

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 853560 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853560**

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

C07J 7/00

C07J 5/00

C07J 1/00

C07J 63/00

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **17.09.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.09.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.03.1986**

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

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

17.09.1984 DE P_3434448.9

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hofmeister, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Annen, Klaus, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Laurent, Henry, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Wiechert, Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä pregnaani-johdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av pregnanderivat.

Menetelmä pregnaani-johdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee patenttivaatimuksissa määritettyä kohdetta.

5 Farmakologisesti vaikuttavien steroidien osasynteesiin on noin kymmenen vuoden ajan käytetty ammattimaisesti lähtöaineena lisääntyvässä määrässä 4-androsteeni-3,17-dionia ja 1,4-androstadieeni-3,17-dionia, joita valmistetaan lohkaisemalla steriineistä mikrobiologisesti sivu-

10 ketjuja. Tästä on ollut seurauksena, että sivuketjujen lohkaaisu androstaani-johdannaisista pregnaani-johdannaisten saamiseksi, joka jo ennen tätä aikaa oli intensiivisen tutkimustoiminnan kohteena (katso esimerkiksi J. Fried ja J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, van Nostrand

15 Reinhold Comp., New York, Volume II, 1976, 127-236) saavutti lisääntyvää merkitystä. Siten onnistuttiin esimerkiksi muuttamaan 17α -etinyyli- 17β -nitroksi-steroideja (valmistettu etinyloimalla 17-oksosteroideja ja esteröimällä muodostuneet 17α -etinyyli- 17β -hydroksisteroidit typpi-

20 hapolla asetanhydridissä) 17β -asetyyli- 17α -formyyli-steroideiksi (Chem. Ber. 111, 1978, 3086-3096). Nämä yhdisteet voitiin muuttaa tunnetuin menetelmin patenttivaatimuksen 1 yleiskaavan I mukaisiksi pregnaani-johdannaisiksi, joiden edelleen muuttaminen farmakologisesti vaikuttaviksi

25 steroideiksi on riittävän hyvin tunnettua.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla näitä yleiskaavan I mukaisia pregnaani-johdannaisia voidaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti syntetisoida oleellisesti yksinkertaisempia teitä kuin aikaisemmin tunnetuin synteesein on

30 ollut mahdollista.

Keksinnön mukaisen menetelmän ensimmäinen vaihe voidaan suorittaa olosuhteissa, joita tavallisesti käytetään tertiäärysten tai steerisesti estyneiden steroidi-alkoholien esteröintiin typpihapolla, trifluorietikkahapolla tai trikloorietikkahapolla. Esteröinti trifluori-

35

etikkahapolla tai trikloorietikkahapolla voidaan suorittaa esimerkiksi täysin tavanomaisissa olosuhteissa vastaavien trihalogeeniasetyylikloridien tai heksahalogeeniasetanhydridien kanssa emästen kuten esim. pyridiinin
 5 läsnäollessa. Typpihapon esterin valmistamiseen erityisen sopivaksi on osoittautunut esteröinti asetyylinitraatin kanssa (Tetrahedron 25, 1969, 761-769, modifioitu artikkelin Chem. Ber. 111, 1978, 3086-3096 mukaisesti). Tähän tarvittava seos voidaan valmistaa esimerkiksi komponenteistaan (J. Amer. Chem. Soc., 82, 1960, 3588-3598). Sopiva on
 10 typpihappo, joka sisältää noin 70-100 painoprosenttia happoa. Reaktio suoritetaan tavallisesti reaktiolämpötilan ollessa välillä -50°C - $+0^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti -30°C - 10°C . Reaktioaika on yleensä 10-120 minuuttia.

15 Toinen reaktiovaihe voidaan periaatteessa suorittaa edellä mainituissa julkaisuissa selostetuissa olosuhteissa tai niitä muunnellen, kuten US-patentissa nro 4 102 908 esitetään. Ammattimaiseen suoritukseen nämä menetelmäolosuhteet eivät ole erityisen sopivia, koska elo-
 20 hopea(II)-suoloja sisältävien jätteiden välttämätön puhdistus on todella kallista. Tämän reaktiovaiheen suorittaminen on oleellisesti yksinkertaisempaa käyttämällä katalyyttinä hopea(I)-suoloja. Kahdessakin mielessä on yllättävää, että näissä olosuhteissa reaktiovaihe sujuu toivotulla tavalla. Chem. Ber.-julkaisun tietojen perusteella
 25 toisaalta olisi ollut odotettavissa, että hopea(I)-suoloja käytettäessä etinyyliryhmän hydratoitumista ei esiintyisi lainkaan. Toisaalta oli pelättävissä, että lähtötuotteen tai lopputuotteen klooriatomi lohkeaisi ja tekisi hopea-
 30 katalyytin hopeakloridin muodostuessa tehottomaksi.

Tätä menetelmävaihetta varten katalyytteinä käytetään ensisijaisesti hyvin dissosioituvia hopea(I)-suoloja kuten esimerkiksi hopea(I)-nitraattia, hopea(I)-asetaattia, hopea(I)-sulfaattia, joita käytetään ensisijaisesti kon-
 35 sentraatioin 0,01-0,5 mooli-% steroidin suhteen laskien.

Tämä reaktiovaihe suoritetaan ensisijaisesti käyttämällä väkevää muurahaishappoa, joka sisältää 95-100 paino-% happoa.

Samoin kuin steroidien reaktiossa, joissa on substituomaton 17 α -etinyyli-sivuketju, (Chem. Ber. 111, 1978, 3086-3096) tämä reaktiovaihe tapahtuu homogeenisemmin, jos reaktioseokseen lisätään lisäksi dipolaarista aproottista tai emäksistä liuotinta. Sopivia lisäaineita ovat esimerkiksi tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini tai N-metyylimorfoliini tai amidiryhmiä sisältävät dipolaariset aproottiset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, N-metyyliasetamidi tai myös erityisesti heksametyylifosforihappotriamidi tai 1-metyyli-2-pyrrolidoni. Hyviä tuloksia saadaan yleensä jos reaktioseokseen lisätään muiden komponenttien suhteen laskien 10-50 % tätä liuotinta. Tämä reaktiovaihe suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa välillä 0-150°C.

Tämän jälkeen mahdollisesti suoritettava 17-formyyliesterin saippuointi tapahtuu olosuhteissa, jotka ovat ammattimiesten hyvin tuntemia. Sopiva tapa on esimerkiksi näiden yhdisteiden saippuointi mahdollisesti vesipitoisessa alemmassa alkoholissa (metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli) emäksisten katalyyttien (esim. vastaavan natriumalkoholaatin tai kaliumalkoholaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai kaliumvetykarbonaatin) läsnäollessa. Reaktiolämpötilaksi valitaan yleensä lämpötila, joka on 0°C:n ja liuottimen kiehumispisteen välillä. Mahdollisesti tämän jälkeen suoritettava 21-klooriatomin vaihtaminen alkanoyylioksiryhmään tapahtuu myöskin tavanomaisissa olosuhteissa, siten esimerkiksi antamalla yhdisteiden reagoida neutraalissa liuottimessa vastaavan natrium- tai kaliumalkoholaatin kanssa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alemmat ketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni tai metyyli-isobutyryliketoni tai dipolaariset aproottiset

liuottimet kuten dimetyyliformamidi, N-metyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, 1-metyyli-2-pyrrolidoni tai heksa-metyylifosforihappotriamidi. Reaktio suoritetaan yleensä välillä 50-120°C olevassa lämpötilassa.

5 Mahdollisesti tämän jälkeen suoritettava 21-alkano-
yylioksi-yhdisteiden saippuointi voidaan suorittaa samois-
sa olosuhteissa, kuin 17-formyyliyhdisteiden saippuointi.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävät lähtö-
yhdisteet ovat tunnettuja ja ovat syntesoitavissa esimer-
10 kiksi tunnettujen menetelmien mukaisesti (Chem. Soc., 1962,
4995).

Seuraavien suoritusesimerkkien tarkoituksena on kek-
sinnön mukaisen menetelmän selventäminen.

Esimerkki 1

15 a) Suspensioon, jossa on 5,7 g 17 α -kloorietinyyli-
17 β -hydroksi-4-andorsten-3-onia 50 ml:ssa asetanhydridiä,
tiputetaan -20°C:ssa 6,5 ml savuavaa typpihappoa. 5 minuut-
tin kuluttua reaktioseos lisätään metanolipitoiseen jääve-
teen, saostunut tuote suodatetaan erilleen, liuotetaan etik-
20 kaesteriin, pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatil-
la. Saadaan 5,1 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-4-
androgen-3-onia. Sulamispiste 140°C (hajoten).

b) 4,0 g 17 α -kloorietinyyli-11 β -nitro-oksi-4-
androgen-3-onia liuotetaan 10 ml:aan 1-metyyli-2-pyrroli-
25 donia. 0°C:ssa lisätään 46 ml väkevää muurahaishappoa ja
200 mg hopeanitraattia ja sekoitetaan huoneen lämpötilas-
sa. 8 tunnin kuluttua seos sekoitetaan jääveteen. Saos-
tunut tuote suodatetaan erilleen, liuotetaan etikkaesteriin,
pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Saadaan
30 3,2 g 21-kloori-17-formyylioksi-4-pregneeni-3,20-dionia.
Sulamispiste 204,9°C.

Esimerkki 2

1,6 g 21-kloori-17-formyylioksi-4-pregneeni-3,20-
dionia sekoitetaan huoneen lämpötilassa seoksessa, jossa
35 on 60 ml metanolia ja 9 ml vettä 500 mg:n kanssa kalium-

vetykarbonaattia. Tunnin kuluttua reaktioseos sekoitetaan jääveteen. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Saadaan 1,3 g 21-kloori-17-hydroksi-4-pregneeni-3,20-dionia. Sulamispiste 239,4°C.

Esimerkki 3

1,0 g 21-kloori-17-hydroksi-4-pregneeni-3,20-dionia sekoitetaan 20 ml:ssa dimetyyliformamidia 80°C:ssa 1,0 gramman kanssa kaliumasetaatilla. 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan jääveteen, saostunut tuote suodatetaan erilleen, liuotetaan etikkaesteriin ja kuivataan natriumsulfaatilla. Saadaan 940 mg 21-asetoksi-17-hydroksi-3-pregneeni-3,20-dionia, sulamispiste 236,5°C.

Esimerkki 4

a) 11,5 g 4,9(11)-androstadieeni-3,17-dionia (US-patentti 3441559 (1969)) annetaan reagoida 200 ml:ssa dioksaania 20 ml:n kanssa ortomuuraishaishappotrimetyylieetteriä ja 100 mg:n kanssa p-tolueenisulfonihappoa. 48 tunnin kuluttua liuokseen lisätään 5 ml pyridiiniä, haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan etikkaesteriin, pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu heksaani-etikkaesteri-gradientein silikageelillä, jossa on 2 % trietyyliamiinia, eristetään 9,2 g 3-metoksi-3,5,9(11)-androstatrien-17-onia. Sulamispiste 153,4°C.

b) Seokseen, jossa on 6 ml 1,2-dikloorietyleeniä 100 ml:ssa abs.eetteriä, lisätään 0°C:ssa tiputtamalla 80 ml 1,5-mol. metyyllilitium-liuosta (eetterissä). 30 minuutin kuluttua lisätään hitaasti 6,3 g 3-metoksi-3,5,9(11)-androstatrien-17-onia 150 ml:ssa abs.tetrahydrofuraania. Reaktioseos laimennetaan 15 minuutin kuluttua eetterillä ja lisätään varovaisesti 50 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi 2-norm.suolahapolla ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saatuun raaka-

tuotteeseen, joka on 30 ml:ssa asetonia, lisätään huoneen lämpötilassa 0,8 ml 70-prosenttista perkloorihappoa. 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan jääveteen, saostunut tuote suodatetaan erilleen, liuotetaan etikkaest-

5

riin, pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikaageelillä heksaani-etikkaesterigradien- tein saadaan 6,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4,9(11)-androstadien-3-

10

onia. Sulamispiste 157,1°C.
c) 5,7 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4,9(11)-androstadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin la mukaisesti savuavan typpihapon kanssa asetanhydridissä. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaani-etikkaesterigradien- tein saadaan 4,8 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-4,9(11)-androstadien-3-onia

15

vaahtona.
d) 4,5 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-4,9(11)-androstadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin lb mukaisesti. Saadaan 3,8 g 21-kloori-17-formyylioksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia. Sulamispiste 202,7°C.

20

Esimerkki 4/5

2,5 g 21-kloori-17-formyylioksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 2 mukaisesti. Saadaan 2,2 g 21-kloori-17-hydroksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia. Sulamispiste 236,9°C.

25

Esimerkki 5/6

1,5 g 21-kloori-17-hydroksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti. Saadaan 1,4 g 21-asetoksi-17-hydroksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia. Sulamispiste 234,3°C.

30

Esimerkki 6/7

a) 1,5 g 21-asetoksi-17-hydroksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia sekoitetaan 40 ml:ssa metanolia huoneen lämpötilassa 2 tuntia 15 ml:n kanssa 0,2-norm.kaliumhydroksidin metanoliliuosta. Reaktioseos kaadetaan jää-

35

veteen. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, liuotetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Saadaan 1,2 g 17,21-dihydroksi-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia, jonka sulamispiste on 248,2°C.

5 3 b) 20,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4-androsten-2-onia sekoitetaan 110°C:ssa litrassa dioksaania 20,0 gramman kanssa 2,3-dikloori-5,6-disyaani-p-bentsokionia. 20 tunnin kuluttua laimennetaan metyleenikloridilla, pestään vedellä ja natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä heksaani-etikkaesteri-gradientein. Saanto 14,7 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-1,4-androstadien-3-onia. Sulamispiste 125,2°C.

15 c) 8,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-1,4-androstadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin la mukaisesti savuavan typpihapon kanssa. Saadaan eristetyksi 6,8 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-1,4-androstadien-3-onia. Vaahtoa.

20 d) 2,6 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-1,4-androstadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin lb mukaisesti. Saadaan 1,8 g 21-kloori-17-formyylioksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia.

Esimerkki 16

25 1,2 g 21-kloori-17-formyylioksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 2 mukaisesti. Saadaan 960 mg 21-kloori-17-hydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia.

Esimerkki 8 9

30 820 mg 21-kloori-17-hydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti 21-asetoksi-17-hydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dioniksi. Saanto 710 mg, sulamispiste 215,8°C.

Esimerkki 10

35 a) 16,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4,9(11)-pregnadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin 6b mukaisesti

2,3-dikloori-5,6-disyaani-p-bentsokinon kanssa dioksaa-
nissa. Saadaan 9,8 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-
1,4,9(11)-androstatrien-3-onia.

b) 8,6 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-1,4,9
5 (11)-androstatrien-3-onia annetaan reagoida esimerkin 1a
mukaisesti savuavan typpihapon kanssa. Saadaan 7,8 g 17 α -
kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-1,4,9(11)-androstatrien-
3-onia.

c) 6,5 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-1,4,9
10 (11)-androstatrien-3-onia annetaan reagoida esimerkin 1b
mukaisesti. Saadaan 4,9 g 21-kloori-17-formyylioksi-1,4,9
(11)-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 10 11

3,2 g 21-kloori-17-formyylioksi-1,4,9(11)-pregna-
15 trieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 2 mukai-
sesti 21-kloori-17-hydroksi-1,4,9(11)-pregnatrieeni-3,20-
dioniksi. Saanto 2,9 g, sulamispiste 190,5°C.

Esimerkki 11 12

1,2 g 21-kloori-17-hydroksi-1,4,9(11)-pregnatriee-
20 ni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.
Saadaan 980 mg 21-asetoksi-17-hydroksi-1,4,9(11)-pregna-
triennei-3,20-dionia.

Esimerkki 12 13

a) 7,5 g 6 α -metyyli-4,9(11)-androstadieeni-3,17-
25 dionia annetaan reagoida esimerkin 4a mukaisesti 3-metok-
si-6-metyyli-3,5,9(11)-androstatrien-17-oniksi. Saanto
6,1 g.

b) 5,5 grammsta 3-metoksi-6-metyyli-3,5,9(11)-and-
rostatrien-17-onia saadaan esimerkin 4b mukaisesti 5,1 g
30 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-6 α -metyyli-4,9(11)-
androstadien-3-onia.

c) 4,5 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-6 α -
metyyli-4,9(11)-androstadien-3-onia annetaan reagoida esi-
merkin 1a mukaisesti 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-
35 6 α -metyyli-4,9(11)-androstadien-3-oniksi. Saanto 3,8 g.

d) 2,9 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -nitro-oksi-6 α -metyyli-4,9(11)-androstadien-3-onia annetaan reagoida esimerkin 1b mukaisesti 21-kloori-17-formyylioksi-6 α -metyyli-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dioniksi.

5

Esimerkki 13 \ \ \

1,6 g 21-kloori-17-formyylioksi-6 α -metyyli-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 2 mukaisesti 21-kloori-17-hydroksi-6 α -metyyli-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dioniksi. Saanto 1,3 g.

10

Esimerkki 14 \ \ \

1,1 grammasta 21-kloori-17-hydroksi-6 α -metyyli-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia saadaan esimerkin 3 mukaisesti 870 mg 21-asetoksi-17-hydroksi-6 α -metyyli-4,9(11)-pregnadieni-3,20-dionia.

15

Esimerkki 15 \ \ \

a) 12,5 g 3 β -hydroksi-D-homo-5-androsten-17 α -onia annetaan reagoida esimerkin 4b mukaisesti litiumkloori-asetylidin kanssa. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaani-asetoni-gradientein saadaan 8,9 g 18 α -kloorietinyyli-D-homo-5-androsteeni-3 β ,17 α β -diolia.

20

b) Liuoksesta, jossa on 10,0 g 17 α -kloorietinyyli-D-homo-5-androsteeni-3 β ,17 α β -diolia 300 ml:ssa tolueenia ja 50 ml sykloheksanonia, tislataan pois noin 5 ml liuotinta. Tislaamalla edelleen pois liuotinta lisätään liuos, jossa on 4,0 g aluminiumtri-isopropylaattia 30 ml:ssa tolueenia. 1,5 tunnin kuluttua lisätään hitaasti 50,0 g kaliumnatriumtartraattia 70 ml:ssa vettä ja sekoitetaan 30 minuuttia paluujäähdyttäjän alla kiehua. Jäähdyttämisen jälkeen liuos laimennetaan etikkaesterillä, orgaaninen faasi pestään useaan kertaan vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaaniasetoni-gradientein saadaan 8,4 g 17 α -kloorietinyyli-17 α β -hydroksi-D-homo-4-androsten-3-onia.

35

c) 8,3 g 17a α -kloorietinyyli-17a β -hydroksi-D-homo-4-androsten-3-onia annetaan reagoida esimerkin 1a mukaisesti 17a α -kloorietinyyli-17a β -nitro-oksi-D-homo-4-androsten-3-oniksi. Saanto 6,7 g.

5 d) 6,3 g 17a α -kloorietinyyli-17a β -nitro-oksi-D-homo-4-androsten-3-onia annetaan reagoida esimerkin 1b mukaisesti. Saadaan eristetyksi 4,3 g 21-kloori-17a α -formyylioksi-D-homo-4-pregneeni-3,20-dionia.

Esimerkki 16 17

10 3,8 g 21-kloori-17a α -formyylioksi-D-homo-4-pregneeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 2 mukaisesti 21-kloori-17a α -hydroksi-D-homo-4-pregneeni-3,20-dioniksi. Saanto 3,1 g.

Esimerkki 17 18

15 2,4 g 21-kloori-17a α -hydroksi-D-homo-4-pregneeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti 21-asetoksi-17a α -hydroksi-D-homo-4-pregneeni-3,20-dioniksi. Saanto 2,1 g.

Esimerkki 18 19

20 a) Seokseen, jossa on 5,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onia 25 ml:ssa pyridiiniä, tiputetaan 0°C:ssa 3,4 ml trifluorietikkahappoanhydridiä. 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan suolahappo-
25 leen, pestään vedellä ja kuivataan. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaani/etikkaesteri-seoksella saadaan 4,1 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -trifluoriasetoksi-4-androsten-3-onia. Sulamispiste: 139°C.

30 b) Seosta, jossa on 3,5 g 17 α -kloorietinyyli-11 β -trifluoriasetoksi-4-androsten-3-onia 30 ml:ssa väkevää muurahaishappoa ja 6 ml 1-metyyli-2-pyrrolidonia, sekoi-
tetaan 300 mg:n kanssa hopeanitraattia 60°C:ssa. 6 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan jääveteen. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan.
35 Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikagee-

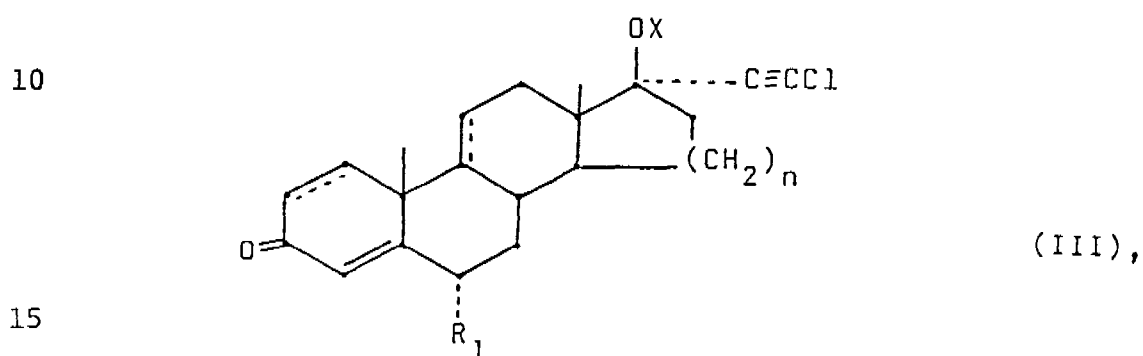
lillä heksaani/etikkaesteri-seoksella saadaan 1,3 g 21-kloori-17-formyylioksi-4-pregneeni-3,20-dionia. Sulamispiste $201,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 19 20

- 5 a) Seokseen, jossa on 5,0 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -hydroksi-4-androsten-3-onia 30 ml:ssa pyridiiniä, tiputetaan 3,5 ml trikloorietikkahappoanhydridiä 0°C :ssa. 15 minuutin kuluttua reaktioseos kaadetaan rikkihappopitoiseen jää/vesi-seokseen. Saostunut tuote liuotetaan etikkaesteriin. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaani/etikkaesteri-seoksella, saadaan 4,8 g 17 α -kloorietinyyli-17 β -triklooriasetoksi-4-androsten-3-onia. Sulamispiste 173°C (hajoten).
- 10 b) 1,4 g 17 α -kloorietinyyli-11 β -triklooriasetoksi-4-androsten-3-onia annetaan reagoida - kuten esimerkissä 18a) on selostettu - väkevässä muurahaishapossa ja 1-metyyli-2-pyrrolidonissa hopeanitraatin kanssa. Sen jälkeen kun raakatuote on kromatografioitu silikageelillä heksaanietikkaesteri-seoksella, saadaan 630 mg 21-kloori-17-formyylioksi-4-pregneeni-3,20-dionia. Sulamispiste
- 20 $202,5^{\circ}\text{C}$.

4. Patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä yleiskaavan I mukaisten preagnaani-johdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan III mukaisten esterien reaktio suoritetaan seoksessa, jossa on 5 muurahaishappoa ja dipolaarista aproottista tai emäksistä liuotinta.

5. Esterit, joiden yleiskaava III on



jossa symbolisoi kulloinkin yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta; n merkitsee lukuja 1 tai 2; R₁ 20 esittää vetyatomia tai metyyliryhmää ja X merkitsee nitro-ryhmää, trifluoriasetyyliryhmää tai triklooriasetyyli-ryhmää.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US -A- 4368160 (07 7 5/00)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: -- Andra publikationer:

10.4.80

Jukka Järvi
Allekinvoitus