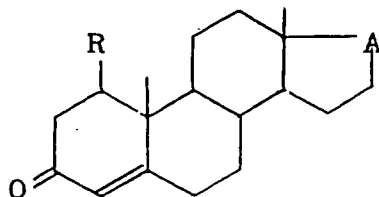
(VI)

5

jossa A, R ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Hapetus voidaan suorittaa käsittelemällä sopivalla hapet-
 tavalla aineella, esim. 36 % H₂O₂:lla alkoholipitoisessa
 10 alkalihydroksidiliuoksessa, mieluiten KOH:lla tai NaOH:-
 lla metanolissa, noin 0 °C - noin 30 °C:n lämpötilassa
 reaktioajan ollessa 2 tunnista useisiin päiviin.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan puolestaan valmistaa
 15 alkylidenoimalla kaavan (VII) mukainen yhdiste



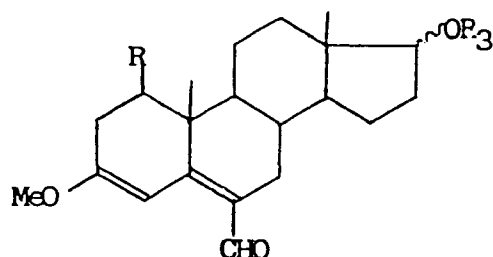
(VII)

20

jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, tunnettujen
 menetelmien, esim. K. Annenin (Synthesis 1982, 34) mene-
 telmän, mukaisesti. Mieluiten kaavan (VII) mukainen yh-
 25 diste saatetaan reagoimaan substituoimattoman tai sopi-
 vasti R₂-substituoidun formaldehydidietyyliasetaalin
 [CH₂(OEt)₂ tai R₂CH(OEt)₂] kanssa, missä R₂ tarkoittaa sa-
 maa kuin edellä, keittäen palautusjäähdyttämällä klorofoor-
 missa kun läsnä on katalyyttiset määrät fosforyyliklori-
 30 dia ja natriumasetaattia.

Vaihtoehtoisesti kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa A on
 CH OR₃-ryhmä, voidaan valmistaa kaavan (VIII) mukaisesta
 yhdisteestä

35

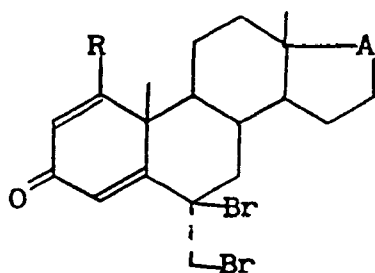


(VIII)

jossa R ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, Grignardin reaktiolla käyttäen Grignardin reagenssia, jolla on kaava R₂MgBr, ja hydrolysoimalla sen jälkeen enolieetteriryhmä vesipitoisella mineraalilihapolla. Grignardin reaktio voidaan suorittaa orgaanisessa kemiassa hyvin tunnettujen reaktio-olosuhteiden mukaisesti, esim. kuten ovat kuvanneet M.S. Karasch ja O. Reinmuth julkaisussa "Grignard reactions of non-metallic substances".

Kaavojen (VII) ja (VIII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tunnetuilla menetelmillä.

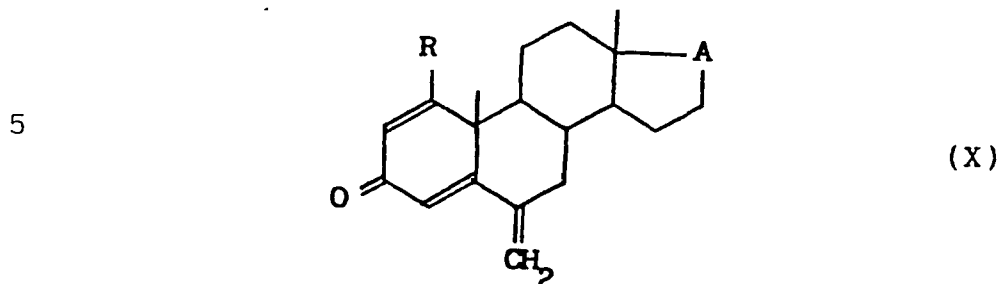
Kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan valmistaa kaavan (IX) mukaisesta yhdisteestä



(IX)

jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saattamalla reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, joka mieluiten on natriumatsidi. Reaktio suoritetaan mieluiten orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa tai dimetyylisulfoksidissa epäorgaanisen emäksen, kuten litiumkarbonaatin, läsnäollessa reaktiolämpötiloissa, jotka ovat noin 50 °C - noin 100 °C.

Kaavan (IX) mukainen yhdiste voidaan valmistaa bromamalla kaavan (X) mukainen yhdiste



jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä.

10

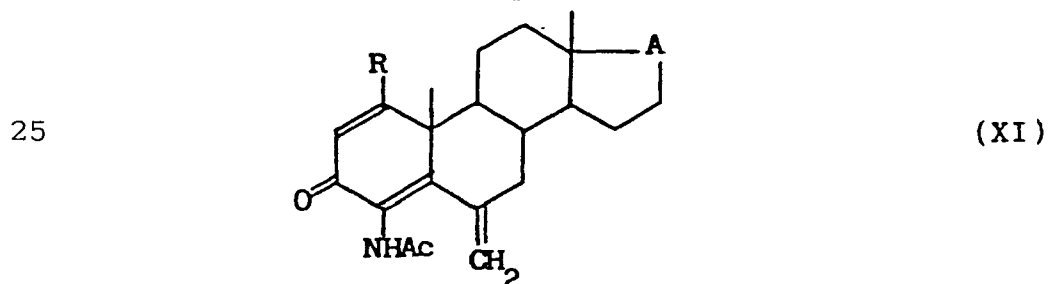
Mieluiten bromausta suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten etikkahapossa, eetterissä tai niiden seoksessa lämpötilassa, joka on noin -20 °C:sta huoneen lämpötilaan. Bromia käytetään mieluiten täsmälleen 1 mooliekvivalentti.

15

Kaavan (X) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä (katso US-patentti 4,822,528) tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tunnetuilla menetelmillä.

20

Kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan valmistaa bromamalla kaavan (XI) mukainen yhdiste



jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin edellä. Mieluiten

30

bromausta suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten etikkahapossa, eetterissä tai näiden seoksessa lämpötilassa, joka on noin -20 °C:sta huoneen lämpötilaan, käyttäen bromia tarkalleen 1 mooliekvivalentti.

35

Kaavan (XI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa kaavan (IV) mukaisesta yhdisteestä pelkistämällä aminoväliainetta ja sen jälkeen asetyloimalla. Atsidoryhmän pelkis-

tys voidaan suorittaa esim. trifenyylifosfiinilla THF-liuoksessa tai natriumsulfidilla vesipitoisessa asetoniliuoksessa. Tämän jälkeen seuraava asetylointi voidaan suorittaa asetanhydridillä tai asetyylikloridilla
 5 menetelmävaiheessa (f) käytetyn menetelmän mukaisesti.

Kun tämän keksinnön mukaisissa uusissa yhdisteissä ja niiden välituotteissa on läsnä ryhmiä, jotka tarvitsee suojata ennen kuin ne saatetaan reagoimaan edellä esitet-
 10 tyjen reaktioiden mukaisesti, ne voidaan suojata ennen kuin reaktiot suoritetaan ja suojaus voidaan poistaa reaktioiden lopussa orgaanisessa kemiassa hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti.

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat androgeenien biotransformaatiota estrogeeneiksi, ts. ne ovat steroidaalisia aromataasi-inhibiittoreita.

Näiden yhdisteiden aromataasia inhiboiva aktiivisuus
 20 osoitettiin käyttämällä *in vitro*-testiä, jonka ovat kuvanneet Thompson ja Siiteri (E.A. Thompson ja P.K. Siiteri, J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974)) ja jossa käytetään entsyymilähteenä ihmisen istukan mikrosomifraktiota. Tässä testissä arvioitiin androsteenidionin aromatisoitumis-
 25 nopeus estroniksi inkuboimalla [1β - ^3H]-androsteenidionia (50 nM) entsyymipreparaatin kanssa NADPH:n läsnäollessa ja mittaamalla 15 minuutin 37 °C:ssa inkuboinnin jälkeen muodostuneen $^3\text{H}_2\text{O}$:n määrä.

30 Se pitoisuus, joka kutakin yhdistettä tarvittiin vähentämään vertailuaromataasiaktiivisuutta 50 %:lla (IC_{50}), määritettiin piirtämällä kuvaaja, jossa esitettiin inhibi-
 tio-% logaritmisen inhibiittoripitoisuuden funktiona.

35 Niinpä esimerkiksi edellä kuvatussa testissä edustavan keksinnön mukaisen yhdisteen, nimittäin 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrrolin, havaittiin saavan ai-

kaan ihmisen istukan aromataasin 50 %:sen inhibition koncentraatiolla 120 nM.

Ottaen huomioon edellä osoitetun aromataasia inhiboivan ja siten estrogeenitasoja alentavan ominaisuuden, keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden, mukaan lukien ihmisen, erilaisten estrogeenista riippuvaisten sairauksien, ts. rinta-, kohdun limakalvo-, munasarja- ja haimasyövän, miesten rintojen kasvun, hyvänlaatuisten rintasairauksien, endometrioosin, munasarjojen monirakkulaisuuden ja ennenaikaisen puberteetin, hoidossa ja ehkäisyssä. Toinen keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttösovellutus on eturauhasen liikakasvun, joka on estrogeenista riippuvaisen kudoksen sairaus, terapeuttisessa ja/tai profylaktisessa hoidossa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös siittiöiden vähäisyydestä siemennesteessä johtuvan miesten hedelmättömyyden hoitoon sekä naisten hedelmällisyyden säätelyyn niiden ovulaatiota ja munasolun kiinnittymistä kohdun limakalvoon ehkäisevän ominaisuuden vuoksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan niiden alhaisen toksisuuden ansiosta käyttää turvallisesti lääkkeissä. Esimerkiksi keksinnön mukaisten yhdisteiden likimääräinen akuutin toksisuuden (LD₅₀) hiiressä, määritettynä yksittäisillä kasvavilla annostuksilla ja mitattuna seitsemäntenä päivänä käsittelyn jälkeen, havaittiin olevan merkityksetön.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa erilaisina annosmuotoina, esim. oraalisesti tablettien, kapselien, sokeri- tai kalvopäällystettyjen tablettien, nestemäisten liuosten tai suspensioiden muodossa, rektaalisesti suppositorioiden muodossa, parenteraalisesti, esim. intramuskulaarisesti, tai intravenoosilla injektiolla tai infuusiolla.

Annos riippuu potilaan iästä, painosta ja kunnosta sekä annostustavasta, esimerkiksi aikuisille ihmisille oraali-
seen annostukseen tarkoitetun annoksen koko voi vaihdella
välillä noin 10 - noin 150-200 mg/annos 1-5 kertaa päi-
vässä.

Keksintö koskee farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisäl-
tävät keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä farmaseutti-
sesti hyväksyttävän täyteaineen (joka voi olla kantaja-
tai laimennosaine) kanssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset
koostumukset valmistetaan tavallisesti tavanomaisilla
menetelmillä ja annostetaan farmaseuttisesti sopivassa
muodossa.

Esimerkiksi kiinteät oraaliset annosmuodot voivat sisäl-
tää aktiivisen yhdisteen lisäksi laimennosaineita, esim.
laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia, selluloosaa, maissi-
tärkkelystä tai perunatärkkelystä, voiteluaineita, esim.
piidioksidia, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai
kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleeniglykoleja, sideai-
neita, esim. tärkkelyksiä, arabikumeja, gelatiinia, me-
tyylliselluloosaa, karboksimeytyylliselluloosaa tai poly-
vinyylipyrrolidonia, hajottavia aineita, esim. tärkkelys-
tä, algiinihappoa, alginaatteja tai natriumtärkkelysgly-
kolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita,
kostutusaineita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja, lau-
ryylisulfaatteja ja yleensä farmaseuttisissa koostumuk-
sissa käytettyjä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktii-
visia aineita. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan
valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoittamalla,
granuloimalla, tabletoimalla, päällystämällä sokerilla
tai kalvolla. Oraaliseen annostukseen tarkoitetut neste-
mäiset dispersiot voivat olla esim. siirappeja, emulsioi-
ta ja suspensioita.

Siirapit voivat sisältää kantaja-aineena esimerkiksi sakkarosia tai sakkaroosia glyseriinin ja/tai mannitolin ja/tai sorbitolin kanssa.

- 5 Suspensiot ja emulsiot voivat sisältää kantaja-aineena esimerkiksi luonnonkumia, agaria, natriumalginaattia, pektiiniä, metyyliiselluloosaa, karboksimeyyliiselluloosaa tai polyvinyylialkoholia.
- 10 Intramuskulaarisiin injektioihin tarkoitetut suspensiot tai liuokset voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta, esim. steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim. propyleeniglykolia, ja haluttaessa sopivan
- 15 määrän lidokaiinihydrokloridia.

- Intravenooseihin injektioihin tai infuusioihin tarkoitettut liuokset voivat sisältää kantaja-aineena esimerkiksi steriiliä vettä tai mieluiten ne voivat olla steriilien,
- 20 vesipitoisten, isotonisten suolaliuosten muodossa.

- Suppositoriot voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta, esim. kaakaovoita, polyetyleeniglykolia, polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoesteriä pinta-aktiivisena aineena tai lesitiiniä.
- 25

- Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita keksintöä:
- 30

Esimerkki 1. 3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli

- Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 4,5-epoksi-6-metyleen-androstan-3,17-dionia (3,14 g, 10 mmol) dime-
- 35 tyylisulfoksidissa (110 ml) ja väkevää rikkihappoa (1,5 ml), lisättiin natriumatsidijauhetta (28,60 g, 440 mmol). Saatua seosta kuumennettiin 100 °C:n ulkoisessa lämpöti-

lassa ja pidettiin tässä lämpötilassa vielä $\frac{1}{2}$ tuntia. Sitten reaktioseos jäädytettiin, kaadettiin jääveden päälle ja uutettiin 3 kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, 5 kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin pikakromatografisesti silikageelipylväässä. Eluointi heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1-seoksella tuotti otsikkoyhdisteen 50 %:n saannolla (1550 mg).

10

$C_{20}H_{25}NO_2$ laskettu: C 77,13 H 8,09 N 4,50
saatu: C 77,05 H 8,01 N 4,35

MS (m/z) 311

IR (KBr) cm^{-1} : 3440 (NH), 3220 (NH), 1730 (CO), 1625 (CO, 15 C=C).

Toimimalla vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli ja

20 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli.

Esimerkki 2. 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli

25 Liuosta, jossa oli 3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroolia (3,11 g, 10 mmol) ja bentseeniseleenianhydriidiä (3,60 g, 10 mmol) klooribentseenissä (300 ml) kuumentettiin 1 tunti 90-100 °C:ssa.

30 Sitten liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1-seosta, jolloin saatiin puhdas otsikkoyhdiste noin 55 %:n saannolla (1700 mg).

35 $C_{20}H_{23}NO_2$ laskettu: C 77,69 H 7,49 N 4,53
saatu: C 77,55 H 7,35 N 4,45

MS (m/z): 309.

IR cm^{-1} (KBr): 3430, 3210 (NH), 1735 (17-keto), 1630 (3-keto), 1605 (C=C).

5 Toimimalla vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli ja 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli.

10 Esimerkki 3. 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli

15 Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroliä (3,11 g, 10 mmol) metanolissa (200 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (570 mg, 15 mmol) 20 minuutin kuluessa 0 °C:ssa ja sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan 0 °C:ssa. Lisättiin muutamia pisaroita etikkahappoa, minkä jälkeen seos konsentroitiin tyhjössä, laimennettiin vedellä ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja sitten haihdutettiin tyhjössä.

25 Jäännös kromatografoitiin silikageelipylväessä. Puhdas otsikkoyhdiste (1880 mg, saanto 60 %) saatiin gradienttieluutiolla käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia.

30 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ laskettu: C 76,64 H 8,68 N 4,47
saatu: C 76,55 H 8,54 N 4,35

MS (m/z): 313

IR cm^{-1} (KBr): 3400-3200 (NH,OH), 1630 (CO, C=C).

35 Edellä kuvatun menetelmän mukaisesti ja lähtien sopivasta kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä voidaan valmistaa vastaavasti seuraavat tuotteet:

17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,

17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini ja 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini.

- 5 Esimerkki 4. 17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroliä (3,13 g, 10 mmol) kuivassa pyridiinissä (5 ml), lisättiin etikkahapon anhydridiä (4,084 g, 40 mmol) ja seosta pidettiin 0-5 °C:ssa yli yön. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin, orgaaninen kerros pestiin vedellä ja sitten haihdutettiin alennetussa paineessa. Raakatuote
10 kiteytettiin bentseenistä, jolloin saatiin puhdas otsik-
15 koyhdiste 80 %:n saannolla (2.84 g).

$C_{22}H_{29}NO_3$ laskettu: C 74,33 H 8,22 N 3,94
saatu: C 74,25 H 8,15 N 3,85

20 MS (m/z): 355.

IR cm^{-1} (KBr): 3420, 3200 (NH), 1740 (OCOCH₃), 1630 (CO, C=C).

Toimimalla vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini ja 17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini.

- 30 Esimerkki 5. N-asetyyli-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli

Seos, jossa oli 3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroliä (3,11 g, 10 mmol), kaliumasetaattia (0,980 g, 10
35 mmol) ja etikkahapon anhydridiä (10 ml) kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia ja sitten konsentroidtiin tyhjössä. Tämä uute suodatettiin ja konsent-

roitiin höyryhauteessa, koska heksaania lisättiin. Kun ensimmäiset kiteet ilmestyivät, seos jäähdytettiin ja jonkin ajan kuluttua kiteet suodatettiin. Uudelleenki-
 5 teyttämällä asetonin ja heksaanin seoksesta saatiin puhdas otsikkoyhdiste 70 %:n saannolla (2,47 g).

$C_{22}H_{25}NO_3$ laskettu: C 74,76 H 7,70 N 3,96

saatu: C 74,55 H 7,65 N 3,85

MS (m/z): 353.

10 IR cm^{-1} (KBr): 1740 (CO), 1730 (-CON<), 1625 (CO, C=C).

Edellä kuvatun menetelmän mukaisesti ja lähtien sopivasta kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä voidaan valmistaa seuraava tuote:

15 N-asetyyli-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli.

Esimerkki 6. 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli

20 Liuosta, jossa oli 4-atsido-6-metyleenianandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (3,374 g, 10 mmol) dimetyylisulfoksidissa (150 ml), kuumennettiin 2 tuntia noin 90 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Reaktioseos jäähdytettiin, raakatuote saostettiin lisäämällä vettä ja sitten puhdistettiin pikakro-
 25 matografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1-seosta. Näin saatiin puhdas otsikkoyhdiste noin 30 %:n saannolla.

$C_{20}H_{23}NO_2$ laskettu: C 77,69 H 7,49 N 4,53

30 saatu: C 77,61 H 7,41 N 4,35

MS (m/z): 309

IR cm^{-1} (KBr): 3430, 3210 (NH), 1735 (17-keto), 1630 (3-keto), 1605 (C=C).

Esimerkki 7. 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini

Liuosta, jossa oli 4-asetamino-6-bromi-6-bromimetyyliandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (513,3 mg, 1 mmol) etanolin (20 ml) ja 36 %:sen suolahapon (2 ml) seoksessa, kuumennettiin 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuos tehtiin emäksiseksi 40 % NaOH:lla, konsentroitiin tyhjössä ja sitten uutettiin 2 kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Gradienttieluutio heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella tuotti puhtaan otsikkoyhdisteen noin 35 %:n saannolla.

15 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ laskettu: C 77,64 H 7,49 N 4,53
saatu: C 77,49 H 7,40 N 4,35

MS (m/z): 309

IR cm^{-1} (KBr): 3400, 3200 (NH), 1735 (17-keto), 1640 (3-keto), 1600 (C=C)

20

Toimimalla vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini,

25 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini,

3,17-diokso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini,

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androst-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini ja

30 17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androst-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini.

Esimerkki 8. 4,5-epoksi-6-metyleenandrosta-3,17-dioni

35 Natriumasetaatin (1 g), vedettömän kloroformin (30 ml), formaldehydidietyyliasetaalien (30 ml, 0,24 mol), fosforiylidikloridin (3,8 ml, 0,04 mol) ja androst-4-eeni-3,17-

dionin (0,78 g, 2,7 mmol) seosta sekoitettiin palautus-
 jäähdyttään noin 7 tuntia, ts. kunnes lähtöaine oli kulu-
 nut. Suspension annettiin jäähtyä ja lisättiin tipoit-
 5 kylläistä natriumkarbonaattiliuosta samalla voimakkaasti
 sekoittaen, kunnes vesipitoisen kerroksen pH muuttui
 emäksiseksi. Orgaaninen kerros erotettiin, neutraloitiin
 vesipesuilla ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Konsent-
 roitiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen öljyinen
 jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä
 10 käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin seosta.
 Näin saatiin lähes puhdasta 6-metyleeniandrost-4-eeni-
 3,17-dionia 60 %:n saannolla (0,843 g).

6-metyleeniandrost-eeeni-3,17-dionia (0,843 g, 2,8 mmol)
 15 liuotettiin metanoliin (35 ml) ja liuos jäähdytettiin
 0 °C:seen. Sen jälkeen lisättiin jääkylmää 36 % H₂O₂:a (3
 ml) ja 2 % NaOH:a (1,5 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti,
 annettiin seistä 5 °C:ssa 20 tuntia ja kaadettiin sitten
 250 ml:aan jäävettä samalla voimakkaasti sekoittaen. Tuo-
 20 te suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin
 saatiin lähes puhdasta 4,5-epoksi-6-metyleeniandrosta-
 3,17-dionia (α/β -seos) noin 89 %:n saannolla.

C₂₀H₂₆O₃ laskettu: C 76,40 H 8,34
 25 saatu: C 76,35 H 8,25

MS (m/z): 314

IR cm⁻¹ (KBr): 3020 (=CH₂), 1740 (17-keto), 1715 (3-keto),
 1260 (epoksi).

30 Esimerkki 9. 4-atsido-6-metyleeniandrosta-1,4-dieeni-
 3,17-dioni

Seokseen, jota sekoitettiin voimakkaasti ja jossa oli 6-
 metyleeniandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (2,964 g, 10
 35 mmol) vedettömässä eetterissä (100 ml) jäähdytettynä
 -5 °C:seen, lisättiin tipoit-
 noin 20 minuutissa 1 M
 bromiliuos etikkahapossa (10 ml, 10 mmol). Bromaus lope-

tettiin $\frac{1}{2}$ tunnin $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa tapahtuneen sekoituksen jäl-
keen (seuranta TLC:llä). Sitten lisättiin etanolia, liuos
konsentroidtiin tyhjössä ja tuote saostettiin lisäämällä
vettä. Sakka pikakromatografoitiin silikageelillä (hek-
5 saanin ja etyyliasetaatin 7:3-seos), jolloin saatiin lä-
hes puhdasta 6β -bromi- 6α -bromimetyyliandrosta-1,4-dieeni-
3,17-dionia 57 %:n saannolla (2,6 g).

Liuokseen, jossa oli 6β -bromi- 6α -bromimetyyliandrosta-
10 1,4-dieeni-3,17-dionia (2,600 g, 5,7 mmol) dimetyylifor-
mamidissa (50 ml), lisättiin litiumkarbonaattia (0,422 g,
5,7 mmol). Sitten lisättiin tipoittain noin neljännestun-
nin aikana liuos, jossa oli natriumatsidia (0,371 g, 5,7
mmol) vedessä (6 ml).

15 Reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tuntia. Tänä aikana
lämpötila nousi noin $35\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen ja laski sitten huoneen
lämpötilaan. Lopuksi lisättiin vettä lähes puhtaan 4-at-
sido-6-metyleenandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionin saostami-
20 seksi. Saanto noin 83 % (1,59 g).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ laskettu: C 71,19 H 6,87 N 12,45

saatu: C 71,05 H 6,75 N 12,35

MS (m/z): 337.

25 Esimerkki 10. 4-asetamino-6-bromi-6-bromimetyyliandrosta-
1,4-dieeni-3,17-dioni

Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 4-atsido-6-me-
tyleenandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (3,374 g, 10 mmol)
30 tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin asteittain tri-
fenyyllifosfiinia (2,623 g, 10 mmol). Reaktion, joka kesti
noin 2,5 tuntia, aikana lämpötila nousi noin $35\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen
ja kehittyi typpeä. Sitten lisättiin dioksaania (100 ml)
ja vettä (10 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen
35 10 tuntia. Lopuksi seos kaadettiin veteen ja raakatuote
uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi uutettiin 4
kertaa 2 N suolahapolla, vesipitoinen faasi erotettiin ja

tuote saostettiin tekemällä emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella. Näin saatiin lähes puhdasta 4-amino-6-metyleenandiandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia noin 30 %:n saannolla (0,934 g).

5

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 4-amino-6-metyleenandiandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (0,934 g, 3 mmol) kuivassa pyridiinissä (2 ml), lisättiin etikkahapon anhydridiä (1,224 g, 12 mmol), ja seosta pidettiin 0-5 °C:ssa yli 10 yön.

Liuotin poistettiin tyhjässä, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin, orgaaninen kerros pestiin vedellä ja haihduutettiin sitten alennetussa paineessa. Raakatuote ki-
15 teytettiin bentseenistä, jolloin saatiin lähes puhdasta 4-asetamino-6-metyleenandiandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia noin 80 %:n saannolla (0,847 g).

Seokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 4-asetamino-6-metyleenandiandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia (0,847 g, 2,4
20 mmol) vedettömässä eetterissä (25 ml) jäähdytettynä noin -5 °C:seen, lisättiin tipoitain noin 15 minuutin kuluessa 1 M bromiliuos etikkahapossa (2,4 ml, 2,4 mmol). Seosta sekoitettiin vielä ½ tuntia -5 °C:ssa. Sitten li-
25 sätettiin etanolia, liuos konsentroitiin tyhjässä ja tuote saostettiin lisäämällä vettä. Sakka pikakromatografoitiin silikageelillä heksaanin ja etyyliasetaatin 7:3-seoksella, jolloin saatiin lähes puhdasta 4-asetamino-6-bromi-6-bromimetyyliandrosta-1,4-dieeni-3,17-dionia noin
30 50 %:n saannolla.

$C_{22}H_{27}Br_2NO_3$ laskettu: C 51,48 H 5,30 Br 31,14 N 2,73
saatu: C 51,35 H 5,21 Br 30,90 N 2,65

MS (m/z): 513.

Esimerkki 11.

Tabletit, jotka kukin painoivat 0,150 g ja sisälsivät 25 mg aktiiviainetta, valmistettiin seuraavasti:

5

Koostumus (10 000 tablettia):

	3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli	250 g
	Laktoosi	800 g
	Maissitärkkelys	415 g
10	Talkkijauhe	30 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli, laktoosi ja puolet maissitärkkelyksestä sekoitettiin, sitten seos puristettiin seulan läpi, jonka silmäkoko oli 0,5 mm mesh. Maissitärkkelystä (10 g) suspendoitiin lämpimään veteen (90 ml) ja saatua tahnaa käytettiin jauheen granuloimiseen.

20 Granulaatti kuivattiin, hienonnettiin seulalla, jonka silmäkoko oli 1,4 mm mesh, sitten lisättiin loput tärkkelyksestä, talkki ja magnesiumstearaatti, sekoitettiin huolellisesti ja puristettiin tableteiksi.

25 Esimerkki 12.

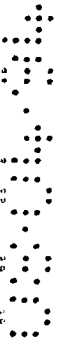
Valmistettiin 0,200 g:n kapseleita, jotka sisälsivät 20 mg aktiiviainetta.

30 Koostumus 500 kapselia varten:

	3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli	10 g
	Laktoosi	80 g
	Maissitärkkelys	5 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

35

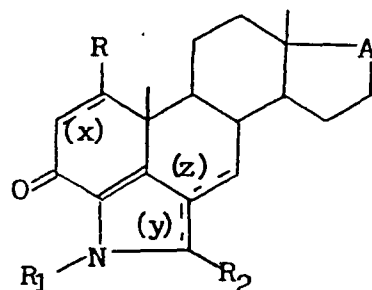
Tämä formulaatio kapseloitiin kahdesta osasesta koostu-
viin kovagelatiinikapseleihin ja kunkin kapselin painoksi
säädettiin 0,200 g.



Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste

5



(I)

10

jossa x, y, z tarkoittavat yksinkertaisia tai kaksinkertaisia sidoksia,

R on vety tai C₁-C₄-alkyyli,

R₁ on vety tai asyyli-ryhmä,

15 R₂ on vety, substituoimaton tai fenyyllillä substituoitu C₁-C₄-alkyyli, substituoimaton tai C₁-C₄-alkyyllillä tai C₁-C₄-alkoksilla substituoitu fenyyli,

A on ryhmä >C=O, >CH~OH tai >CH~OR₃, missä R₃ on asyyli-ryhmä, edellyttäen, että toinen sidoksista y ja z on kak-

20 soissidos ja toinen on yksinkertainen sidos.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan (I) yhdiste,

tunnettu siitä, että A on ryhmä >C=O, >CH~OH tai >CH~OR₃,

25 R, R₁ ja R₂ ovat vety,

x, y ja z tarkoittavat yksinkertaisia tai kaksinkertaisia sidoksia, edellyttäen, että toinen sidoksista y ja z on kaksoissidos ja toinen yksinkertainen sidos.

30 3. Yhdiste, joka on

3,17-diokso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,

17β-hydroksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,

17β-asetoksi-3-okso-1'H-androst-4-eno[4,5-b]pyrroli,

3,17-diokso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,

35 17β-hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,

17β-asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4-dieno[4,5-b]pyrroli,

3,17-diokso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini,

17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini,

17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-4,6-dieno[4,5-b]pyrroliini,

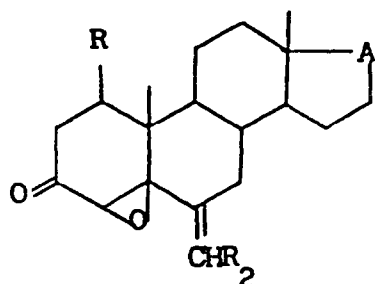
- 5 3,17-diokso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini,
17 β -hydroksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini tai
17 β -asetoksi-3-okso-1'H-androsta-1,4,6-trieno[4,5-b]pyrroliini.

10

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) kaavan (II) mukainen yhdiste

15



(II)

20

jossa R, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

25

M-N₃

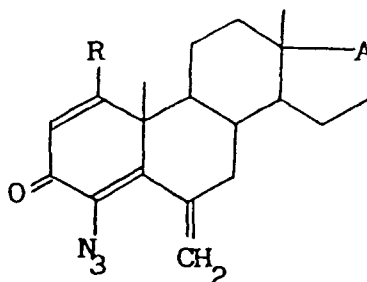
(III)

missä M on alkalimetalli- tai ammoniumkationi tai tri-C₁-C₆-alkyyilisilyyliryhmä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x ja z ovat yksinkertaisia sidoksia, y on kaksoissidos, R, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai

30

b) kaavan (IV) mukainen yhdiste

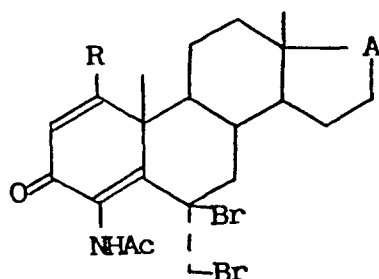
35



(IV)

jossa R ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, pyrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x ja y ovat kaksoissidoksia, z on yksinkertainen sidos, R₁ ja R₂ ovat vety, R ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai haluttaessa

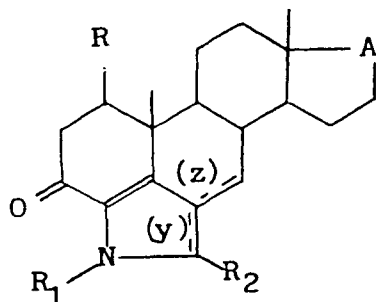
c) kaavan (V) mukainen yhdiste



(V)

jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, deasyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x ja z ovat kaksoissidoksia, y on yksinkertainen sidos, R₁ ja R₂ ovat vety, A ja R tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja/tai haluttaessa

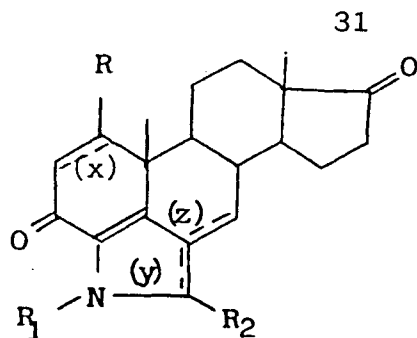
d) kaavan (IA) mukainen yhdiste



(IA)

jossa y, z, R, R₁, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydrataan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x on kaksoissidos ja y, z, R, R₁, R₂ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, ja/tai haluttaessa

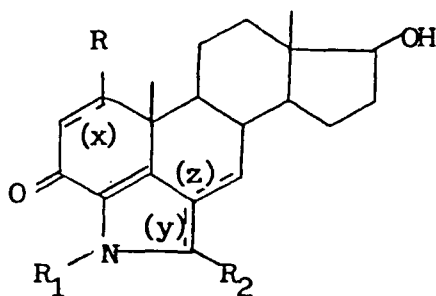
e) kaavan (IB) mukainen yhdiste



(IB)

jossa x, y, z, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin patent-
tivaatimuksessa 1, pelkistetään selektiivisesti, jolloin
saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on >CH~OH,
10 x, y, z, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin patenttivaat-
timuksessa 1, ja/tai haluttaessa

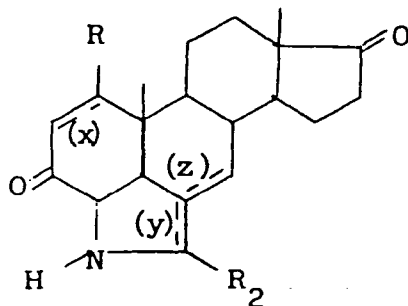
f) kaavan (IC) mukainen yhdiste



(IC)

missä x, y, z, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin patent-
tivaatimuksessa 1, asyloidaan selektiivisesti, jolloin
saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x, y, z, R, R₁
ja R₂ tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja A
25 on ryhmä >CH~OR₃, missä R₃ on asyyliryhmä, ja/tai halut-
taessa

g) kaavan (ID) mukainen yhdiste



(ID)

35

- missä x , y , z , R , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, asyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa x , y , z , R , R_2 ja A tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R_1 on asyyliryhmä ja A on karbonyyliryhmä, ja haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa erotetaan kaavan (I) yhdisteiden isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi.
- 5
- 10 5. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja- ja/tai laimennosainetta ja aktiiviainetta patenttivaatimuksen 1 mukaista kaavan (I) yhdistettä.
- 15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan (I) yhdiste käytettäväksi aromataasi-inhibiittorina.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste käytettäväksi estrogeenista riippuvaisten sairauksien hoidossa tai ehkäisyssä.
- 20 8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste käytettäväksi rinta-, kohdun limakalvo-, munasarja- tai haimasyövän, miesten rintojen kasvun, hyvänlaatuisen rintasairauden, endometrioosin, munasarjojen monirakkulaisuuden tai enenaikaisen puberteetin hoidossa tai ehkäisyssä.
- 25 9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) yhdisteen käyttö valmistettaessa aromataasi-inhibiittorina käytettävää lääkettä.
- 30 10. Menetelmä estrogeenista riippuvaisen sairauden hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, tunnettu siitä, että tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annostetaan terapeuttisesti tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) yhdistettä.
- 35