

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 791629 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 791629

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.05.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.05.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.05.1978 CH 5778/78-6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Biollaz, Michel, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(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

**Menetelmä pregnaanityyppisten steroidien hydroksiasetyyli- sivuketjun rakentamiseksi, uudet 21-hydroksi-20-okso-17 -
pregnaaninyhdisteet ja näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet.**

**Förfarande för uppbyggnad av hydroxiacetyl- sidokedjan i steroider av pregnan-typ, nya 21-hydroxi-20-oxo-17 -
pregnanföreningar samt farmaceutiska preparat, som innehållersådana föreningar.**

Menetelmä pregnaanityyppisten steroidien hydroksiasetyyli-sivuketjun rakentamiseksi, uusia 21-hydroksi-20-okso-17 α -pregnaani-yhdisteitä ja näitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita - Förfarande för uppbyggnad av hydroxiacetyl-sido-kedjan i steroider av pregnantyp, nya 21-hydroxi-20-oxo-17 α -pregnan-föreningar samt farmaceutiska preparat innehållande sådana föreningar

Tämä keksintö koskee ensisijassa uudenlaista yleistä menetelmää pregnaanityyppisten steroidien α - tai β -orientoituneen hydroksyyliasetyyli-sivuketjun rakentamiseksi, joka on tunnettu siitä, että käsitellään vastaavaa steroidikarbaldehydiä peräkkäin formaldehydi-dimetyylimerkaptaali-S-oksidilla sen alkali-metallisuolan muodossa, ja jollakin vahvasti happamalla hydrolysoivalla aineella.

Lukuisat 21-hydroksi-20-okso-17 β -pregnaaniyhdistet ovat tunnettuja terapeuttisesti arvokkaina aineina, joilla on sama teho kuin luonnollisilla kortikoideilla, toisin sanoen kuin lisämunuaisen kuorikerroksen hormoneilla, tai ne voivat toimia välituotteina tällaisten tehoaineiden valmistamiseksi. Tähän mennessä on näitä yhdisteitä valmistettu pääpainoisesti liittämällä mahdollisesti asyloitu hydroksyyli-ryhmä 21-asemaan vastaavassa 21-substituoimattomassa 20-oksopregnaani-yhdisteessä. Liittäminen tapahtuu tavallisesti useassa vaiheessa, useimmiten suoralla tai epäsuoralla halogenoinnilla, minkä jälkeen seuraa halogeenin

vaihto asyloksiryhmään. Useita tämän menetelmän muunnoksia on koottuna julkaisuun C. Djerassi (Editor): Steroid Reactions, sivut 578-586; Holden-Day, San Francisco, 1963, pääpiirteissään; niiden haittana on kuitenkin, että ne sopivat yksinomaan termodynaamisesti stabiileihin 17β -sarjan 20-oksoyhdisteisiin, kun taas vastaavissa 17α -isomeerisissä yhdisteissä k.o. reaktio-olosuhteissa ainakin osittain tapahtuu atominsiirto niiden muuttuessa uudelleen ensinmainituiksi yhdisteiksi. Voidaan myös lähteä steroidi-17-karbonihaposta, joka tällöin vastaavan happokloridin muodossa diatsometaanin kanssa muodostaa vastaavan diatsoketonin (21-diatso-20-okso-pregnaaniyhdiste) ja käsittelemällä tätä halutulla karbonihapolla, mieluummin etikkahapolla, saadaan tulokseksi haluttu lopputuote - 21-asyylioksi-20-okso-pregnaaniyhdiste. Myös tämä menetelmä on (vrt. edellä siteerattu katsaus) käyttökelpoinen vain 17β -sarjan isomeereille, kun taas 17α -karbonihapot ovat valmistettavissa vain monimutkaisten kiertoteiden kautta. Aivan yleisesti voidaan sanoa, että näille termodynaamisesti epästabiileimmille α -isomeereille ei ole olemassa luotettavaa systemaattista valmistustapaa, vaikka tällaisilla yhdisteillä on potentiaalinen farmakologinen kiinnostavuus.

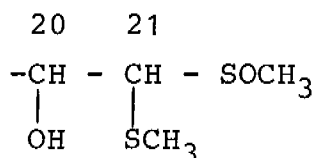
Keksinnön mukaisella menetelmällä sitävastoin ei ole kuvattuja haittoja ja voi tuottaa sekä β - kuten myös α -konfiguraation omaavia tuotteita: Ensiksikin ovat lähtöaineena käytetyt steroidi-karbaldehydit helposti saatavissa molempina konfiguraatioina, kuten vielä myöhemmin lähemmin kuvataan, toiseksi valmistetaan näitä lähtöaineita muuttamalla vastaavia 17- vast. 17α -oksosteroideja, siis yhdisteitä, jotka myös ovat saatavissa kokonaisynteettisillä menetelmillä. (Se seikka, että steroidien kokonaisynteesi on tullut yhä tärkeämmäksi, tekee keksinnön mukaisesta menetelmästä erikoisen arvokkaiksi hydroksyyliasetyylisivuketjullisten pregnaanisteroidien erittäin edullisena kokonaisynteettisenä steroidien valmistusmenetelmänä). Kolmanneksi, keksinnön mukainen reaktio ei vaadi 17-asemassa ratkaisevan konfiguraation osittaista isomerointia ja mahdollistaa täten lopputuotteen ongelmattoman eristyksen.

Tämä on erikoisen yllättävää, koska tunnetun tekniikan tason mukaan, esim. edellä esitetyn mukaan, on odotettavissa, että vahvasti emäksisen väliaineen käyttö ensimmäisessä vaiheessa ja vahvasti happamen väliaineen käyttö toisessa vaiheessa kulloin-

kin johtaisi sivuketjun enolisointiin ja siten sivuketjun isomerointiin termodynaamisesti stabiilisemmaksi konfiguraatioksi. Ettei näin tapahdu, ja että lopputuotteeseen saadaan jäämään lähtöaineen ratkaiseva konfiguraatio on eräs keksinnön mukaisen menetelmän tärkeimmistä, täydellisesti odottamattomista eduista.

Keksinnön mukaisen menetelmän ensimmäiseen vaiheeseen käytetty reagenssi on sinänsä tunnettu ja sen valmistus on kuvattu, vrt. K. Ogura ja G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters* 1972, no. 26, s. 2681-2684. Tässä julkaisussa on pohdittu myös reagenssin käyttöä yksittäisten yksinkertaisten α -hydroksialdehydien synteesiin, kuitenkin vakuuttavasti yleistämättä. Reagenssi valmistetaan, saattamalla formaldehydidimetyylimerkaptaali-S-oksidi ($\text{CH}_3\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\text{SO}\cdot\text{CH}_3$) reagoimaan hydrokarbyylialkalimetalli-yhdisteen kanssa aproottisessa liuottimessa. Edullinen alkalimetalli on litium; lisäksi voidaan käyttää myös natriumia tai kaliumia. Hydrokarbyylitähde organometalliyhdisteessä on esimerkiksi aryyli, erityisesti monosyklinen aryyli, kuten mieluummin fenyyli, tai alempialkyyli, erityisesti primäärinen alkyyli, kuten aivan erityisesti butyyli. Edullisia organometalliyhdisteitä (hydrokarbyyli-alkalimetalliyhdisteitä) ovat fenyyllilitium ja ennenkaikkea butyyllilitium. Aproottisina liuottimina reagenssin valmistukseen sopivat erityisesti hiilivedyt ja eetterit, mieluummin sellaiset joiden kiehumispiste on alle 125°C . Hiilivetyjen joukosta ovat edullisia kyllästetyt alifaattiset tai sykloalifaattiset hiilivedyt, kuten erityisesti pentaani, heksaani ja heptaani, vastaavasti sykloheksaani, edelleen tulevat kyseeseen myös aromaattiset hiilivedyt, kuten varsinkin bentseeni. Edullisia eettereitä ovat toisaalta alifaattiset eetterit, erityisesti dietyylieetteri ja 1,2-dimetoksietaani, toisaalta sykliset eetterit, kuten tetrahydropyraani, dioksaani ja ennenkaikkea tetrahydrofuraani. Myös voidaan käyttää kahden tai useamman tällaisen liuottimen yhdistelmiä. Reagenssin valmistus tapahtuu tavanomaisesti lisäämällä organometalliyhdisteen liuos formaldehydi-dimetyylimerkaptaali-S-oksidin liuokseen alle 0°C :n lämpötilassa, tavallisesti noin -25° - -15° :ssa; organometalli-yhdisteen ylimäärää on mieluummin vältettävä. Tähän in situ valmistetun reagenssin liuokseen lisätään sitten reagoimaan saatettava steroidi-aldehydi, tavallisesti liuoksen muodossa jossain mainituista liuottimista. Reaktiolämpötila on noin -50 ja $+50^\circ\text{C}$:n välillä, edullisesti -20° -

0^o:n välisellä alueella. Primäärinen reaktioseos hajotetaan reaktion päätyttyä, toisin sanoen kulloinkin käytettyjen reaktio-olosuhteiden mukaan, noin 1-24 tunnin kuluttua, vedellä ja työtä jatketaan tavalliseen tapaan. - On suositeltavaa noudattaa tavallisia toimenpiteitä, jotka koskevat organometalliyhdisteiden kanssa työskentelyä sekä reagenssin valmistuksen yhteydessä että myös varsinaisen kondensaation yhteydessä, esim. välttämällä proottisten liuotinten, kuten erityisesti alkoholin ja veden jäännöksiä, erityisesti myös ilman kosteuden muodossa, ja työskentelemällä inerttikaasuatmosfäärissä, kuten erityisesti argonissa. - Reaktio johtaa tuotteeseen jonka sivuketjuille on ominaista osakaava



Koska tässä sivuketjussa sekä 20-asemassa oleva C-atomi (hydroksyyli-ryhmän) kuten myös 21-asemassa oleva C-atomi (molempien rikki-pitoisten ryhmien ansiosta) on asymmetrinen, toisin sanoen niillä voi olla joko absoluuttinen konfiguraatio R tai S, on todellinen reaktiotuote useiden neljän mahdollisen stereoisomeerin (toisin sanoen 20R,21R-; 20R,21S-; 20S,21R- ja 20S,21S-)-seos, joita voi esiintyä vaihtelevassa, epäspesifisessä suhteessa. Tästä ei kuitenkaan ole mitään haittaa jatkotyöskentelyn kannalta toisessa keksinnön mukaisessa menetelmävaiheessa, koska kaikki neljä isomeeriä tuottavat saman lopputuotteen; sentakia isomeeriseoksen erotus ei ole tarpeen.

Reaktion aikana on ensimmäisen reaktiovaiheen mukaan edullista väliaikaisesti suojata muut lähtöaineessa mahdollisesti olevat oksoryhmät, kuten varsinkin 3-oksoryhmä, mutta myös esim. 11-, 12-, 18- tai 19-oksoryhmä, eitoivotulta reaktiolta. Oksoryhmien väliaikaiseen suojaamiseen käytetään tavallisia toimenpiteitä: esim. pelkistetään oksoryhmä hydroksyyli-ryhmäksi ja tämän jälkeen regeneroidaan hapetuksella, tai muutetaan erityisesti emäksiä kestäväksi funktionaaliseksi johdannaiseksi ja tämän jälkeen vapautetaan tavanomaiseen tapaan, esim. hydrolyysillä. (Lähtöaine voi edullisesti sisältää tällaisia oksoryhmiä jo aikaisemmin, valmistuksen yhteydessä suojatussa muodossa).

Emäksiä kestävinä funktionaalisina johdannaisina oksoryhmien suojaamiseksi tulevat kyseeseen erityisesti ketaalit ja asetaalit, vast. tioketaalit ja tioasetaaalit. Ensinmainittujen joukosta ovat edullisia alempialkanoleista, kuten metanolista tai etanolista, ja erityisesti 1,2- tai 1,3-alempialkaanidioleista, kuten 1,2- tai 1,3-propaanidiolista, 1,2- tai 2,3-butaanidiolista, ja ennenkaikkea etyleeniglykolista johdetut johdannaiset. Tioketaaleina, vast. tioasetaaaleina tulevat kyseeseen erityisesti jo mainittujen alkanolien ja ennenkaikkea diolien rikkianalogeista johdetut johdannaiset; erikoisen edullisia ovat etyleeniditio-johdannaiset. 3- sekä 19-oksoryhmän suojaamiseen ovat ketaalit ja erityisesti tioketaalit, jotka ovat edellämainitun tyyppisiä, sopivia.

Suojattavien oksoryhmien ketalisointi tai tioketalisointi vast. asetalisointi tai tioasetalisointi tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, erityisesti happokatalyyysin olosuhteissa ja mahdollisesti käyttäen vettä poistavia aineita, vast. atseotrooppisen tislauksen olosuhteissa. Reagenssina käytetään tavallisesti edellämainittuja alkoholeja, vast. tioleja sellaisinaan, tai myös niiden reaktiokykyisinä johdannaisina, kuten asetaaleja tai ketaaleja, vast. tioasetaaaleja tai tioketaaleja erityisesti sellaisia, joissa karbonyylikomponentit ovat helposti haihtuvia kuten esim. 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaania vast. 2,2-dimetyyli-1,3-ditiolaania. Näiden suojaryhmien lohkaus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla hydrolysoimalla, mieluummin yleisissä happokatalyyysin olosuhteissa. Tioketaalien ja tioasetaalien kohdalla työskennellään edullisesti mahdollisimman lievissä happamissa olosuhteissa, mutta lisäten rikkiä sitovaa yhdistettä, esim. metallisuolaa, erityisesti raskasmetallisuolaa, kuten kadmium-karbonaattia ja/tai elohopea-II-kloridia. Koska viimeksimainittu aine itsessään reagoi happamesti veden läsnäollessa, ei sitä käytettäessä tarvitse lisätä happoa katalyysaattoriksi.

Jos väliaikaiseen suojaukseen käytetään rikkipitoista johdannaista, on edullista poistaa suojaryhmä vielä ennen toista menetelmävaihetta, jotta vältettäisiin häiriöt lopullisen aldehydiryhmän vapauttamisen kuluessa.

Kun oksoryhmä suojataan väliaikaisesti muuttamalla se hydroksyyli-ryhmäksi, käytetään tähän tarkoitukseen tavanomaisia

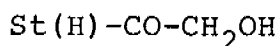
menetelmiä, erityisesti pelkistystä, esim. diboraanin tai kompleksisten hydridien, kuten litiumaluminiumhydridin tai natriumboorihydridin avulla. Oksoryhmän jälleenmuodostukseen hydroksyyli-ryhmän myöhemmin suoritettavalla hapetuksella (vast. dehydrauksella) käytetään myös tavanomaisia menetelmiä; edullisina hapettimina toimivat tällöin 6-arvoisen kromin yhdisteet, kuten erityisesti kromitrioksidi, kromihappo ja sen alkalimetallisuolat, jolloin reaktioväliaineena käytetään edullisesti alempiä alkaanikarbonihappoja, kuten etikka- ja propionihappoa tai pyridiiniä tai asetonia, mahdollisesti laimentamalla halogenoidulla alempiä alkaanilla, kuten dikloorimetaanilla tai kloroformilla ja pitämällä reaktiolämpötilaa edullisesti huoneen lämpötilaa alhaisempana. Tällainen suojaus on erityisen sopiva 11-oksoryhmälle, joka sen jälkeen reaktion aikana on 11 α - tai erityisesti 11 β -hydroksyyli-ryhmänä, jolloin se voidaan liittää jo aikaisemmin, esim. lähtöaineen valmistuksen yhteydessä.

Keksinnön mukaisen menetelmän toinen vaihe käsittää ensimmäisestä menetelmävaiheesta saadun isomeeriseoksen käsittelyn vahvasti happamalla hydrolysoivalla aineella, esim. jollakin väkevällä epäorgaanisella happipitoisella hapolla, kuten fosforihapolla, rikkihapolla tai perkloorihapolla, tai jollakin halogeenivetyhapolla, kuten erityisesti kloorivetyhapolla, tai myös jollakin orgaanisella sulfonihapolla, kuten metaanisulfonihapolla, bentseenisulfonihapolla, tolueenisulfonihapolla, p-bromi- tai p-klooribentseenisulfonihapolla. Reaktio tapahtuu kulloinkin veden läsnäollessa tavanomaisessa orgaanisessa liuottimessa, mieluummin veteen sekoittuvassa liuottimessa, tai sellaisessa liuotinaineseoksessa, joka on tavallinen happamen hydrolyysin kohdalla. Tavanomaiset rikkinpoistoaineet, joita käytetään tioketaalien tavanomaisessa hydrolyysissä, esim. kadmium- ja elohopeasuolat eivät tässä käsittelyssä ole tarpeen. - Työskentely suoritetaan 0 - 100°C:n lämpötiloissa, mieluummin huoneenlämpötilassa; reaktion kesto riippuu kulloisistakin olosuhteista (lämpötila, happo- ja lähtöainekonsentraatio, liuotin-, jne.) 0,5 - 24 tuntia. Tässä happamassa käsittelyssä lohkaistaan ensin rikkipitoiset 21-asemassa olevat substituentit sivuketjusta, jonka osakaava on $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{SCH}_3)\text{SOCH}_3$ ja vapautetaan α -hydroksialdehydi, jonka osakaava on $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{O}$,

tämä isomeroidaan heti reaktio-olosuhteissa todennäköisesti enolin kautta. halutuksi 21-hydroksi-20-okso-lopputuotteeksi, jonka osakaava on $\text{-CO-CH}_2\text{OH}$.

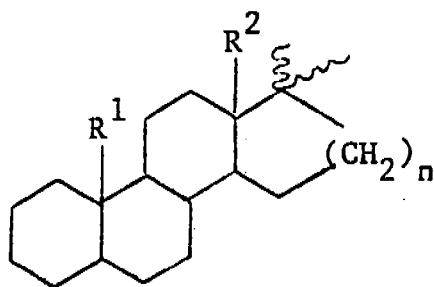
Haluttaessa voidaan lopputuotteet eristää myös vastaavien 21-estereiden muodossa, toisin sanoen reaktioon liittyvällä tavanomaisella esteröinnillä (katso seuraavaa).

Keksinnön mukaisesti saatavia lopputuotteita voidaan karakterisoida yleisellä kaavalla I,



I

jossa St tarkoittaa kaksiarvoista steroiditähdettä, jonka yleinen kaava on



(St)

jossa n on luku 1 tai 2, R¹ tarkoittaa vetyatomia, metyyliä, vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua formyyliä, tai vapaata tai esteröityä karboksyyliä, ja R² tarkoittaa mahdollisesti halogenoitua alempialifaattista hiilivetytähdettä, jossa on 1-3 hiiliatomia, vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua formyyliä, tai vapaata tai esteröityä karboksyyliä, ja jossa on yhdessä tai useammassa asemista 1-16 kaksoissidoksia, halogeeniatomeja, alempialkyyliähteitä, metyleenisiltoja, vapaita tai funktionaalisesti muunnettuja oksoryhmiä ja/tai oksidoryhmiä, sekä jonkin syklosteroidin 3 α ,5-transanulaarinen yksinkertainen C-C-sidos yksittäin tai tarkoituksenmukaisissa yhdistelmissä. Aaltoviivat edelläesitettyssä kaavassa tarkoittavat erityisesti, että sivuketju voi olla sekä α - tai myös β -orientoitu. Kaksoissidokset sijaitsevat edullisesti asemissa 1,2-, 4,5-, 5,6-, 5,10-, 6,7- ja/tai 9,11-, hydroksyyli-ryhmät asemissa 3 α -, 6 β -, 7 α -, 11 α -, 12 α - ja varsinkin 3 β - ja 11 β -asemassa, halogeeni-

atomit, kuten erityisesti kloori- ja fluoriatomit asemissa 6 α -, 9 α - ja 11 β -, alempialkyyli-tähteet, erityisesti metyyli-tähteet 2 α -, 6 α -, 7 α -, 16 α - ja 16 β -asemissa, oksoryhmä 3- tai 11-asemassa, oksidoryhmä 5 α ,6 α -, 5 β ,6 β -, 6 α ,7 α -, 9 α ,11 α -, 11,18- ja 6 β ,19-asemissa. Erikoisen edullisiksi ja tarkoituksenmukaisiksi yhdistelmiksi substituentteille renkaissa A ja B lukeutuvat esim. vapaa tai esteröity 3 β -hydroksi-5-eeni- tai 3 β -hydroksi-6 β ,19-oksido-5 α -ryhmittymä, vapaa tai eetteröity 3-hydroksi-1,3,5(10)-trieneni ja 3 α ,5 α -syklo-6 β -hydroksi-ryhmittymä, sekä vapaa, ketalisoitu tai tioketalisoitu 3-okso-4-eeni-, ja 3-okso-4,6-dieeni-ryhmittymä. Erikoisen edullisiksi funktionaalisiksi ryhmiksi renkaassa C, jotka kombinoituvat renkaiden A ja B funktionaalisten ryhmittymien kanssa, lukeutuvat ensisijassa 9,11-kaksoissidos, 9 β ,11 β -oksidoryhmä ja 11 β -hydroksyyli-ryhmä: erityisesti on mainittava myös 18 $\rightarrow$ 11 β -laktoni-sidos sekä 18-aldehydoryhmän puoliketaali-muodon happisilta 11 β ,18, jollainen esiintyy esim. aldosteronissa.

Käsite "alempi", esiintyessään missä tahansa orgaanisen tähteen yhteydessä, merkitsee vastaavaa, enintään 7, mieluummin enintään 4 hiiliatomia sisältävää tähdettä.

Symboli n tarkoittaa mieluummin lukua 1.

Alempialkyyli-tähde on esim. n-propyyli-, i-propyyli-, n-butyli-, i-butyli-, sek.butyli-, tert.-butyyli-, haarautunut tai mieluummin suora pentyyli-, heksyyli- tai heptyyli-tähde, ennenkaikkea kuitenkin etyyli- tai metyyli-tähde. Alempialifaattisena hiilivetytähteenä on alempialkyyli-tähde, esim. jokin edellä mainituista, joka mahdollisesti sisältää vielä yhden tai kaksi monikertaissidosta, toisin sanoen kaksoissidosta tai asetyleenisidosta, kuten esim. vinyyli-, allyyli-, propadienyyl-, propargyyli- tai etinyyli-tähde.

Jo karakterisoitu alempialifaattinen hiilivetytähde vast. alempialkyyli-tähde voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, kuten erityisesti fluori- ja/tai klooriatomeilla, kuten esim. trifluorimetyyli-, difluorimetyyli- tai 2-kloorifenyyli-tähteellä.

Funktionaalisesti muunnettu oksoryhmä tai formyyliryhmä on erityisesti ketalisoitu vast. aetalisoitu tai tioketalisoitu vast. tioasetalisoitu okso- vast. formyyliryhmä, esim. sellainen, jota käytetään edelläkuvattujen väliaikaisten suojausten yhteydessä.

Eetteröity hydroksyyli-ryhmä voi olla alempialkoksi-, erityisesti suoraketjuinen alempialkoksi-ryhmä, esim. metoksi-, etoksi-, propoksi- ja butoksi-ryhmä; ennenkaikkea se on kuitenkin helposti lohkeavalla suojaryhmällä eetteröity hydroksyyli-ryhmä. Eetterintapaisina suojaryhminä tulevat kyseeseen erityisesti seuraavat: aryyllillä, varsinkin fenyyllillä, 1-asemassa substituoitu alempialkyyli-tähde, kuten esim. bentsyyli- ja trifenyyli-metyyli-tähde; alempialkoksi-ryhmällä, kuten jollakin mainituista, 1-asemassa substituoitu alempialkyyli-tähde, esim. 1-butoksietyyli- tai 1-metoksietyyli-tähde; lisäksi heterosykliset tähteet 2-tetrahydrofuryyli- ja erityisesti 2-tetrahydropyranyyli-tähteen-tyyppiset; ja lopuksi myös samanlaisilla tai erilaisilla hiilivetytähdeillä trisubstituoitu silyyli-ryhmä, erityisesti trialempialkyyli-silyyli-ryhmä, esim. trimetyylisilyyli- ja trimetyyli-tert.butyyli-silyyli-ryhmä.

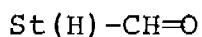
Esteröity hydroksyyli-ryhmä on varsinkin sellainen, joka on esteröity karbonihapolla; se voi kuitenkin olla myös laktonisoituna hydroksyyli-ryhmänä, molekyylissä olevan karboksyyli-ryhmän esteröimänä.

Karbonihappo-komponentteina esteröidyssä hydroksyyli-ryhmässä tulevat ensisijassa kyseeseen steroidikemiassa tavalliset karbonihapot, erityisesti enintään 18 hiiliatomia sisältävät monokarbonihapot, kuten alifaattiset karbonihapot, varsinkin muurahaishappo tai alempialkaanikarbonihappo, joiden alempialkyyli-tähde on jokin edellämainituista, ensisijassa propioni-, voi-, isovoi-, valeriana-, isovaleriana-, n-heptyyli- ja dietyyli-tietikkahappo ennen kaikkea kaproni-, trimetyyli-tietikka- ja etikkahappo; kuitenkin myös vastaavat halogenoidut alempialkaanikarbonihapot, kuten kloorietikkahappo, trikloori- tai trifluoretikkahappo; sekä sykloalifaattiset, sykloalifaattis-alifaattiset ja aromaattiset karbonihapot, esim. mahdollisesti halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla, hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkyyllillä ja/tai nitrolla

substituoidut bentsoehapot tai vastaavat aryyli- tai aryyli-oksi-alempialkaanikarbonihapot, mutta myös vastaavat dikarbonihapot, joissa on enintään 12 hiiliatomia, esim. meripihka-, glutaari-, adipiini- ja ftaalihappo.

Esteröidyillä karboksyyli-ryhmällä ei ole ymmärrettävä vain karboksyyli-ryhmää, joka on alkoholin kanssa muodostamansa esterin muodossa, erityisesti alempialkanolin kanssa muodostamansa esterin muodossa, vaan myös niitä, jotka muodostavat 6- tai erityisesti 5-jäsenisen laktonirenkaan sopivalla etäisyydellä molekyyllisessä sijaitsevan hydroksyyli-ryhmän kanssa.

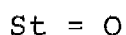
Keksinnön mukaisesti lähtöaineena käytetyt steroidialdehydit ovat karakterisoitavissa yleisellä kaavalla



II

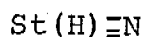
jossa St tarkoittaa samaa kuin edellä. Mikäli nämä lähtöaineet eivät ole jo tunnettuja, saadaan ne sinänsä tunnetuilla yleisillä menetelmillä, esim. saattamalla reagoimaan vastaava 17-vast. 17a-oksoyhdiste Wittig'in mukaan metoksimetyleenitrifenyylifosforaanin tai jonkin analogisen reagenssin kanssa ja suorittamalla tämän jälkeen välituotteena saatavan 17-vast. 17a-metoksimetyleenin-yhdisteen happokatalysoitu hydrolyysi (tätä menetelmää käyttäen saadaan kuitenkin vain termodynaamisesti stabiilia isomeeria).

Keksinnön mukaisen menetelmän eräässä edullisessa suoritusmuodossa käytetään lähtöaineita, jotka valmistettiin erityisellä, erikoisen edullisella mainittujen menetelmien yhdistelmällä. Tämä erityinen, keksinnön mukaisen menetelmän muoto on tunnettu siitä, että muutetaan yleisen kaavan III mukainen ketoni



III

jossa St tarkoittaa samaa kuin edellä, ensin reaktiolla tosyyylimetyyli-isosyanidin ($\text{Ts}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$) kanssa vastaavaksi syano-steroidiksi jonka yleinen kaava on



jossa St tarkoittaa samaa kuin edellä, pelkistetään tämä sinänsä tunnetulla tavalla esim. di-isobutyylialuminiumhydridil-

lä tai jollakin analogisella pelkistimellä, vastaavaksi steroidikarbaldehydiksi, joka on edellä karakterisoidun yleisen kaavan II mukainen, ja muutetaan tämä sen jälkeen jo kuvatun keksinnön mukaisen päämenetelmän mukaan lopputuotteiksi, jotka ovat edellä karakterisoidun yleisen kaavan I mukaisia. - Edullisesti suojataan kaikki mahdollisesti molekyylissä olevat, reaktioon osaaottamattomat oksoryhmät väliaikaisesti näiden reaktioiden ajaksi, mieluummin edellä päämenetelmässä kuvatulla tavalla; on edullista, jos tämä suojaus ei rajoita vain syano-yhdisteen muodostukseen ja sen pelkistykseen, vaan ulottuu myös sitä seuraavaan keksinnön mukaiseen käsittelyyn metalloidulla reagenssilla.

Kaavan III mukaisen oksoyhdisteen reaktio tosyylimetyyli-isonitriiliin kanssa tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, erityisesti analogisesti julkaisussa Tetrahedron 31, 2151 ja 2157 (1975) kuvatun menetelmän mukaan. Tuotteena saadaan tavallisesti α - ja β -isomeerien seosta, joka voidaan eristää tavanomaisia fysikaalisia erotusmenetelmiä käyttäen yksittäisiksi yhdisteiksi. Tämä valmistusmenetelmä on mitä kiinnostavin yleisenä menetelmänä muuten hyvin vaikeasti saatavien α -sarjan (toisin sanoen termodynaamisesti vähemmän stabiilien isomeerien) kohdalla.

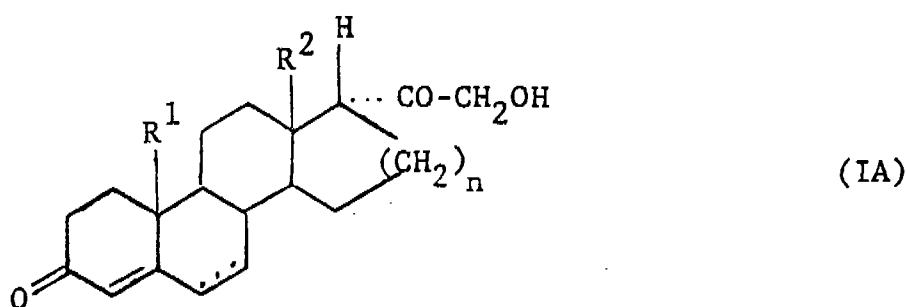
Kaavan IV mukaisten syano-yhdisteiden valmistus kaavan II mukaisiksi karbaldehydeiksi tapahtuu myös sinänsä tunnetulla tavalla, erityisesti di-isobutyylialuminiumhydridillä, jonka kaava on $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2)_2\text{AlH}$ analogisesti julkaisussa J. Org. Chem. 29, 3046 (1964) ja J. Org. Chem. 35, 858 (1970) kuvatun menetelmän mukaan. Tämä on myös sentakia edullinen, koska sen tavanmukaisen suorituksen yhteydessä ei tapahdu lainkaan jonkin vähemmän stabiilin 17α -karbaldehydin epimerisointia 17β -isomeerikseen, vaikka tällainen komplikaatio on odotettavissa.

Mm. on keksinnön mukainen menetelmä edullinen pregnaani-sarjan aldosteroni-antagonisoivien 19-hapetettujen 21-hydroksiyhdisteiden valmistusmenetelmän muunnos, joita on kuvattu belgialaisessa patenttijulkaisussa no. 867.634 (case 4-11164).

Esilläoleva keksintö koskee myös yleisen kaavan I mukaisia

menetelmätuotteita, mikäli ne ovat uusia. Nämä voivat esiintyä sellaisinaan, tai myös 21-esterinsä muodossa edellä erityisen edullisiksi kuvattujen estereidensä muodossa steroidikemiassa tavallisten karbonihappojen kanssa. Esterit voidaan saada haluttaessa suorittamalla jälkeensä tavallinen vapaan 21-hydroksyyli-ryhmän asylointi primäärisissä kaavan I mukaisissa lopputuotteissa jollakin vastaavalla hapolla tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella, kuten erityisesti anhydridillä tai halogenidilla.

Erikoisen edullisia ovat uudet kaavan Ia mukaiset yhdisteet



jossa n , R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja niiden 6,7-dehydrojohdannaiset ja ennenkaikkea niiden joukossa erityisesti sellaiset, joissa R^2 tarkoittaa metyyliä tai trifluorimetyyliä ja R^1 hydroksimetyyliä, metoksimetyyliä, asetoksimetyyliä tai vetyä ja, jos n on 2 ja/tai R^2 on difluorimetyyli, myös metyyliä, ja aivan erityisesti sellaisia, joissa n on 1. Myös nämä yhdisteet voivat olla 21-esterinsä muodossa, erityisesti jo mainittujen esterinsä, varsinkin asetaattinsa muodossa.

Nämä erikoisen edulliset yhdisteet voivat toimia ei vain arvokkaina välituotteina farmakologisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistuksessa, esim. niiden β -isomeerien valmistuksessa vaan näillä on myös arvokkaita fysiologisia vaikutuksia, erityisesti lämmiveristen, erityisesti ihmisen luonnollisten hormonien agonisteina ja antagonisteina. Niinpä esimerkiksi 19,21-dihydroksi-17 α -pregn-4-eeni-3,20-dionilla on erinomainen antigestageeninen teho, joka on osoitettavissa esim. modifioi-

dussa Clauberg-PcPhail-kokeessa estrogeenilla ja tämän jälkeen progesteronilla käsitellyillä infantiileilla kaniini-naarailla, erityisesti paikallisella kohdunsisäisellä annostuksella. Tämän mukaan ne ovat käyttökelpoisia hormonaalisessa hoidossa sukupuolihormonien ja lisämunuaisen kuorikerroshormonien säätelyssä. Niinpä esimerkiksi viimeksi mainittu yhdiste on erikoisen sopiva sellaisenaan tai esterinsä muodossa, kuten monoasetaattinsa ja erityisesti diasetaattinsa muodossa progesteronin vaikutusten ehkäisyssä ja täten erikoisen sopivia anti-konseptioniin, ennen kaikkea postcoitalisena kontraceptivumina. Vastaavia ominaisuuksia ja käyttömahdollisuuksia on myös saatavilla 6,7-dehydroanalogeilla, ensi sijassa 19,21-dihydroksi-17 α -pregna-4,6-dieeni-3,20-dionilla.

Tämä keksintö ei rajoitu menetelmän ja sen erityisten suoritustuotojen yhteydessä vain luonnossa esiintyvien edullisten D-sarjan steroidien piiriin, vaan ulottuu myös vastaaviin L-sarjan antipodeihin ja molempien antipodien raseemisiin seoksiin, sekä steroidien kokonaissynteisiin. Käsite "steroidi" on käsitettävä tässä mielessä koko tekstissä.

Keksintö koskee myös niitä edelläesitetyn menetelmän suoritustuotoja, joissa lähdetään missä tahansa menetelmänvaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmävaiheet, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktioolosuhteissa.

Tämä keksintö koskee myös vähintään yhtä uutta, kaavan I tai kaavan Ia mukaista yhdistettä sisältävää valmistetta, jota käytetään erityyppisten hormonitoiminnan häiriöiden hoitoon. Ne sisältävät tehokkaan määrän tehoainetta yksinään tai seoksena epäorgaanisen tai orgaanisen, kiinteän tai juoksevan, farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, ja haluttaessa myös muiden farmakologisesti vast. terapeuttisesti arvokkaiden aineiden kanssa ja sopivat erikoisesti enteraaliseen, esim. oraaliseen tai rektaaliseen, tai parenteraaliseen annostukseen.

Käsitteellä "tehoaine" tarkoitetaan koko seuraavassa tekstissä kaavan I ja erityisesti kaavan Ia mukaista yhdistettä sellaisenaan, jona se on edellä määriteltä yleisin ja erityisesti spesifisin merkityksin.

Tämä keksintö koskee varsinkin farmaseuttisia kokoonpanoja jotka sisältävät tehoaineena vähintään yhtä keksinnön mukaista kaavan IA mukaista yhdistettä (mukaan luettuna 6,7-dehydrojohdannaiset ja 21-esterit) steriilin ja/tai isotonisen vesiliuoksen muodossa, tai myös seoksessa ainakin yhden kiinteän tai puolikiinteän kantaja-aineen kanssa.

Tämä keksintö koskee myös lääkaineita, sekä ensi sijassa lääkaineita yksikköannosmuodossa, jotka sisältävät vähintään yhtä keksinnön mukaista yhdistettä yksinään tai seoksena yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa, erityisesti sellaisten kiinteässä muodossa olevien kantaja-aineiden kanssa.

Keksintö koskee erityisesti lääkaineita tablettimuodossa (mukaanlukien imeskeltävät tabletit, rakeet ja pastillit), rakeiden, kapseleiden, pillereiden, ampullien, kuiva-astioiden tai suppositorioiden muodossa, jotka sisältävät vähintään yhtä mainituista tehoaineista, yksinään tai seoksena yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa.

Ilmaisu "lääkeaine" on käytetty tässä selityksessä kuvaamaan yksittäisiä erillisiä annoksia, joilla on yhtenäinen koostumus, jotka sopivat lääkinnälliseen käyttöön. Ilmaisu "lääkeaine yksikköannosten muodossa" on tässä selityksessä käytetty kuvaamaan yksittäisiä erillisiä annoksia, joilla on yhtenäinen koostumus, jotka sopivat lääkekäyttöön ja jotka kulloinkin sisältävät yksinään spesifisen määrän keksinnön mukaista tehoainetta, joka vastaa noin 0,025-4, mieluummin 0,1-1 päiväannosta.

Kantaja-aineita joita käytetään farmaseuttisissa kokoonpanoissa, (esim. granulaateissa) tablettien, rakeiden, kapseleiden ja pillereiden valmistukseen ovat esim. seuraavat:

a) Laimennusaineet, esim. tärkkelykset, sokerit, kuten laktoosi, glukoosi ja sakkaroosi, manniitti, sorbiitti ja piihappo,

b) sideaineet, kuten karboksimeetyyliselluloosa ja muut selluloosajohdannaiset, algiinihappo ja sen suolat, kuten natriumalginaatti, liivate, ja polyvinyylipyrrolidoni.

c) kosteuden säätelyaineet, esim. glyseriini,

d) hajotusaineet, esim. agar-agar, kalsiumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti.

e) hidastusaineet tehoaineen imeytymisen hidastamiseksi, esim. parafiini,

f) resorption nopeuttajat, esim. kvaternääriset ammoniumyhdisteet.

- g) pinta-aktiiviset aineet, esim. setyylialkoholi ja glyseriininimonostearaatti,
- h) absorptioaineet, esim. kaoliini ja bentoniitti,
- i) juoksevuuden säätely- ja liukastusaineet, esim. talkki, kalsiumstearaatti, magnesiumstearaatti ja kiinteät polyetyleeniglykolit. Nämä ja vastaavat samankaltaiset kantaja- vast. apuaineet voivat toimia myös useampaan edellämäinittuun tarkoitukseen.

Tabletit, rakeet, kapselit ja pillerit jotka sisältävät edellä mainittuja keksinnön mukaisia farmaseuttisia kokoonpanoja, voidaan päällystää tavallisilla päällyksillä ja pintamateriaaleilla, joihin sekoitetaan haluttaessa väriaineita tai pigmenttejä, esim. identifiointitarkoituksiin. Näillä päällyksillä voi olla myös sellainen koostumus, joka mahdollistaa tehoaineen hidastetun liukenemisen; tähän tarkoitukseen sopivat esim. vaha- ja selluloosa- valmistheet, kuten asetyyliselluloosaftalaatti tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti.

Nämä koostumukset voidaan työstää myös mikrokapseleiden muotoon.

Parenteraaliseen annostukseen käytettyjä lääkkeitä ovat mieluummin ampullit, jotka sisältävät yksittäisannoksen keksinnön mukaista tehoainetta, erityisesti vesiliukoisen fysiologisesti kestävän suolan muodossa, vesiliuoksena, joka mieluummin on steriloitu ja mahdollisesti sisältää tavanomaisia puskurointiaineita ja/tai neutraaleja epäorgaanisia suoloja, kuten natriumkloridia, apuaineena isotonian säätämiseksi veressä. Tällainen vesiliuos sopii hyvin myös injisoitavien kiintoaine-lääkeainemuotojen valmistamiseen, kuten kuiva-astioiden valmistamiseen, joissa kerta-annosta vastaava määrä liuosta haihdutetaan tavalliseen tapaan, esim. lyofilisoimalla, ja kiinteä jäännös sekoitetaan steriiliin veteen vasta välittömästi ennen käyttöä injektiooliuksen muotoisena.

Kantaja-aineeksi farmaseuttisia koostumuksia varten suppositorioiden valmistamiseksi sopivat tavalliset suppositorio-perusmassat, esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, kuten kaakaovoi, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Liivate-rektaalikapselit sisältävät perusainemassana esim. nestemäisiä triglyseridejä, polyetyleeniglykoleja tai parafiinihiilivetyjä.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät mieluimmin noin 0,1-99,5, erityisesti noin 1-90 paino-% tehoainetta.

Suositteltu vuorokausiannos 75 kg painavalle lämminveriselle on noin 5-500 mg, mieluimmin noin 20-300 mg, se voi kuitenkin vaihdella laajoissa rajoissa riippuen lajista, iästä ja yksilöllisestä vastustuskyvystä.

Edellämainittujen keksinnön mukaisten farmaseuttisten koostumusten, valmisteiden, lääkeaineiden ja kerta-annosmuodossa olevien lääkeaineiden valmistus tapahtuu tavanomaisten, lääkeaine-teollisuuden käyttämien, sinänsä tunnettujen valmistusmenetelmien mukaan, esim. tavallisten sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, rakeistus-, liuotus- ja lyofilisointimenetelmien mukaan, jolloin haluttaessa työskennellään steriileissä olosuhteissa tai steriloidaan välituote tai valmis tuote.

Tämä keksintö koskee myös keksinnön mukaisten tehoaineiden käyttöä erilaisten hormonaalisten, erityisesti sukupuolihormonaalisten häiriöiden torjuntaan ihmisellä ja muilla lämminverisillä, sekä vastaavaa terapeutista menetelmää, joka on karakterisoitu vähintään yhden keksinnön mukaisten tehoaineiden annostuksesta yksinään tai yhdessä yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa tai lääkeaineen muodossa. Keksinnön mukaiset tehoaineet annostetaan tällöin enteraalisesti, esim. oraalisesti, rektaalisesti, vaginaalisesti tai intrauteriinisesti, tai parenteraalisesti, kuten intraperitoneaalisesti tai intravenöösisti.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka havainnollistavat keksintöä, kuitenkin sitä rajoittamatta on lämpötilat ilmaistu Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

a) Argon-atmosfäärissä valmistetaan 34 g:sta kaliumia ja 920 ml:sta tert.butanolia kalium-tert.butoksidiliuos; tähän ti-putetaan nopeasti, samalla sekoittaen, liuos, jossa on 45 g 3,3-etyleeniditio-19-hydroksi-androsta-4,6-dieeni-17-onia 1000 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania huoneen lämpötilassa argon-atmosfäärissä. 15-minuuttisen sekoittamisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 90 minuutin kuluessa 25^o:ssa liuos, jossa on 35,5 g tosyylimetyyli-isosyanidia 1000 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania, sekoitetaan vielä tunnin ajan, ja kaadetaan jääveteen. Orgaaninen kerros erotetaan, vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla, ja yhdiste-

=
akemurteen
81628
määrä 6

tyt orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväällä; eluoidaan heksaani-etyyliasetaatin (4:1) seoksella 24 g 3,3-etyleeniditio-17 β -syanoandrosta-4,6-dieeni-19-olia, sul.p. 180-181 $^{\circ}$ yksinkertaisen kiteytyksen jälkeen metyleenikloridi-di-isopropyylieetteristä; $(\alpha)_D = +162^{\circ}$ (c = 0,14; kloroformi). Toinen eluointi samalla liuotinaineseoksella tuottaa 12 g 3,3-etyleeniditio-17 α -syanoandrosta-4,6-dieeni-19-olia, sul.p. 211-213 $^{\circ}$ (metyleenikloridi-etyyliasetaatista); $(\alpha)_D = +61^{\circ}$ (c = 0,48; kloroformi).

b) 24 g 3,3-etyleeniditio-17 β -syanoandrosta-4,6-dieeni-19-olia sisältävään liuokseen 450 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania lisätään tipoittain -20 $^{\circ}$:ssa 15 minuutin kuluessa 400 ml 20-%:sta di-isobutyylialuminiumhydridin liuosta tolueenissa samalla sekoittaen, annetaan lämmetä 25 $^{\circ}$:seen ja tässä lämpötilassa sekoitetaan vielä tunnin ajan. Reaktioseos kaadetaan jääveteen, hapotetaan suolahapolla ja hämmennetään vielä tunti. Tuote liuotetaan metyleenikloridiin, orgaaninen faasi pestään peräkkäin vedellä, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväällä; eluoimalla tolueeni-etyyliasetaatilla (95:5) saadaan 3,3-etyleeniditio-19-hydroksiandrosta-4,6-dieeni-17 β -karbaldehydiä, sul.p. 165-166 $^{\circ}$ (metyleenikloridi-di-isopropyylieetteristä), $(\alpha)_D = +198^{\circ}$ (c = 0,474, kloroformi).

c) 6,7 ml formaldehydi-dimetyylitioasetaaali-S-oksidiä (metyylitio-metyyli-metyyli-sulfoksidi) 80 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään argonatmosfäärissä -20 $^{\circ}$:ssa 13,5 ml butyyllitiumin 1,6-molaarista heksaaniliuosta tipoittain, siten, että lämpötila ei kohoa yli -17 $^{\circ}$. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisätään tipoittain 13 g 3,3-etyleeniditio-19-hydroksiandrosta-4,6-dieeni-17 β -karbaldehydiä 100 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä liuos 30 minuutin kuluessa ja sekoitetaan vielä 30 minuuttia. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja tuote liuotetaan etyyliasetattiin. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään peräkkäin vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla, haihdutetaan vesisuihkutyhjössä, ja jäännös ajetaan piihappogeelipylvään läpi. Eluoimalla heksaani-etyyliasetaatin (1:1)-seoksella regeneroidaan reagoimaton

lähtöaine; etyyliasetaat-asetonin (2:1)-seoksella eluoidaan fraktiot, jotka haihduttamisen jälkeen käytetään ilman erottamista, 3,3-etyleeniditio-21ξ-metyylisulfinyyli-21ξ-metyylitio-pregna-4,6-dieeni-19,20ξ-diolin kiteisenä isomeeriseoksena.

d) 15,9 g kohdan c) mukaan saatavaa isomeeriseosta 960 ml:ssa asetonia sisältävään liuokseen lisätään 42 ml vettä, 12 g elohopea(II)kloridia ja 12 g kadmiumkarbonaattia, sekoitetaan 5 tuntia huoneenlämpötilassa ja imusuodatetaan piimaakerroksen läpi. Suoduskakut uutetaan metyleenikloridilla, uute yhdistetään alkuperäisen suodoksen kanssa, ja haihdutetaan. Tuloksena saatu 19,20ξ-dihydroksi-21ξ-metyylisulfinyyli-21ξ-metyylitio-pregna-4,6-dieeni-3-onien raakaa isomeeriseosta käytetään välittömästi seuraavassa vaiheessa.

e) Vaiheen d) isomeeriseos liuotetaan 300 ml:aan tetrahydrofuraania, siihen lisätään 50 ml 5N-suolahappoa ja sekoitetaan 13 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 2 litraan jäävettä ja tuote liuotetaan metyleenikloridiin. Yhdistetyt uutteen pestään peräkkäin laimealla natriumkarbonaattiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväällä; eluoimalla heksaani-asetonin (2:1)-seoksella saadaan 19,21-dihydroksi-pregna-4,6-dieeni-3,20-dionia, joka kiteytyksen jälkeen asetoni-heksaanista sulaa 163-165^o:ssa.

Analógisella tavalla työstetään 17α-syano-epimeeriä (katso vihe a) vaiheiden b-e mukaan, jolloin saadaan tulokseksi 19,21-dihydroksi-17α-pregna-4,6-dieeni-3,20-dionia, sul.p. 192-195^o (kloroformi-etyyliasetaatista).

Esimerkki 2:

Analógisella tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu, saadaan 3,3-etyleeniditio-19-hydroksi-androst-4-eeeni-17-onista isomeeriseos, josta erotetaan 3,3-etyleeniditio-17β-syano-androst-4-eeeni-19-oli, sul.p. 205-206^o, ja isomeerinen 3,3-etyleeniditio-17α-syano-androst-4-eeeni-19-oli, sul.p. 171-172^o. Viimeksi mainittu isomeeri pelkistetään amorfiseksi 3,3-etyleeniditio-19-hydroksi-androst-4-eeeni-17α-karbaldehydiksi, tämä muutetaan 3,3-etyleeniditio-21ξmetyylisulfinyyli-21ξ-metyylitio-17α-pregn-4-eeeni-19,20ξ-diolin isomeeriseokseksi, joka hydrolysoidaan kahdessa vaiheessa 19,21-dihydroksi-17α-pregn-4-eeeni-3,20-dioniksi, sul.p. 207-212^o. Vastaava 19,21-diasetaatti sulaa, metyleenikloridi-metanolista

uudelleenkiteytettynä, 124-125^o:ssa.

17 β -nitriilistä saadaan β -sarjan analogisten välituotteiden kautta 19,21-dihydroksi-pregn-4-eeni-3,20-dionia, sul.p. (146^o) 163-168^o; vastaava 19,21-diasetaatti sulaa 124-125^o:ssa (17 α -epimeerien seka-sulamispisteen kohdalla alenema).

Esimerkki 3:

Analogisella tavalla, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, tuottaa 3,3-etyleeniditio-18,18-difluori-androst-4-eeni-17-oni seoksen, joka koostuu 3,3-etyleeniditio-18,18-difluori-17 β -syano-androst-4-eenistä, sul.p. 145-146^o ja 3,3-etyleeniditio-18,18-difluori-17 α -syano-androst-4-eenistä, sul.p. 230-232^o. Raakatuote pelkistetään 3,3-etyleeniditio-18,18-difluori-androst-4-eeni-17 β -karbaldehydin ja 17 α -karbaldehydin seokseksi. Tämä seos työstitään esimerkin 1 menetelmävaiheiden c, d ja e mukaan ja saatu isomeeriseos erotetaan 21-hydroksi-18,18-difluori-17 α -pregn-4-eeni-3,20-dioniksi. sul.p. 165-167^o, ja 21-hydroksi-18,18-difluori-pregn-4-eeni-3,20-dioniksi, sul.p. 140-141^o. Vaihtoehtoisesti työstitään molemmat eristetyt 17-syanoyhdisteet erikseen.

Esimerkki 4:

Analogisella tavalla, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, tuottaa 3,3-etyleeniditio-19-metoksi-androst-4-eeni-17-oni isomeeriseoksen, josta eristetään 3,3-etyleeniditio-17 β -syano-19-metoksi-androst-4-eeni, sul.p. 173-174^o. Tämä pelkistetään amorfiseksi 3,3-etyleeniditio-19-metoksi-androst-4-eeni-17 β -karbaldehydiksi ja työstitään edelleen esimerkin 1 menetelmävaiheiden c-e) mukaan, jolloin saadaan tulokseksi 21-hydroksi-19-metoksi-pregn-4-eeni-3,20-dionia, sul.p. 148-149^o.

Esimerkki 5:

Analogisella tavalla, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, saadaan 3,3-etyleeniditio-7 α -metyyli-östr-4-eeni-17-onista 3,3-etyleeniditio-17 β -syano-7 α -metyyli-östr-4-eeni, sul.p. 231-232^o, joka pelkistetään 3,3-etyleeniditio-7 α -metyyli-östr-4-eeni-17 β -karbaldehydiksi ja tämän jälkeen työstitään esimerkin 1 menetelmävaiheiden c-e) mukaan. Tulokseksi saatu 21-hydroksi-7 α -metyyli-19-norpregn-4-eeni-3,20-dioni sulaa 160^o:ssa.

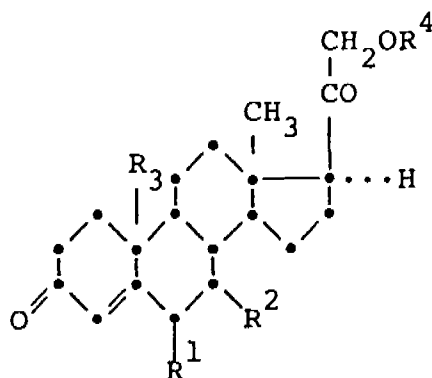
Esimerkki 6:

Analogisella tavalla, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, saadaan seuraavat lopputuotteet lähtien vastaavista 17-okso-yhdisteistä:

- a) 21-hydroksi-pregna-4,6-dieeni-3,20-dioni, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 113-114^o;
- b) 21-hydroksi-pregna-1,4,6-trieeni-3,20-dioni, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 170-172^o;
- c) 21-hydroksi-pregna-4,6,9(11)-trieeni-3,20-dioni, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 133-134^o;
- d) 21-hydroksi-2,2-dimetyyli-pregn-4-eeeni-3,20-dioni, sul.p. 118-120^o;
- e) 21-hydroksi-16 α -metyyli-pregn-4-eeeni-3,20-dioni, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 132^o;
- f) 9 α -fluori-11 β ,21-dihydroksi-16 α -metyyli-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni, sul.p. 216-222^o;
- g) 21-hydroksi-19-nor-pregn-4-eeeni-3,20-dioni, sul.p. 136-137^o;
- h) 16 α -etyyli-21-hydroksi-19-nor-pregn-4-eeeni-3,20-dioni;
- i) 19,21-dihydroksi-pregna-4,6-dieeni-3,20-dioni-19-asetaatte, sul.p. 105-107^o;
- j) 21-hydroksi-3,20-diokso-pregna-1,4-dieeni-19-ali, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 158-160^o;
- k) 21-hydroksi-3,20-diokso-pregna-4,6-dieeni-18-ali, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 121-122^o;
- l) 19,21-dihydroksi-pregna-4,6-dieeni-3,20-dioni, sul.p. 170-172^o, 21-asetaatte, sul.p. 143-144^o;
- m) 21-hydroksi-3,20-diokso-pregn-4-eeeni-19-ali, sul.p. 162-164^o;
- n) 21-hydroksi-3,20-diokso-pregna-4,6-dieeni-19-ali, sul.p. 164-166^o;
- o) 21-hydroksi-19-metoksi-pregna-4,6-dieeni-3,20-dioni, karakterisoitu 21-asetaattina, sul.p. 158-165^o;
- p) 3,21-dihydroksi-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trieeni-20-oni, sul.p. 190-191^o.
- q) 3 β ,21-dihydroksi-17 α -metyyli-D-homo-pregn-5-eeeni-20-oni, sul.p. 198-202^o; ja
- r) 11 β ,21-dihydroksi-17 α -metyyli-D-homo-pregn-4-eeeni-3,20-dioni, sul.p. 198-200^o.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä pregnaanityyppisten steroidien hydroksiasetyylisivuketjun rakentamiseksi mukaanluettuina D-homoyhdisteet, ja lukuunottamatta 17 β -pregnaanisarjan yhdisteitä, joiden kaava on



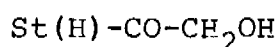
jossa R¹ ja R² ovat yhdessä hiiliatomi-hiiliatomisisidos tai α - tai β -suuntautunut metyleenitähde, R³ esittää vapaata tai alempialkyyllillä eetteröityä tai alempialkanoyyllillä esteröityä hydroksimetyyliryhmää, formyyliryhmää, karboksyyliiryhmää tai alempialkoksikarbonyyliryhmää, ja R⁴ tarkoittaa vetyatomia tai karboksyylihapon asyyli-tähdettä Ac, sekä kaikkien näiden yhdisteiden vastaavia 1,2-dehydrojohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että käsitellään vastaavaa steroidikarbaldehydiä peräkkäisesti formaldehydi-dimetyylimerkaptaali-S-oksidilla alkalimetallisuolan muodossa, ja vahvasti happamalla hydrolysoivalla aineella.

2.-

Patenttivaatimukset:

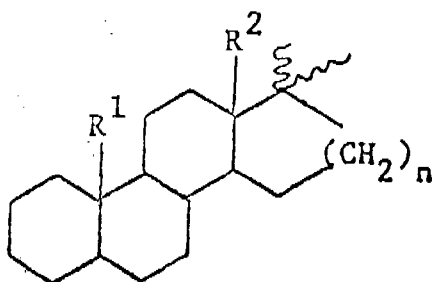
1. Menetelmä pregnaanityyppisten steroidien hydroksiase-tyylisivuketjun rakentamiseksi mukaanluettuina D-homoyhdisteet, t u n n e t u t siitä, että käsitellään jotakin vastaavaa steroidikarbaldehydiä peräkkäisesti formaldehydi-dimetyylimerkap-
taali-S-oksidilla alkalimetallisuolan muodossa, ja jollakin vah-
vasti happamalla hydrolysoivalla aineella.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan yleisen kaavan I mukaisia yhdistei-
tä



I

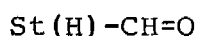
jossa St tarkoittaa kaksiarvoista steroiditähdettä, jonka ylei-
nen kaava on



(St)

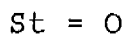
jossa n on luku 1 tai 2, R¹ tarkoittaa vetyatomia, metyyliä, vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, vapaata tai funktionaalisesti muunnettua formyyliä, tai vapaata tai esteröityä karboksyyliä, ja R² tarkoittaa mahdollisesti halogenoi-
tua alempialifaattista hiilivetytähdettä, jossa on 1-3 hiiliato-
mia, vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, va-
paata tai funktionaalisesti muunnettua formyyliä, tai vapaata
tai esteröityä karboksyyliä, ja jossa yhdessä tai useammassa
kohdista 1-16 voi olla kaksoissidoksia, halogeeniatomeja, alempi-
alkyyliitähteitä, metyleenisiltoja, vapaita tai funktionaalisesti
muunnettuja oksoryhmiä ja/tai oksidoryhmiä, sekä jonkin syklo-
steroidin 3 α ,5-trans-anulaarinen yksinkertainen C-C-sidos, yksi-
nään tai tarkoituksenmukaisina yhdistelminä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että lähdetään yleisen kaavan II mukaisesta steroidi-
karbaldehydistä



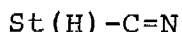
II

jossa St tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 2, ja jossa mahdollisesti tähteessä St olevat oksoryhmät ovat suojatussa muodossa, joka valmistetaan antamalla yleisen kaavan III mukaisen ketonin



III

jossa St tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 2, ja jossa mahdollisesti tähteessä St olevat oksoryhmät ovat suojatussa muodossa, reagoida tosyylimetyyli-isosyanidin kanssa ja tämän jälkeen pelkistämällä vastaava syanosteroidi, jonka yleinen kaava on



IV

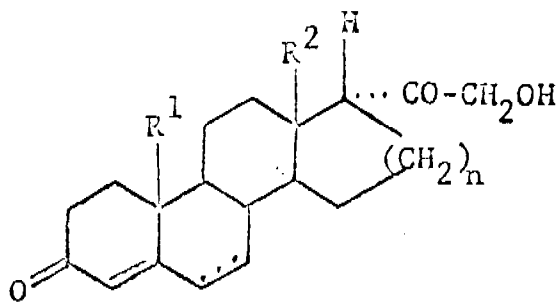
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että työskennellään mahdollisesti tähteissä St olevien oksoryhmien ollessa väliaikaisesti suojattuina.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään yhtä ja samaa suojaryhmää kaikkien välttämättömien menetelmävaiheiden aikana suorittamatta välillä lohkaista.

6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lohkaistaan rikkipitoinen suojaryhmä ennen viimeistä menetelmävaihetta.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että haluttaessa asyloidaan saatu lopputuote.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan Ia mukainen yhdiste



(IA)

jossa n , R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 2, sen vastaava 6,7-dehydrojohdannainen, tai näiden yhdisteiden 21-esteri.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan IA mukainen yhdiste, jossa n on luku 1 tai 2, R^2 on metyyli tai difluorimetyyli, R^1 on hydroksimetyyli, metoksimetyyli, asetoksimetyyli tai vety ja, jos n on 2 ja/tai R^2 on difluorimetyyli, tarkoittaa myös metyyliä, näiden yhdisteiden vastaava 6,7-dehydrojohdannainen tai 21-esteri.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan IA mukainen yhdiste, jossa n on luku 1, R^1 on hydroksimetyyli tai asetoksimetyyli ja R^2 tarkoittaa metyyliä, näiden yhdisteiden vastaava 6,7-dehydrojohdannainen tai 21-asetaatti.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 19,21-dihydroksi-17 α -pregn-4-eeni-3,20-dioni.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 19,21-dihydroksi-17 α -pregn-4-eeni-3,20-dioni-diasetaatti.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 19,21-dihydroksi-17 α -pregna-4,6-dieeni-3,20-dioni.

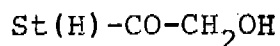
14. Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät vähintään yhtä vaatimusten 8-13 mukaisista yhdisteistä.

15. Antikonseptioniaine, joka sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 10-13 mukaisista yhdisteistä.

Patentkrav:

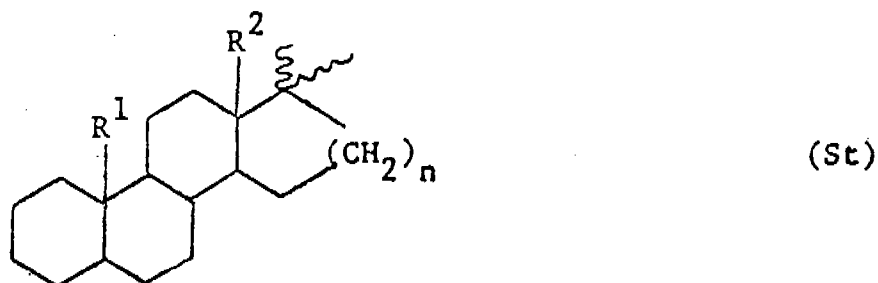
1. Förfarande för uppbyggnad av hydroxiacetyl-sidokedjan i steroider av pregnantyp inklusive av D-homoföreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar en motsvarande steroidkarbaldehyd i följd först med formaldehyd-dimetylmerkaptan-S-oxid i form av ett alkalimetallsalt därav, och sedan med ett starkt surt hydrolyserande medel.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med den allmänna formeln 1



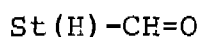
I

i vilken St betecknar en tvåvärdig steroidrest med den allmänna formeln



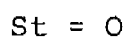
i vilken n är talet 1 eller 2, R^1 betecknar en väteatom, metyl, en fri, förestrad eller företrad hydroximetyl, en fri eller funktionellt omvandlad formyl, eller fri eller förestrad karboxyl, och R^2 en eventuellt halogenerad lågalifatisk kolväterest med 1-3 kolatomer, en fri, förestrad eller företrad hydroximetyl, en fri eller funktionellt omvandlad formyl, eller en fri eller förestrad karboxyl, och i vilken i en eller flere av ställningarna 1-16 kan finnas sig halogenatomer, lågalkylrester, metylenbroar, fria eller funktionellt omvandlade oxogrupper och/eller oxidogrupper, samt en $3\alpha,5$ -transanular enkel C-C-bindning av en cyklosteroid, enskilt eller i ändamålsenliga kombinationer.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utgår från en steroid-karbaldehyd med den allmänna formeln II



II

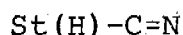
i vilken St betecknar detsamma som i patentkravet 2, och i vilken eventuellt i resten St föreliggande oxogrupper är i skyddad form, som man framställer genom omsättning av en keton med den allmänna formeln III



III

i vilken St betecknar detsamma som i patentkravet 2, och i vilken eventuellt i resten St föreliggande oxogrupper är i skyddad form, med tosylmetylisocyanid, och en efterföljande reduktion av den erhållna motsvarande cyanosteroiden med den

allmänna formeln IV



IV

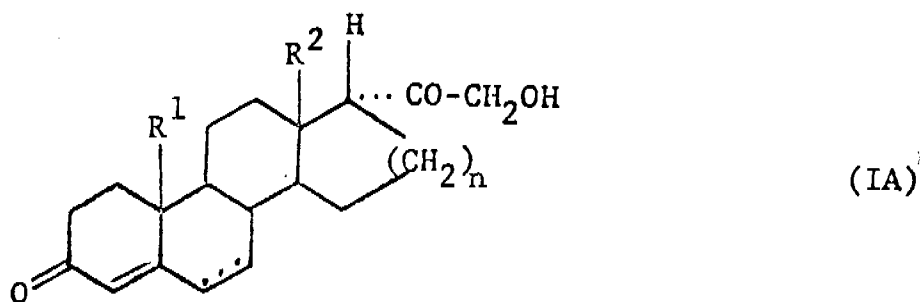
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man arbetar under temporärt skydd av eventuellt i resten St föreliggande oxogrupper.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en och samma skyddsgruppen under alla nödvändiga förfarandesteg utan temporär avspjälkning.

6. Förfarande enligt patentkravet 4 eller 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man avspjälker den svavelhaltiga skyddsgruppen före det sista förfarandesteget.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar den erhållna slutprodukten om så önskas.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I



i vilken n , R^1 och R^2 betecknar detsamma som i patentkravet 2, dess motsvarande 6,7-dehydroderivat, eller en 21-ester av dessa föreningar.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln IA, i vilken n är talet 1 eller 2, R^2 betecknar metyl eller difluormetyl, och R^1 betecknar hydroximetyl, metoximetyl, acetoximetyl eller väte, och, om n är 2 och/eller R^2 är difluormetyl, betecknar också metyl, ett motsvarande 6,7-dehydroderivat eller en 21-ester av dessa föreningar.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln IA, där n är talet 1, R^1 är hydroximetyl eller acetoxi-
metyl och R^2 betecknar metyl, ett motsvarande 6,7-dehydroderi-
vat, eller ett 21-acetat av dessa föreningar.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att man framställer 19,21-dihydroxi-
17 α -pregn-4-en-3,20-dion.

12. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att man framställer 19,21-dihydroxi-
17 α -pregn-4-en-3,20-dion-diacetat.

13. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n-
n e t e c k n a t därav, att man framställer 19,21-dihydroxi-
17 α -pregn-4,6-dien-3,20-dion.

14. Farmaceutiska preparat innehållande åtminstone en av
föreningarna enligt patentkraven 8-13.

15. Antikonceptionsmedel innehållande en av föreningarna
enligt patentkraven 10-13.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland H 781628 (COT 5/00)
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

Piiri Vartiainen

Allekirjoitus