FI000094418B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 94418

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 11 09 1995

(51) Kv.Ik.6 - Int.cl.6

C 07J 41/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 906438

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.12.90

(24) Alkupäivä - Löpdag 28.12.90

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 30.06.91

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.05.95

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

29.12.89 US 458869 P 11.09.90 US 580759 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.**, 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Flynn, Gary Alan**, 7121 Euclid Road, Cincinnati, Ohio 45243, USA, (US)
2. **Bey, Philippe**, 7874 Ivygate Lane, Cincinnati, Ohio 45242, USA, (US)
3. **Blohm, Thomas Robert**, 6468 Old Barn Court, Cincinnati, Ohio 45243, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

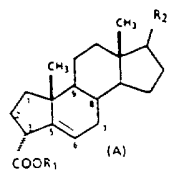
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara A-nor-steroid-3-karboxylsyraderivat

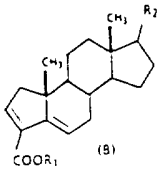
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

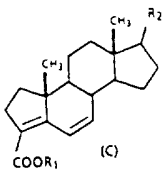
---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

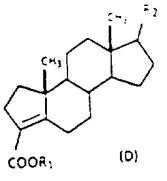
Keksintö koskee uusien A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistusta, joilla on kaava (A), (B), (C) tai (D)


(A)


(B)

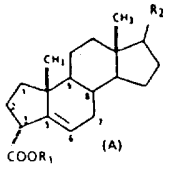

(C)

tai

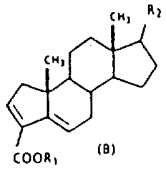

(D)

joissa katkoviiva tarkoittaa valinnaista kaksoissidosta; R_1 on vety, alkyyli tai $-(CH_2)_x-Ar-(M)_y$, jossa x on 0, 1 tai 2, Ar on fenyyli, y on 0, 1 tai 2, ja M on alkoksi, halogeeni, alkyyli, tai $-S(O)_zR_5$, jossa R_5 on alkyyli ja z on 0, 1 tai 2; ja R_2 on alkanoli; alkanoni; $CON(R_3)(R_4)$, jossa R_3 ja R_4 ovat kumpikin vety tai alkyyli, tai $-(CH_2)_x-Ar-(M)_y$, jossa x on 0, 1 tai 2, Ar on fenyyli, y on 0, 1 tai 2, ja M on alkoksi, halogeeni, alkyyli, tai $-S(O)_zR_5$, jossa R_5 on alkyyli ja z on 0, 1 tai 2. Uusia yhdisteitä voidaan käyttää ehkäisyaineina.

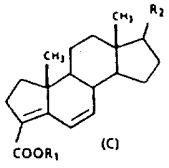
Uppfinningen avser framställning av nya A-nor-steroid-3-karbonsyraderivat med formeln (A), (B), (C) eller (D)



(A)

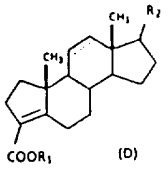


(B)



(C)

eller

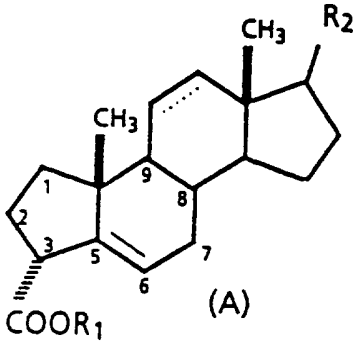


(D)

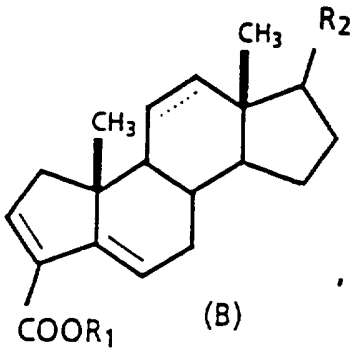
vari den streckade linjen avser en valfri dubbelbindning; R_1 är väte, alkyl eller $-(CH_2)_x-Ar-(M)_y$, vari x är 0, 1 eller 2, Ar är fenyl, y är 0, 1 eller 2, och M är alkoxi, halogen, alkyl, eller $-S(O)_zR_5$, vari R_5 är alkyl och z är 0, 1 eller 2; och R_2 är alkanol; alkanon; $CON(R_3)(R_4)$, vari R_3 och R_4 vardera är väte eller alkyl, eller $-(CH_2)_x-Ar-(M)_y$, vari x är 0, 1 eller 2, Ar är fenyl, y är 0, 1 eller 2, och M är alkoxi, halogen, alkyl, eller $-S(O)_zR_5$, vari R_5 är alkyl och z är 0, 1 eller 2. De nya föreningarna kan användas som preventivmedel.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

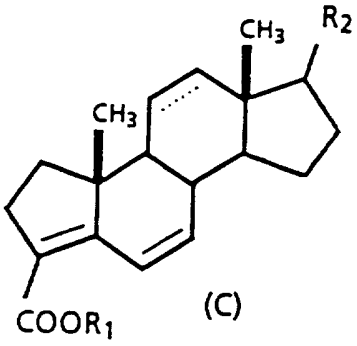
Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (A), (B) (C) tai (D)



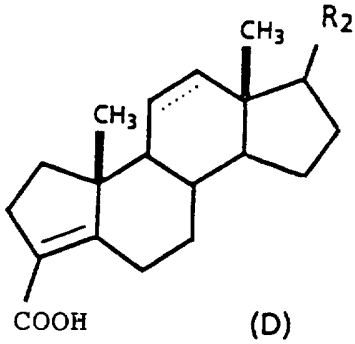
(A)



(B)



(C)



(D)

jolloin

katkoviiva merkitsee valinnaista kaksoissidosta;

R_1 on vety tai C_1-C_6-alkyyli; ja

R_2 on C_1-C_6-alkanoli; C_1-C_6-alkanoni; $CON(R_3)(R_4)$, jossa R_3 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vety, C_1-C_6-alkyyli tai $-(CH_2)_x$-Ar-$(M)_y$, jossa x on 0, 1 tai 2, Ar on fenyyli, y on 0, 1 tai 2 ja M on C_1-C_6-alkoksi, halogeeni, C_1-C_6-alkyyli tai $-S(O)_zR_5$, jossa R_5 on C_1-C_6-alkyyli ja z on 0, 1 tai 2.

Nämä uudet A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaiset ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden steroidi-5-α-reduktaasin ehkäisyaineina.

Nisäkkäiden steroidi-5-α-reduktaasi on entsyymi, jota esiintyy nisäkkäiden kudoksissa, kuten ihossa, miesten sukuelimissä ja eturauhasessa ja joka katalysoi steroidaalisen hormonin, testosteronin muuttumisen steroidaaliseksi hormoniksi, dihydrotestosteroniksi (5-α-androstaani-17-β-oli-3-oni). Testosteroni ja dihydrotestosteroni (DHT) ovat hormoniluokan jäseniä, joita kutsutaan miespuolisiksi hormoneiksi, jotka ovat ensisijassa vastuussa niiden fysikaalisten ominaisuuksien aikaansaamisesta, jotka erottavat miespuoliset naispuolisista henkilöistä. Testosteroni ja DHT ovat primääriset androgeeniset steroidit miespuolisissa henkilöissä. Kuitenkin DHT, pikemminkin kuin testosteroni, on voimakkain androgeenisen pääte-elimen vaikuttaja määrätyissä kudoksissa, erityisesti kasvun välittäjänä. Sitä paitsi DHT muodostuu enimmäkseen itse kyseisissä soluissa testosteronin pelkistyessä 5-α-reduktaasin vaikutuksesta.

On tunnettua, että iho reagoi miespuolisille hormoneille ja on miespuolisen hormonin metabolismin aktiivinen sijaintikohta. Erityisesti testosteroni muuttuu ihossa tapahtuvassa aineenvaihdunnassa DHT:ksi 5-α-reduktaasin vaikutuksesta. Testosteronin metabolismi ihossa voi toisinaan olla epänormaalilla tavalla liiallista ja sillä voi olla ei-toivottavia vaikutuksia. On olemassa merkittäviä todisteita siitä, että DHT aiheuttaa märkänäppylän, jollainen on mm. acne vulgaris, syntymisen samoin kuin muita miespuoliseen hormoniin liittyviä tiloja [katso: Price, Arch. Dermatol. 111, 1496 (1975)]. Sellaiset aineet, jotka kykenevät estämään DHT:n muodostumisen testosteronista ihossa, kuten ehkäisemällä 5-α-reduktaasin aktiviteetin, olisivat sen vuoksi tehokkaita märkänäppylän käsittelyssä.

Miespuolisen hormonin kohonneeseen aktiviteettiin liittyy lisäksi muita fysikaalisia tiloja ja sairaustiloja, joita ovat mm. hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, miespuolisen hormonin aiheuttama kaljupäisyys (tavallinen

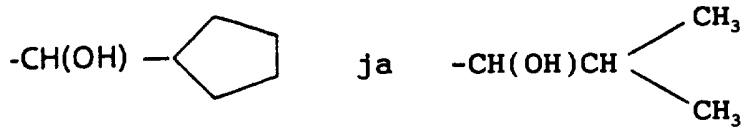
hiustenlähtö, joka on miespuolisen hormonin aiheuttama sukupuolisesti herkissä miehissä ja naisissa), talirauhasten liian vilkas toiminta sekä liikakarvaisuus naisilla. Sellaiset aineet, jotka kykenevät estämään DHT:n muodostumisen testosteronista, olisivat myös tehokkaita näiden sairaustilojen käsittelyssä.

Termi "C_1-C_6-alkyyli" tarkoittaa tässä käytettynä tyydytettyä alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja on rakenteeltaan suora, haarautunut tai syklinen. Tämän termin puitteisiin kuuluvat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tertiäärinen butyyli, pentyyli, heksyyli, sykloheksyyli ja näiden kaltaiset.

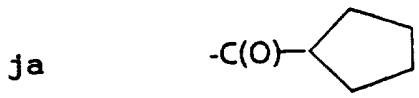
Osa "-$(CH_2)_x$-" tarkoittaa suoraketjuista alkyleeniradikaalia, jossa x on 0, 1 tai 2. Termi "-Ar-$(M)_y$" tarkoittaa fenyyli- tai naftyyliryhmää, joka voi olla ei-substituoitu (y = 0), mono-substituoitu (y = 1) tai di-substituoitu (y = 2), jolloin substituentteja on kuvattu termillä "M". Termi "M" tarkoittaa C_1-C_6-alkoksi-, halogeeni-, C_1-C_6-alkyyli- tai -$S(O)_zR_5$-osia.

Termi "C_1-C_6-alkoksi" tarkoittaa tässä käytettynä tyydytettyä alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja jolla on suora, haarautunut tai syklinen rakenne ja jossa on happiradikaali. Tämän termin puitteisiin kuuluvat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tertiäärinen butoksi, pentoksi, heksoksi, sykloheksyylioksi ja näiden kaltaiset. Termi "halogeeni" tai "halo" tarkoittavat tässä käytettynä fluori-, kloori-, bromi- tai jodiradikaalia.

Termi "C_1-C_6-alkanoli" tarkoittaa tässä käytettynä tyydytettyä alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja jolla on suora, haarautunut tai syklinen rakenne ja jossa on hydroksiryhmä. Tämän termin puitteisiin kuuluvat seuraavat ryhmät: -CH_2OH; -$CH(OH)CH_3$; -$C(CH_3)_2OH$; -$CH(OH)CH_2CH_3$; -$CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$; -$CH(CH_3)CH_2OH$;



Termi "C_1-C_6-alkanoni" tarkoittaa tässä käytettynä tyydytettyä alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja jolla on suora, haarautunut tai syklinen rakenne ja jossa on siihen kaksoissidoksella liittynyt happiatomi. Tämän termin puitteisiin kuuluvat seuraavat ryhmät: -CH=O; $-C(O)CH_3$; $-CH(O)CH_2CH_3$; $-CH(O)CH(CH_3)_2$;



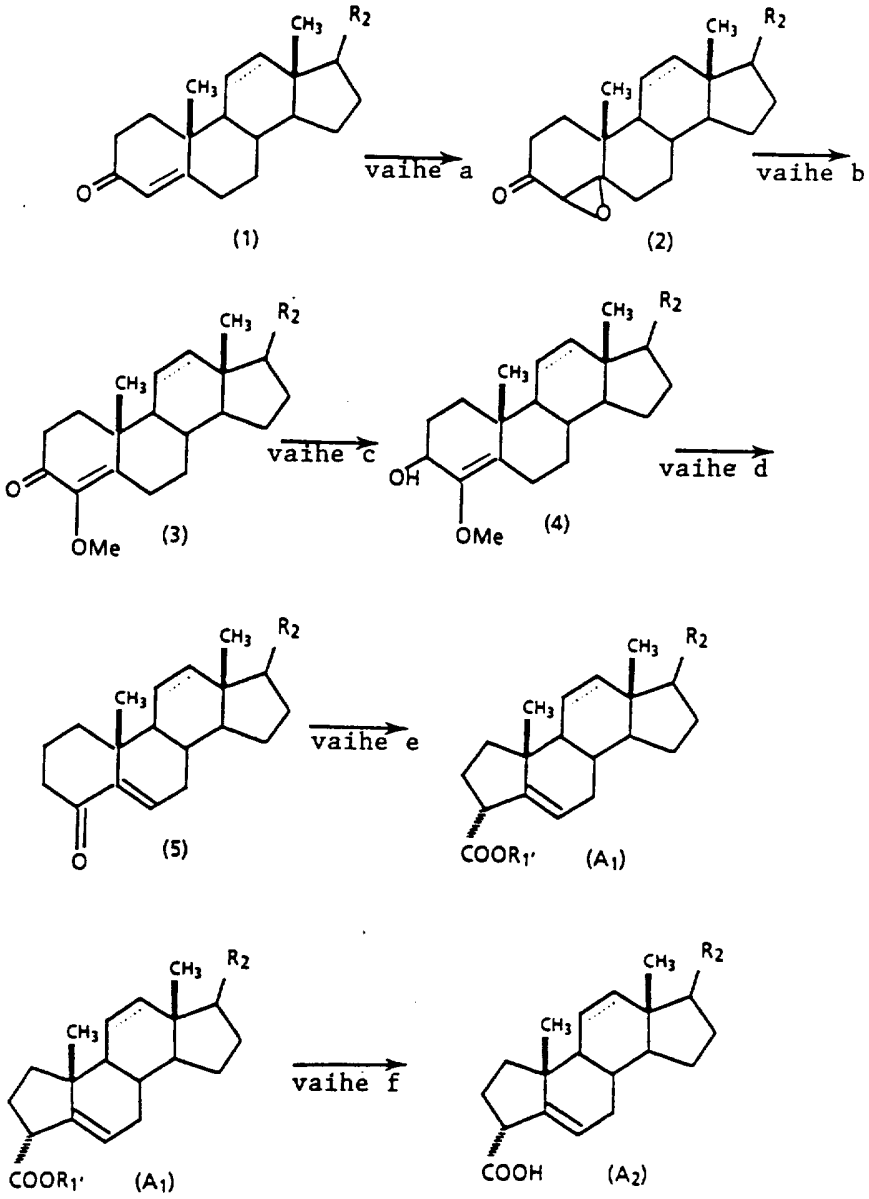
Termi "$CON(R_3)(R_4)$" tarkoittaa tässä käytettynä karboksiamidiryhmää, jossa R_3 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vety, C_1-C_6-alkyyli tai $-(CH_2)_x$-Ar-$(M)_y$ sellaisina kuin edellä on määritelty.

Uusia kaavojen (A), (B), (C) ja (D) mukaisia A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisia voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä ja tekniikkaa, jotka ovat alan ammattimiesten hyvin tuntemia.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle mainittujen uusien A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi on tunnusomaista se, mitä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

Eräs yleinen synteettinen menetelmä kaavan (A) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi esitetään kaaviossa A. Kaaviossa A ovat kaikki substituentit sellaisia kuin edellä on määritelty. Termi "R_1" tarkoittaa kaikkia niitä symbolin R_1 tarkoittamia osia paitsi vetyä.

Kaavio A



Kaavan (A) mukaista sopivaa yhdistettä voidaan yleisesti valmistaa 5-vaiheisessa menetelmässä rakenteen (1) mukaisesta sopivasta steroidijohdannaisesta.

Vaiheessa a hapetetaan rakenteen (1) mukaisen sopivan steroidijohdannaisen olefiinifunktionaliteetti vastaavaksi epoksidifunktionaaliteetiksi. Esimerkiksi voidaan

rakenteen (2) mukaista epoksisteroidijohdannaista valmistaa hapettamalla rakenteen (1) mukainen steroidijohdannainen vetyperoksidin avulla emäksen, kuten natriumhydroksidin, läsnäollessa sopivassa liuotinjärjestelmässä, kuten tetrahydrofuraanin ja metanolin seoksessa.

Vaiheessa b muutetaan rakenteen (2) mukaisen epoksisteroidijohdannaisen epoksidifunktionaliteetti vastaavaksi metyylienolieetterifunktionaliteetiksi. Esimerkiksi rakenteen (3) mukaista metyylienolieetteristeroidia voidaan valmistaa rakenteen (2) mukaisen steroidijohdannaisen epoksidifunktionaliteetin enolieetterilisäyksen/eliminoimisen avulla käyttäen natriummetoksidia, sopivassa alkoholiliuottimessa, kuten metanolissa.

Vaiheessa c pelkistetään rakenteen (3) mukaisen metyylienolieetteristeroidin ketonifunktionaliteetti vastaavaksi alkoholifunktionaliteetiksi. Esimerkiksi rakenteen (3) mukainen metyylienolieetteristeroidi voidaan pelkistää vastaavaksi rakenteen (4) mukaiseksi hydroksisteroidijohdannaiseksi natriumboorihydridin avulla sopivassa proottisessa liuottimessa, kuten etanolissa.

Vaiheessa d muutetaan rakenteen (4) mukainen hydroksisteroidijohdannainen vastaavaksi rakenteen (5) mukaiseksi 4-keto-Δ^5-steroidijohdannaiseksi. Esimerkiksi rakenteen (4) mukainen hydroksisteroidijohdannainen voidaan hydrolysoida vastaavaksi rakenteen (5) mukaiseksi 4-keto-Δ^5-steroidijohdannaiseksi sopivan hapon, kuten perkloorihapon avulla, sopivassa liuotinseoksessa, kuten metyleenikloridin ja asetonitriilin seoksessa.

Vaiheessa e voidaan kaavan (A_1) mukaista A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esteriä valmistaa käsittelemällä rakenteen (5) mukaista sopivaa 4-keto-Δ^5-steroidijohdannaista sellaisen reagentin kanssa, jossa on hypervalenttista jodia, sopivan alkoholin (R_1'OH) ja emäksen läsnäollessa. Tästä käsittelystä on tuloksena rakenteen (5) mukaisen 4-keto-Δ^5-steroidijohdannaisen renkaan kutistumi-

nen ja esteröityminen, jolloin saadaan vastaava A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterin johdannainen (A_1).

4-keto-Δ^5-steroidijohdannaisen (5) käsittelystä emäksen kanssa on tuloksena vastaavan ristikkäin konjugoidun dienolaatin muodostuminen. Edullisia voimakkaita emäksiä tätä reaktiota varten ovat alkalimetallien hydroksidit, kuten kaliumhydroksidi ja natriumhydroksidi.

Ristikkäin konjugoituun enolaattiin suoritetaan sen jälkeen hypervalenttisen jodin tai tallium^{III}-suolan elektrofiilinen lisäys enolaatin 3-asemaan. Hypervalenttisen jodin lisäämistä suositellaan. Reagentteja, joissa on hypervalenttista jodia ja jotka ovat käyttökelpoisia tässä reaktiossa, ovat sellaiset reagentit, kuten iodosobentseeni. Iodosobentseeni on edullinen reagentti käytettäväksi edellä kuvatussa reaktiossa. Iodosobentseeniä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat tällä alalla hyvin tunnettuja ja arvostettuja. Sitä voidaan lisätä reaktioseokseen suoraan tai sitä voidaan muodostaa in situ lisäämällä edeltäjäainetta, kuten iodobentseenidiasetaattia reaktioseokseen, joka sisältää emästä.

Reaktioseoksessa läsnäoleva alkoholi (R_1'OH) tarttuu 3-ketoryhmään, jolloin muodostuu vastaava A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannainen (A_1). Siinä tapauksessa, että halutaan sellainen esillä olevan keksinnön yhdiste, jossa R_1 on jokin muu substituentti kuin vety, niin valitaan sopiva alkoholi (R_1'OH) toivotun substituentin R_1, saamiseksi lopputuotteeseen. Jos esimerkiksi halutaan sellainen kaavan (A) mukainen yhdiste, jossa R_1 on etyyli, niin käytetään etanolia vaiheessa e. Vaihtoehtoisesti voidaan sellaisia kaavan (A) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ei ole vety, valmistaa sellaisista kaavan (A) mukaisista yhdisteistä, joissa R_1 on vety, käyttämällä tavanomaisia esteröintimenetelmiä ja -tekniikkaa, jotka ovat hyvin tunnettuja tällä alalla.

Vaiheessa f voidaan sopivan A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannaisen (A_1) esterifunktionaliteetti muuttaa vastaavaksi karboksyylihappofunktionaliteetiksi huolellisesti valvotuissa olosuhteissa. Esimerkiksi sopiva A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannainen (A_1) voidaan muuttaa vastaavaksi A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapoksi (A_2) ei-hydrolyyttisissä olosuhteissa, kuten reagoittamalla trimetyylisilyylijodidin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

Lähtöaineena käytetty steroidijohdannainen (1) valitaan siten, että saadaan toivottu substituentti symbolina R_2 lopputuotteeseen. Steroidijohdannaiset, joissa on sopiva substituentti symbolille R_2, ovat helposti saatavissa tai niitä voidaan valmistaa saatavissa olevista johdannaisista käyttämällä menetelmiä ja tekniikkaa, jotka ovat alan ammattimiesten hyvin tuntemia ja arvostamia.

Seuraavat esimerkit esittävät tyypillisiä kaavion A kuvaamia synteesejä. Näiden esimerkkien on tarkoitettu olevan ainoastaan asiaa valaisevia. Seuraavissa esimerkeissä käytettyinä on seuraavilla termeillä seuraavassa ilmoitetut merkitykset: "g" tarkoittaa grammoja, "mmol" tarkoittaa millimooleja, "ml" tarkoittaa millilitroja, "°C" tarkoittaa Celsius-asteita, "TLC" tarkoittaa ohutkerroskromatografiaa, "mg" tarkoittaa milligrammoja, "THF" tarkoittaa tetrahydrofuraania, "µl" tarkoittaa mikrolitroja, "HPLC" tarkoittaa korkeapainenestekromatografiaa.

Lisäksi, mitä tulee tässä mainittujen erityisten yhdisteiden nimistöön, niin termi "20α" tarkoittaa yhdistettä, jossa on S-absoluuttinen konfiguraatio 20-asemassa.

Esimerkki 1

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo ja metyyliesteri

Vaihe a: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4,5-epoksi-3-oni

Seos, joka sisältää 3-okso-4-androsteeni-17ß-karboksyylihappoa (11,2 g, 35,4 mmol) ja metyleenikloridia (100 ml), saatetaan typpiatmosfäärin alaiseksi ja jäähdytetään 0 °C:seen jääkylvyn avulla. Joukkoon lisätään trietyyliamiinia (4,1 g, 40,6 mmol) ja sen jälkeen tipoittain oksalyylikloridia (3,8 ml, 4,4 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen ja sitä hämmennetään 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään tipottain lisää oksalyylikloridia (2,91 g, 22,9 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen ja sitä hämmennetään tunnin ajan. Seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään tipottain di-isopropyyliamiinia (23,7 ml, 169 mmol) pysyttämällä samalla lämpötila 40 °C:n alapuolella. Seosta hämmennetään yön yli 25 °C:ssa, joukkoon lisätään jäävettä ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla (2 X), yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 10 %:isella kloorivetyhapolla, 10 %:isella kaliumhydroksidilla, vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiluoksella. Orgaaninen faasi kuivataan ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan epäpuhdasta tuotetta. Tuote pudistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-3-onia.

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-3-onia (10 g, 25 mmol) seokseen, jossa on tetrahydrofuraania (40 ml) ja metanolia (25 ml). Liuos jäähdytetään 5 °C:seen ja sitä käsitellään 30 %:isen vetyperoksidin (10,8 ml) ja 10 %:isen natriumhydroksidin (5 ml) kanssa. Kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, haihdutetaan liuotin tyhjössä ilman kuumennusta ja jäännös

otetaan etyyliasetaatti/vesi-seokseen. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään hyvin vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiluoksella. Faasi kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 10,5 g epäpuhtaita otsikossa mainittuja epoksideja.

Vaihe b: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-oni

Liuotetaan natriumhydroksidia (10 g) kuumaan metanoliin (125 ml) ja kuumennetaan palautusjäähdytysolosuhteissa. Lisätään samalla hämmentäen 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4,5-epoksi-3-onia (10,5 g) metanolissa (10 ml). Hämmennetään 15 minuuttia, kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan tyhjössä ja puhdistetaan piihappogeelikromatografian (25 %:inen etyyliasetaatti/heksaani-seos) avulla, jolloin saadaanl,5 g otsikkoyhdistettä kiteisenä aineena; s.p. 223 -225 °C.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 4,19 (h, 1H, J=7Hz); 3,60 (s, 3H); 3,40 (h, 1H; J=7Hz); 3,08 (dt, 1H, j_d=10Hz, J_t=2Hz); 2,63 (t, 1H, J=7Hz); 1,43 (d, 3H, J=7Hz); 1,40 (d, 3H, J=7Hz); 1,23 (d, 3H, J=7Hz); 1,21 (2, 3H); 1,15 (d, 3H, 7Hz); 0,82 (s, 3H).

Vaihe c: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-oli

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-onia (2,0 g, 4,6 mmol) absoluuttiseen etanoliin (20 ml) ja saatetaan typpiatmosfäärin alaiseksi. Liuosta käsitellään natriumboorihydridin (100 mg) kanssa 2 tuntia 25 °C:ssa. Lisätään vettä ja hämmennetään 30 minuuttia. Liuos kaadetaan etyyliasetaattiin, orgaaninen faasi erotetaan ja pestään hyvin vedellä. Kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 1,9 g otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

Vaihe d: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-5-eeni-4-oni

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-olia seokseen, jossa on vastatislattua asetonitriiliä (20 ml) ja vedetöntä metyleenikloridia (15 ml). Lisätään 70 %:ista perkloorihappoa (4 tippaa) ja hämmennetään 25 °C:ssa. 10 minuutin kuluttua kaadetaan keltainen liuos kyllästettyyn natriumvetykarbonaattiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan ($MgSO_4$). Aine puhdistetaan piihappogeelikromatografian (12 %:inen etyyliasetaatti/-heksaani-seos) avulla, jolloin saadaan 1,0 g otsikkoyhdistettä; s.p. 138 - 189 °C.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 6,42 (dd, 1H, J_1=5Hz, J_2=3Hz); 4,23 (h, 1H, J=7Hz); 3,39 (h, 1H, J=7Hz); 2,64 (t, 1H, J=7Hz); 1,42 (d, 3H, J=7Hz); 1,37 (d, 3H, J=7Hz); 1,22 (d, 3H, J=7Hz); 1,13 (d, 3H, J=7Hz); 0,96 (s, 3H); 0,78 (s, 3H).

Vaihe e: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo, metyyliesteri

Liuotetaan kaliumhydroksidia (110 mg) vedettömään metanoliin (2 ml), liuos saatetaan typpiatmosfäärin alaiseksi ja jäähdytetään 0 °C:seen. Lisätään 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-androst-5-eeni-4-onia (120 mg, 0,30 mmol) ja sen jälkeen jodibentseeniasetaattia (200 mg, 0,60 mmol). Vaaleankeltaista liuosta hämmennetään yhden tunnin ajan välillä 0 - 5 °C ja kaadetaan laimeaan kloorivetyhappoon. Uutetaan metyleenikloridiin, orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännöstä käsitellään ylimäärin käytetyn diatsometaanin kanssa. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä keltaisena kalvona.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5,48 (m, 1H); 4,23 (h, 1H, J=7Hz); 3,70 (s, 3H); 3,41 (h, 1H, J=7Hz); 2,65 (t, 1H, J=7Hz); 1,43 (d, 3H, J=7Hz); 1,40 (d, 3H,

J=7Hz); 1,22 (d, 1H, J=7Hz); 1,15 (d, 3H, J=7Hz); 0,95 (s, 3H); 0,78 (s, 3H).

Vaihe f: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon metyyliesteriä (100 mg, 0,233 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja käsitellään trimetyylisiliyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja orgaaninen faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Tuote puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 2

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo ja isopropyyliesteri

Vaihe a: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4,5-epoksi-3-oni

Sekoitetaan keskenään 3-okso-4-androsteeni-17ß-karboksyylihappoa (11,2 g, 35,4 mmol) ja metyleenikloridia (100 ml), seos saatetaan typpiatmosfäärin alaiseksi ja jäähdytetään 0 °C:seen jääkylvyn avulla. Lisätään trietyyliamiinia (4,1 g, 40,6 mmol), sen jälkeen tipottain oksalyylikloridia (3,8 ml, 4,4 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen ja sitä hämmennetään 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään tipottain vielä oksalyylikloridia (2,91 g, 22,9 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen ja sitä hämmennetään yhden tunnin ajan. Jäähdytetään 0 °C:seen ja joukkoon lisätään tipottain t-butyyliamiinia (17,8 ml, 169 mmol), pysyttämällä lämpötila samalla 40 °C:n alapuolella. Hämmennetään 25 °C:ssa 30 minuuttia, lisätään jäävettä ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla (2X), yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 10 %:isella kloorivetyhapol-

la, 10 %:isella kaliumhydroksidilla, vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 13,4 g keltaista kiinteätä ainetta. Puhdistetaan piihappogeelikromatografian (etyyliasetaatti/heksaani) (6:4)-seoksella suurentamalla polariteetti etyyliasetaatti/heksaani (4:6)-seokseksi avulla, jolloin saadaan 7,9 g (60 %) 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-3-onia; s.p. 226 - 227 °C.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5,72 (s, 1H); 5,07 (bs, 1H); 1,34 (s, 9H); 1,17 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-3-onia (8,5 g, 23 mmol) seokseen, jossa on tetrahydrofuraania (100 ml) ja metanolia (100 ml). Jäähdytetään 0 °C:seen ja käsitellään 30 %:isella vetyperoksidilla (34 ml) ja 10 %:isella natriumhydroksidilla (10 ml). Hämmennetään 0 °C:ssa 4 tuntia, varastoidaan -4 °C:ssa 12 tuntia ja sen jälkeen hämmennetään välillä 0 - 5 °C 4 tuntia. Kaadetaan metyleenikloridin ja veden seokseen ja erotetaan orgaaninen faasi. Uutetaan vesifaasi metyleenikloridilla, orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään vedellä. Kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 8,7 g epäpuhtaita otsikossa mainittuja epoksideja.

Vaihe b: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-oni

Liuotetaan natriumhydroksidia (8 g) kuumaan metanoliin (120 ml) ja kuumennetaan palautusjäähdytysolosuhteissa typpiatmosfäärin alaisena. Joukkoon lisätään samalla hämmentäen raakaa 17ß-(N-t-tutyylikarboksiamidi)-androst-4,5-epoksi-3-onia (8,7 g) metanolissa (20 ml). Kuumennetaan 10 minuuttia palautustislausolosuhteissa, kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan 2,0 g otsikkoyhdistettä kiinteänä

aineena; s.p. 190 - 193 °C.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5,10 (bs, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,08 (dt, 1H, J_d=12Hz, J_t=2Hz); 1,37 (s, 9H); 1,21 (s, 3H); 0,84 (s, 3H).

Vaihe c: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-oli

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-onia (2,0 g) absoluuttiseen etanoliin (20 ml). Käsitellään natriumboorihydridin (200 mg) kanssa 2 tuntia 25 °C:ssa. Lisätään vettä ja seos kaadetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 2,1 g otsikkoyhdistettä vaahtona.

Vaihe d: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-5-eeni-4-oni

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-4-eeni-4-metoksi-3-olia (2,1 g) seokseen, jossa on vastatislattua asetonitriiliä (8 ml) ja vedetöntä metyleenikloridia (25 ml). Lisätään 70 %:ista perkloorihappoa (2 tippaa) ja hämmennetään 25 °C:ssa. 15 minuutin kuluttua kaadetaan liuos kyllästettyyn natriumvetykarbonaattiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan ($MgSO_4$). Puhdistetaan piihappogeelikromatografian (30 %:inen - 50 %:inen etyyliasetaatti/heksaani-seos) avulla, jolloin saadaan 1,0 g steroidia. Puhdistetaan edelleen piihappogeelikromatografian (25 %:inen etyyliasetaatti/heksaani-seos) avulla, jolloin saadaan 460 mg otsikkoyhdistettä vaahtona.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 6,43 (dd, 1H, J_1=5Hz, J_2=3Hz); 5,12 (bs, 1H); 1,36 (s, 9H); 0,96 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

Vaihe e: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo, isopropyyliesteri

Liuotetaan kaliumhydroksidia (110 mg) isopropanoliin (3 ml), liuos saatetaan typpiatmosfäärin alaiseksi ja

jäähdytetään 0 °C:seen. Lisätään 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-androst-5-eeni-4-onia (112 mg, 0,30 mmol) ja sen jälkeen jodibentseenidiatsetaattia (200 mg, 0,60 mmol). Liuosta hämmennetään 2 tuntia välilä 0 - 5 °C ja kaadetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä ja kuivataan ($MgSO_4$). Liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan 50 mg otsikkoyhdistettä ja sen 3ß-isomeeriä, joka voidaan erottaa kromatografian avulla.

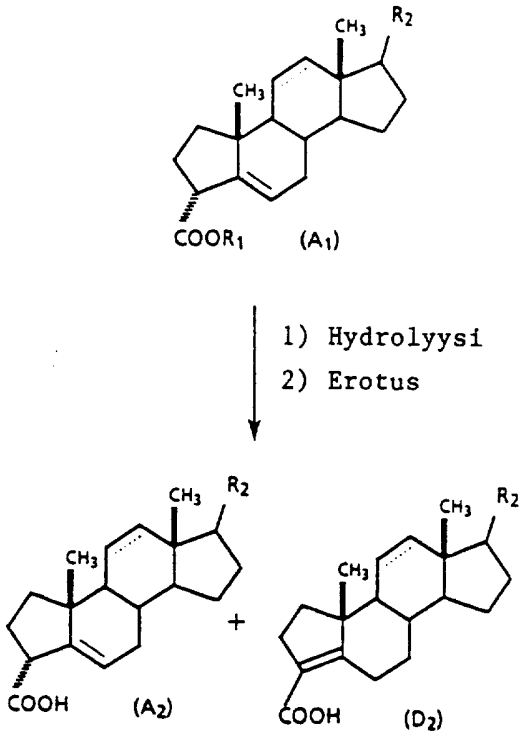
NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5,55 (m, 1H); 5,02 (h, 1H, J=7Hz); 3,30 (dd, 1H, J_1=7Hz, J_2=6Hz); 1,37 (s, 9H); 1,25 (d, 6H, J=7Hz); 0,95 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

Vaihe f: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (100 mg, 0,2 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja käsitellään trimetyylisiliyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja erotetaan orgaaninen faasi. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä.

Yleinen synteettinen menetelmä kaavan (A) mukaisten steroidijohdannaisten valmistamiseksi vaihtoehtoisesti, joissa johdannaisissa R_1 on vety, sekä kaavan (D) mukaisten steroidijohdannaisten valmistamiseksi esitetään kaaviossa B. Kaaviossa B kaikki substituentit ovat sellaisia kuin edellä on määritelty.

Kaavio B



Kaavan (A) mukaisia steroidijohdannaisia, joissa R_1 on vety, ja kaavan (D) mukaisia steroidijohdannaisia voidaan yleisesti valmistaa kaavan (A_1) mukaisen sopivan 4-nor-Δ^5-3-karboksyylihapon esterijohdannaisen hydrolyysin avulla suorittamalla sen jälkeen saadun steroidijohdannaisten seoksen erottaminen. Edullinen emäs tällaista hydrolyysiä varten on sellainen, kuten litiumhydroksidi, joka pyrkii säilyttämään 3-asemassa α-karboksyylihapon sterioorientaation. Kaavan (A) mukaiset steroidijohdannaiset, joissa R_1 on vety, ja kaavan (D) mukaiset steroidijohdannaiset voidaan erottaa hyvin tunnettujen ja tällä alalla arvostettujen teknillisten ratkaisujen ja menetelmien avulla, kuten suuritehoisella nestekromatografialla (HPLC).

Seuraavat esimerkit esittävät tyypillisiä kaavion B avulla esitettyjä synteesejä. On selvää, että nämä esimer-

kit ovat ainoastaan keksintöä valaisevia.

Esimerkki 3

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo ja 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3-eeni-3α-karboksyylihappo

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon metyyliesteriä (100 mg, 0,233 mmol) etanoliin (4 ml) ja käsitellään litiumhydroksidin (42 mg, 10 mmol) ja veden (1 ml) kanssa. Liuosta hämmennetään typpiatosfäärin alaisena siksi kunnes hydrolyysi on tapahtunut täydellisesti, liuotin haihdutetaan, jäännös hapotetaan laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla (2X) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja erottaminen suoritetaan HPLC:n avulla, jolloin saadaan otsikkoyhdisteitä.

Esimerkki 4

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo ja 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3-eeni-3-karboksyylihappo

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (100 mg, 0,233 mmol) etanoliin (4 ml) ja käsitellään litiumhydroksidin (42 mg, 10 mmol) ja veden (1 ml) kanssa. Liuosta hämmennetään typpiatmosfäärin alaisena siksi kunnes hydrolyysi on tapahtunut täydellisesti, liuotin haihdutetaan, jäännös hapotetaan laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla (2X) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja erottaminen suoritetaan HPLC:n avulla, jolloin saadaan otsikkoyhdisteitä.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat esimerkeissä 1 - 4 esitettyjen mukaisia:

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-5-eeni-3α-karboksyylihappo;

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-5,11-dieeni-3α-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-5-eeni-20-oni-3α-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-5,11-dieeni-20-oni-3α-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5,11-dieeni-3α-karboksyylihappo;

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5,11-dieeni-3α-karboksyylihappo;

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-3-eeni-3-karboksyylihappo;

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-3,11-dieeni-3-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-3-eeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-3,11-dieeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

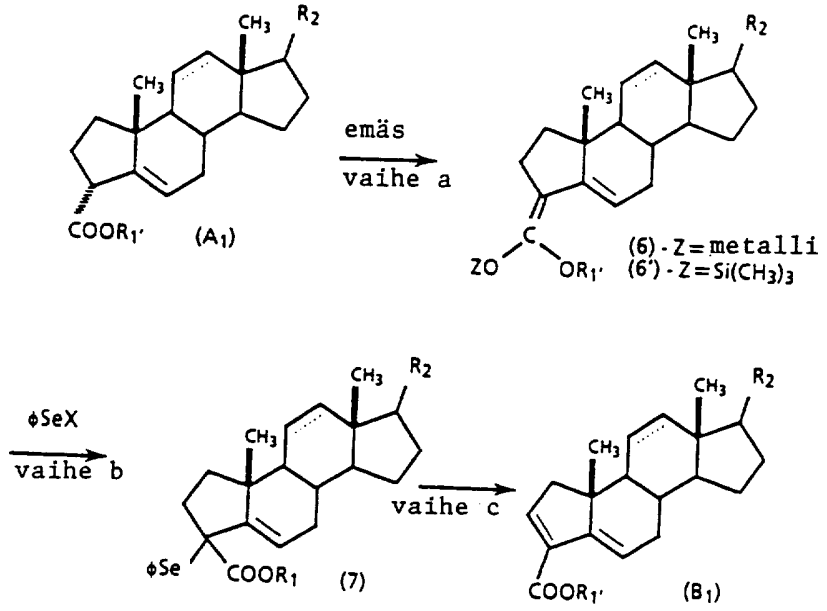
17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,11-dieeni-3-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3-eeni-3-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,11-dieeni-3-karboksyylihappo.

Kaaviossa C esitetään yleinen synteesimenetelmä kaavan (B) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Kaaviossa C ovat kaikki substituentit sellaisia kuin edellä on määritelty. Lisäksi termi "ØSe" tarkoittaa fenyyliselenyyliryhmää; termi "Z" tarkoittaa joko metallin vasta-ionia tai trimetyylisilyyliradikaalia; termi "X" tarkoittaa halogeeniradikaalia.

Kaavio C



Kaavan (B) mukaisia steroidijohdannaisia voidaan yleisesti valmistaa 3-vaiheisessa prosessissa kaavan (A_1) mukaisista steroidijohdannaisista.

Kaavion C vaiheessa a käsitellään kaavion A vaiheesta e saatua sopivaa A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannaista (A_1) metallin muodostaman emäksen, kuten maa-alkalimetallin muodostaman emäksen kanssa vastaavan esterienolaatin (6) saamiseksi. Esterienolaatti (6) voidaan valinnaisesti muuttaa vastaavaksi silyyliketeeniasetaaliksi (6') käsittelemällä trimetyylisilyylikloridin kanssa tavanomaisten menetelmien ja tekniikan mukaisesti.

Vaiheessa b muutetaan esterienolaatti (6) tai silyyliketeeniasetaali (6') vastaavaksi A-nor-Δ^5-steroidi-3-fenyyliselenidijohdannaiseksi (7) käsittelemällä fenyyliselenyylihalogenidin, kuten fenyyliselenyylikloridin tai fenyyliselenyylibromidin kanssa. Fenyyliselenyylibromidia pidetään näistä parempana.

Vaiheessa c muutetaan vastaava A-nor-Δ^5-steroidi-3-fenyyliselenidijohdannainen (7) sen seleenioksidiksi ja

sen jälkeen hydrolysoidaan, jolloin saadaan vastaava A-nor-Δ^2,Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannainen (B_1) käsittelemällä hapetettavan aineen, kuten vetyperoksidin tai m-kloori-peroksibentsoehapon kanssa. Suosittu hapetettava reagentti on vetyperoksidi.

Kaavan (B_1) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa niitä vastaaviksi vapaiksi hapoiksi hydrolysoimalla siten kuin kaaviossa A, vaiheessa f ja kaaviossa B on esitetty.

Seuraava esimerkki esittää tyypillistä kaaviossa C kuvattua synteesiä. Tarkoituksena on, että nämä esimerkit ovat ainoastaan asiaa valaisevia, mutta eivät ole tarkoitetut rajoittamaan keksinnön piiriä millään tavoin.

Esimerkki 5

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon metyyliesteri

Vaihe a: 17ß-(N,N-di-isopropyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-[litio(metyyliesterienolaatti)]

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon metyyliesteriä (430 mg, 1,0 mmol), joka on valmistettu vastaavasta haposta ja diatsometaanista, kuivassa THF:ssä (25 ml), lisätään argon-atmosfäärin alaisena -70 °C:ssa liuos, joka sisältää litiumdi-isopropyyliamidia (1,1 mmol) THF:ssa (11 ml), 15 minuutin kuluessa. Seosta hämmennetään -70 °C:ssa otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihe b: 17ß-(N,N-di-isopropyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon metyyliesteri

Sen jälkeen kun 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-litio[(metyyliesterienolaattin)] reaktioseosta on hämmennetty -70 °C:ssa 15 minuuttia, lisätään siihen yhdellä kertaa liuos, joka sisältää fenyyliselenyylibromidia (260 mg, 1,1 mmol) THF:ssa (5 ml). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen tunnin kuluessa ja sen jälkeen seos kaadetaan 1N HCl-liuokseen. Uutetaan dikloorimetaaniin ja orgaaninen kerros kuivataan ve-

dettömän $MgSO_4$:n avulla. Suoritetaan väkevöinti tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ja eluoimalla 10 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihtoehtoinen vaihe b: 17ß-(N,N-di-isopropyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon metyyliesteri

Sen jälkeen kun 17ß-(N,N-di-isopropyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-litio[(metyyliesterienolaatin)] reaktioseosta on hämmennetty -70 °C:ssa 15 minuuttia, lisätään siihen ruiskun kautta klooritrimetyylisilaania (140 µl, 1,1 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen 30 minuutin kuluessa ja sen jälkeen se haihdutetaan tyhjössä. Jäännös otetaan kuivaan dikloorimetaaniin (25 ml), jäähdytetään 0 °C:seen ja seosta käsitellään liuoksella, joka sisältää fenyyliselenyylibromidia (260 mg, 1,1 mmol) THF:ssa (5 ml). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen yhden tunnin kuluessa ja sen jälkeen seos kaadetaan 1N HCl-liuokseen. Uutetaan dikloorimetaaniin ja orgaaninen kerros kuivataan vedettömän $MgSO_4$:n avulla. Tämän jälkeen suoritetaan väkevöinti tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ja eluoimalla 10 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihe c: 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon metyyliesteri

17ß-(N,N-di-isopropyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon metyyliesteri liuotetaan kuivaan THF:in (20 ml) ja liuosta käsitellään vetyperoksidin kanssa lisäten tätä pienissä annoksissa siksi kunnes selenidejä ei ole enää lainkaan jäljellä TLC-analyysin mukaan. Liuosta lämmitetään samalla hämmentäen siksi kunnes selenidioksidia ei ole lainkaan jäljellä TLC-analyysin mukaan. Suoritetaan väkevöinti tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä

ja eluoimalla 10 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 6

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihappo

Menetelmä 1

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon metyylieste-riä (100 mg, 0,233 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja liuosta käsitellään trimetyylisiliyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja orgaaninen faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä.

Menetelmä 2

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon metyylieste-riä (100 mg, 0,223 mmol) etanoliin (4 ml) ja liuosta käsitellään litiumhydroksidin (42 mg, 10 mmol) ja veden (1 ml) kanssa. Seosta hämmennetään typpiatmosfäärin alaisena siksi kunnes hydrolyysi on tapahtunut täydellisesti, liuotin haihdutetaan, jäännös hapetetaan laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla (2X) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 7

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri

Vaihe a: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-[litio(isopropyyliesterienolaatti)]

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisältää 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (esimerkki 2, vaihe e) (430 mg, 1,0 mmol) kuivassa THF:ssa (25 ml), liuoksen ollessa argon-atmosfäärin alaisena -70 °C:ssa siihen lisätään 15 minuutin kuluessa liuos, joka sisältää litiumdi-isopropyyliamidia (1,1 mmol) THF:ssa (11 ml). Seosta hämmennetään -70 °C:ssa otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihe b: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri

Sen jälkeen kun 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-[litio(isopropyyliesterienolaattia)] on hämmennetty -70 °C:ssa 15 minuuttia, lisätään siihen yhdellä kertaa liuos, joka sisältää fenyyliselenyylibromidia (260 mg, 1,1 mmol) THF:ssa (5 ml). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen yhden tunnin kuluessa ja sen jälkeen seos kaadetaan 1N HCl-liuokseen. Seos uutetaan dikloorimetaaniin ja orgaaninen kerros kuivataan vedettömän $MgSO_4$:n avulla. Suoritetaan haihdutus tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ja eluoimalla 10 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihtoehtoinen vaihe b: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri

Sen jälkeen kun 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-[litio(isopropyyliesterienolaattia)] on hämmennetty -70 °C:ssa 15 minuuttia, lisätään siihen ruiskun kautta klooritrimetyylisilaania (140 µl,

1,1 mmol). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen 30 minuutin kuluessa ja sen jälkeen se konsentroidaan tyhjössä. Jäännös otetaan kuivaan dikloorimetaaniin (25 ml), jäähdytetään 0 °C:seen ja seosta käsitellään liuoksella, joka sisältää fenyyliselenyylibromidia (260 mg, 1,1 mmol) THF:ssa (5 ml). Seoksen annetaan lämmetä 25 °C:seen yhden tunnin kuluessa ja sen jälkeen seos kaadetaan 1N HCl-liuokseen. Uuttaminen suoritetaan dikloorimetaaniin ja orgaaninen kerros kuivataan vedettömän $MgSO_4$:n avulla. Suoritetaan konsentrointi tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ja eluoimalla 10 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Vaihe c: 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3-fenyyliselenidi-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri kuivaan THF:in (20 ml) ja liuosta käsitellään pienin lisäyksin lisätyn vetyperoksidin kanssa siksi kunnes selenidejä ei ole lainkaan jäljellä TLC-analyysin mukaan. Liuosta lämmitetään samalla hämmentäen siksi kunnes seleenioksidia ei ole enää lainkaan jäljellä TLC-analyysin mukaan. Suoritetaan konsentrointi tyhjössä ja flash-kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ja eluoimalla 20 %:isella etyyliasetaatin heksaaniliuoksella otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 8

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihappo

Menetelmä 1

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (100 mg, 0,233 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja liuosta käsitellään trimetyylisiliyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on tapahtunut loppuun asti, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja orgaaninen

faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Menetelmä 2

Liuotetaan 17β-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (100 mg, 0,2 mmol) etanoliin (4 ml) ja liuosta käsitellään litiumhydroksidin (42 mg, 10 mmol) ja veden (1 mmol) kanssa. Seosta hämmennetään typpiatmosfäärin alaisena siksi kunnes hydrolyysi on tapahtunut loppuun asti, liuotin haihdutetaan, jäännös hapotetaan laimealla kloorivetyhapolla ja uuttaminen suoritetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla (2X) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkeissä 5 - 8 kuvattujen menetelmien mukaisesti:

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-2,5-dieeni-3α-karboksyylihappo;

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-2,5-11-trieeni-3-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-2,5-dieeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

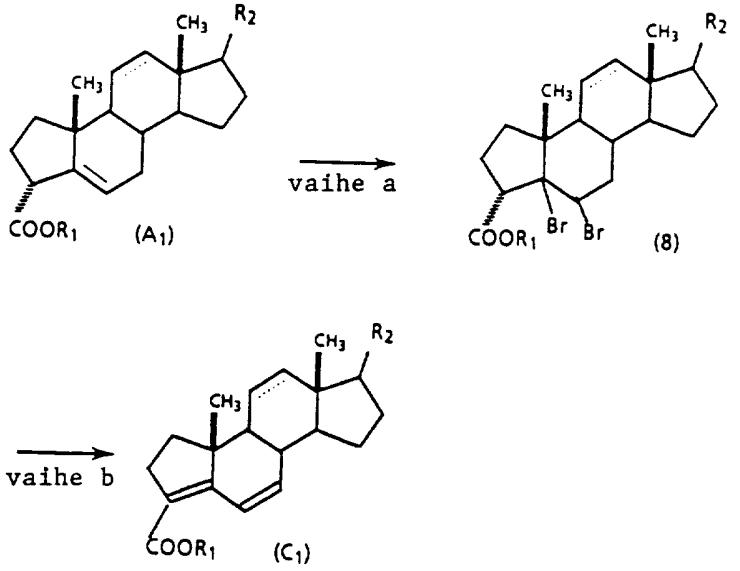
A-nor-pregn-2,5,11-trieeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5,11-trieeni-3-karboksyylihappo;

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5,11-trieeni-3-karboksyylihappo.

Yleinen synteesimenetelmä kaavan (C) mukaisten steroidijohdannaisten valmistamiseksi esitetään kaaviossa D. Kaaviossa D ovat kaikki substituentit sellaisia kuin edellä on määritelty.

Kaavio D



Kaavan (C) mukaisia steroidijohdannaisia voidaan yleisesti valmistaa kaavan (A_1) mukaisesta steroidijohdannaisesta 2-vaiheisessa prosessissa.

Vaiheessa a voidaan kaavan (A_1) mukaisen sopivan A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannaisen olefiinifunktionaliteetti muuttaa rakenteen (8) mukaiseksi vastaavaksi dibromisteroidijohdannaiseksi. Esimerkiksi kaavan (A_1) mukainen A-nor-Δ^5-steroidi-3-karboksyylihapon esterijohdannainen pyridiniumbromidiperbromidin avulla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

Vaiheessa b muutetaan rakenteen (8) mukainen dibromisteroidijohdannainen kaavan (C_1) mukaiseksi vastaavaksi dieenisteroidijohdannaiseksi. Esimerkiksi rakenteen (8) mukainen sopiva dibromisteroidijohdannainen voidaan dehydrohalogenoida sopivan ei-nukleofiilisen emäksen, kuten 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undekeeni-7:n (DBU) avulla.

Kaavan (C_1) mukaiset yhdisteet voidaan luonnollisestikin muuttaa niitä vastaaviksi vapaiksi hapoiksi hydrolyysin avulla, kuten on esitetty kaaviossa A, vaiheessa f, tai siten kuin on esitetty kaaviossa B.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tyypillisiä synteesejä siten kuin kaaviossa D on esitetty. On selvää, että nämä esimerkit ovat tarkoitetut ainoastaan keksintöä valaiseviksi.

Esimerkki 9

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihapon metyyliesteri

Vaihe a ja vaihe b:

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihapon metyyliesteriä (50 mg, 0,11 mmol) metyleenikloridiin (2 ml) ja liuosta käsitellään pyridiniumbromidiperbromidin (35 mg, 0,11 mmol) kanssa. Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 1,2 tuntia. Lisätään DBU (0,5 ml) ja kuumennetaan 50 °C:ssa 2 tuntia. Seos jäähdytetään ja kaadetaan laimean kloorivetyhapon ja metyleenikloridin seokseen. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 35 mg otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 10

17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihappo

Menetelmä 1

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihaponmetyyliesteriä (100 mg, 0,223 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja käsitellään trimetyylisiliyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on päättynyt, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja orgaaninen faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Aine puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Menetelmä 2

Liuotetaan 17ß-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihaponmetyyliesteriä (35 mg) metanoliin (5 ml) ja liuosta käsitellään 1N li-

tiumhydroksidin (0,5 ml) ja kiinteän litiumhydroksidin (50 mg) kanssa. Seosta hämmennetään typpiatmosfäärin alaisena 12 tuntia. Laimennetaan vedellä, suodatetaan Celite'n läpi ja hapotetaan etikkahapolla (0,5 ml). Suodatetaan, emäliuokset hapotetaan laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7,06 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz), 6,07 (bd, J_d=10Hz); 4,21 (h, 1H, J=7Hz); 3,41 (h, 1H, J=7Hz); 1,43 (d, 3H, J=7Hz); 1,39 (d, 3H, J=7Hz); 1,23 (d, 3H, J=7Hz); 1,16 (d, 3H, J=7Hz); 0,97 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Esimerkki 11

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteri

Vaihe a ja vaihe b:

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyyli-karboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (50 mg, 0,11 mmol) metyleenikloridiin (2 ml) ja liuosta käsitellään pyridiniumbromidiperbromidin (35 mg, 0,11 mmol) kanssa. Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Liuokseen lisätään DBU (2 ml) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. jäännös kuumennetaan 50 °C:seen kahden tunnin ajaksi, kaadetaan laimeaan kloorivetyhappoon ja uutetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla, jolloin saadaan 35 mg otsikkoyhdistettä.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7,03 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz), 5,99 (bd, 1H, J_d=10Hz); 5,11 (bs, 1H); 5,08 (h, 1H, J=7Hz), 1,36 (s, 9H); 1,28 (d, 3H, J=7Hz); 1,26 (d, 3H, J=7Hz); 0,94 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Esimerkki 12

17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihappo

Menetelmä 1

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (100 mg, 0,2 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja liuosta käsitellään trimetyylisilyylijodidin (78 mg, 0,5 mmol) kanssa. Sen jälkeen kun reaktio on päättynyt, kaadetaan reaktioseos puskuriliuokseen ja orgaaninen faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografian avulla otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Menetelmä 2

Liuotetaan 17ß-(N-t-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3α-karboksyylihapon isopropyyliesteriä (35 mg) metanoliin (5 ml) ja liuosta käsitellään 1N litiumhydroksidin (0,5 ml) ja kiinteän litiumhydroksidin (30 mg) kanssa. Seosta kuumennetaan palautusjäähdytysolosuhteissa typpiatmosfäärin alaisena 4 tuntia, kaadetaan laimeaan kloorivetyhappoon ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasit uutetaan etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan ($MgSO_4$), liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografialla (25 %:inen etyyliasetaatti/heksaani-seos) otsikkoyhdisteen saamiseksi.

NMR-miljoonasosia δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7,06 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz), 6,05 (bd, 1H, J_d=10Hz); 5,11 (bs, 1H); 1,37 (s, 9H); 0,95 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkeissä 9 - 12 esitettyjen menetelmien mukaisesti:

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-3,6-dieeni-3-karboksyylihappo;

20α-(hydroksimetyyli)-A-nor-pregn-3,6,11-trieeni-3-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-3,6-dieeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

A-nor-pregn-3,6,11-trieeni-20-oni-3-karboksyylihappo;

17β-(N-tertiäärinen butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6,11-trieeni-3-karboksyylihappo;

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-11-trieeni-3-karboksyylihappo;

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä voidaan käyttää potilaan hoitamiseen, jota vaivaa DHT:n välittämä sairaus tai sairaustila, jolloin mainitulle potilaalle annetaan tehokas 5-α-reduktaasia ehkäisevä määrä kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä.

Tässä käytetty termi "potilas" tarkoittaa lämminveristä eläintä kuten ihmistä, joka on DHT:n välittämän sairauden tai sairaustilan vaivaama. DHT:n välittämät sairaudet tai sairaustilat ovat sairauksia tai sairaustiloja, joihin liittyy suurentunut miespuolisen hormonin aktiviteetti, joka johtuu DHT:n liiallisesta muodostumisesta. DHT:n välittämiä sairauksia tai sairaustiloja ovat esimerkiksi märkänäppylä, acne vulgaris, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, miespuolisen hormonin aiheuttama kaljupäisyys (tavallinen hiustenlähtö, jonka aiheuttaa miespuolinen hormoni geneettisesti herkissä miehissä ja naisissa), talirauhasten liian vilkas toiminta ja liikakarvaisuus naisilla.

Steroidi-5-α-reduktaasin ehkäiseminen potilaassa, jota vaivaa DHT:n välittämä sairaus tai sairaustila, aikaansaa sairauden tai sairaustilan ilmenemismuotojen lievityksen tai kontrollin pienentämällä DHT:n määrää kudoksessa, johon sairaus on kohdistunut. Tässä käytetty termi "sairauden tai sairaustilan ilmenemismuotojen lievitys tai kontrolli" tarkoittaa sairauden oireiden hidastumista, keskeytymistä, ehkäistymistä tai loppumista mutta ei vält-

tämättä osoita sairauden täydellistä eliminoitumista. Kudos, johon sairaus kohdistuu, on sellainen kudos, jossa DHT-määrät ovat kohonneet liiallisesti, niin että tuloksena on DHT:n välittämä sairaus tai sairaustila.

Esimerkiksi märkänäppylässä ovat ihokudoksen DHT-määrät kohonneet. Märkänäppylän oireita ovat ihottumat ja ihovauriot. Ihon 5-α-reduktaasin ehkäiseminen pienentää DHT:n määriä ja kontrolloi näitä märkänäppylän oireita. Hyvänlaatuisessa eturauhasen hypertrofiassa ovat DHT-määrät eturauhasessa suurentuneet. Eturauhasen hyvänlaatuisen hypertrofian ilmenemismuotoja ovat eturauhasen kasvu. Eturauhasen 5-α-reduktaasin ehkäiseminen pienentää DHT-määriä ja estää eturauhasen suurentumisen.

On luonnollisestikin ymmärrettävä, että potilaita voidaan hoitaa näiden DHT:n välittämien sairauksien tai sairaustilojen osalta joko terapeuttisesti tai ennakolta ehkäisevästi. Taudin määritykseen perehtyneet henkilöt pystyvät helposti toteamaan ne potilaat, jotka ovat DHT:n välittämän sairauden tai sairaustilan vaivaamia.

Tehokas 5-α-reduktaasia ehkäisevä määrä kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä tarkoittaa sitä yhdisteen määrää, joka on tehokas, potilaalle yhtenä tai useina annoksina annettuna, estämään 5-α-reduktaasia eli vähentämään DHT siinä kudoksessa, jossa on todettu DHT:n välittämä sairaus tai sairaustila. Esimerkiksi kysymyksen ollessa märkänäppylästä, tehokas 5-α-reduktaasia ehkäisevä määrä kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä tarkoittaa sellaista yhdisteen määrää, joka on tehokas ehkäisemään 5-α-reduktaasin aktiviteettia ihossa eli pienentämään DHT-määriä ihossa. Eturauhasen liikakasvussa tarkoittaa tehokas 5-α-reduktaasia ehkäisevä määrä kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä sellaista yhdisteen määrää, joka on tehokas ehkäisemään 5-α-reduktaasin aktiviteettia eturauhasessa eli vähentämään DHT-määriä eturauhasessa.

Terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä arvellaan vaihtelevan noin 0,1 mg:sta kg kohti kehon painoa päivässä (mg/kg/päivä) arvoon noin 400 mg/kg/päivä. Edullisten määrien arvellaan vaihtelevan välillä noin 0,1 - noin 200 mg/kg/päivä.

Edellä kuvatun sairaustilan vaivaaman potilaan tehokkaassa hoidossa voidaan antaa kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä missä tahansa muodossa tai tavalla, joka aikaansaa sen, että yhdiste on elimistön käytettävissä tehokkaissa määrissä, joita antotapoja ovat oraalinen ja parenteraalinen lääkkeenantotapa. Kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaisia yhdisteitä voidaan antaa esimerkiksi oraalisesti, subkutaanisesti, intramuskulaarisesti, intravenöösisesti, transdermaalisesti, intranasaalisesti, rektaalisesti ja näiden kaltaisilla tavoilla. Oraalista ja transdermaalista lääkkeenantoa suositellaan yleensä. Valmisteiden valmistukseen perehtynyt henkilö voi helposti valita sopiva antomuodon ja -tavan riippuen valitun yhdisteen erityisistä ominaisuuksista, käsiteltävästä sairaustilasta, sairauden vaiheesta ja muista relevanteista seikoista.

Yhdisteitä voidaan antaa sellaisinaan tai farmaseuttisen koostumuksen muodossa yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden tai eksipienttien kanssa, joiden määräsuhteen ja luonteen määräävät valitun yhdisteen liukoisuus ja kemialliset ominaisuudet, lääkkeenantotapa ja farmaseuttinen standardikäytäntö. Vaikka keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat sellaisinaan tehokkaita, voidaan ne formuloida ja antaa niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa tarkoituksella vaikuttaa stabiliteettiin, kiteytymisen helppouteen, suurentuneeseen liukoisuuteen ja näiden kaltaisiin seikkoihin.

Keksinnön mukaisesti saatavista yhdisteistä voidaan valmistaa koostumuksia, jotka sisältävät kaavan (A), (B),

(C) tai (D) mukaista yhdistettä seoksena tai muulla tavoin liitettynä yhden tai useamman inertisen kantaja-aineen kanssa. Nämä koostumukset ovat käyttökelpoisia esimerkiksi koestandardeina, sopivina keinoina irtotavaratoimitusten valmistamiseksi tai farmaseuttisina koostumuksina. Analysoitava määrä kaavan (A), (B), (C) tai (D) yhdistettä, on se määrä, joka on helposti mitattavissa standardikoemenetelmillä tai tekniikalla, kuten alan ammattimiehet ovat hyvin asiasta selvillä. Analysoitavat määrät kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä vaihtelevat yleensä välillä noin 0,001 paino-% - noin 75 paino-% koostumuksesta. Inertit kantaja-aineet voivat olla mitä tahansa ainetta, joka ei aiheuta degradoitumista tai muutoin kovalenttisesti reagoi kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaisen yhdisteen kanssa. Esimerkkejä sopivista inerteistä kantaja-aineista ovat vesi; puskuriaineiden vesiliuokset, kuten sellaiset, jotka ovat yleisesti käyttökelpoisia suuritehoisessa nestekromatografia (HPLC) -analyysissä; orgaaniset liuottimet, kuten asetonitriili, etyyliasetaatti, heksaani ja näiden kaltaiset; sekä farmaseuttisesti hyväksyttävät kantaja-aineet tai eksipientit.

Erityisiä farmaseuttisia koostumuksia ovat sellaiset koostumukset, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaista yhdistettä seoksena tai muutoin liitettynä yhden tai useamman, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai eksipientin kanssa.

Farmaseuttisia koostumuksia valmistetaan farmasian alalla hyvin tunnettuun tapaan. Kantaja-aine tai apuaine voi olla kiinteätä, puolikiinteätä tai nestemäistä ainetta, joka voi toimia kantaja-aineena tai väliaineena aktiiviselle aineosalle. Sopivat kantaja-aineet tai apuaineet ovat tällä alalla hyvin tunnettuja. Farmaseuttinen koostumus voidaan sovelluttaa oraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön ja voidaan antaa potilaalle tablettien, kap-

selien, paikallisesti käytettyjen kermojen tai geelien, suppositorioiden, liuoksen, suspensioiden tai näiden kaltaisten muodossa.

Keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi inertin laimennusaineen tai syötävän kantaja-aineen kanssa. Ne voidaan kapseloida gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Oraalista antamista varten voidaan yhdisteet sisällyttää apuaineisiin ja käyttää tablettien, lääkenappien, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, öylättien, purukumien ja näiden kaltaisten muodossa. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään noin 4 % keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä aktiivisena aineosana, mutta määrä voi vaihdella riippuen kyseisestä muodosta ja se voi sopivasti olla välillä 4 paino-% - 70 paino-% yksiköstä. Koostumuksissa olevan yhdisteen määrä on sellainen, että saadaan sopiva annostus. Edullisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan niin, että oraalinen annostusyksikkömuoto sisältää 0,1 - 300 mg keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja näiden kaltaiset voivat sisältää myös yhtä tai useampaa muuta apuainetta: sideaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; apuaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajottavia aineita, kuten algiinihappoa, Primogel'iä, maissitärkkelystä ja näiden kaltaisia; voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotex'iä; liukuaineita, kuten kolloidista piidioksidia; ja makeutusaineita, kuten sakkaroosia tai sakkariinia voidaan lisätä tai mausteita, kuten piparminttua, metyylisalisylaattia tai applesiinimaustetta. Jos annostusyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää edellä mainitun tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantaja-ainetta, kuten polyetyleeniglykolia tai rasvaöljyä. Muut annostusyksikkömuodot voivat sisältää muita erilaisia aineita, jotka muutta-

vat annostusyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteinä. Tällöin voidaan tabletit tai pillerit päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla enteerisillä päällystysaineilla. Siirappi saattaa sisältää kyseisten yhdisteiden lisäksi sakkaroosia makeutusaineena ja määrättyjä säilöntäaineita, väriaineita ja väriä antavia aineita ja mausteita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettyjen aineiden tulee olla farmaseuttisesti puhtaita ja ei-myrkyllisiä käytetyissä määrissä.

Lääkkeen parenteraalista antamista varten voidaan keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä sisällyttää liuokseen tai suspensioon. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään 0,1 paino-% keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella välillä 0,1 - noin 50 paino-%. Tällaisissa koostumuksissa olevan keksinnön mukaisesti saatavan yhdisteen määrä on sellainen, että saadaan sopiva annostus. Edullisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan niin, että parenteraalinen annostusyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä.

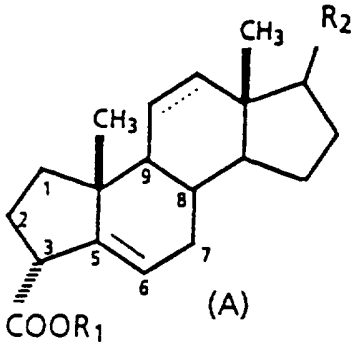
Liuokset tai suspensiot voivat sisältää myös yhtä tai useampaa seuraavista apuaineista: steriilejä laimennusaineita, kuten vettä injektiota varten, ruokasuolaliuosta, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyserolia, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; antibakteriaalisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeenia; hapetuksenestoaineita, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kelatoivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskuriaineita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja sekä aineita tonisiteetin säätämiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraaliset valmisteet voidaan sulkea ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai useita annoksia sisältäviin pulloihin, jotka on valmistettu lasista tai muovista.

Mitä tulee johonkin ryhmään rakenteellisesti näiden kaltaisia yhdisteitä, joilla on erityistä yleistä käyttöä, joitakin ryhmiä ja konfiguraatioita pidetään edullisina kaavan (A), (B), (C) tai (D) mukaisille yhdisteille niiden lopullisessa käyttösovellutuksessa.

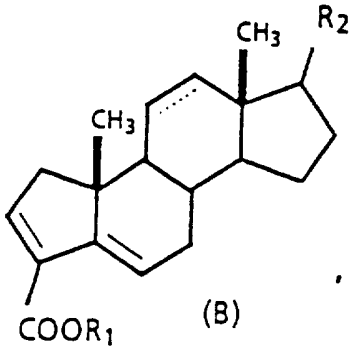
Edullisia keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on vety. Edullisia ovat myös ne keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet, joissa R_2 on 1-(hydroksimetyyli)etyyli, N,N-di-isopropyylikarboksiamidi, N-tert-butyylikarboksiamidi ja 1-oksoetyyli.

Patenttivaatimukset

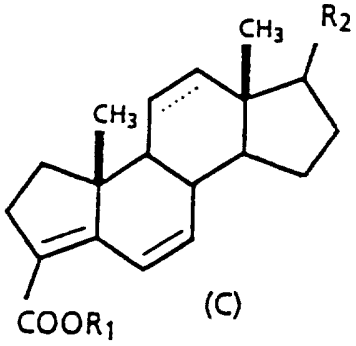
1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten A-nor-steroidi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (A), (B) (C) tai (D)



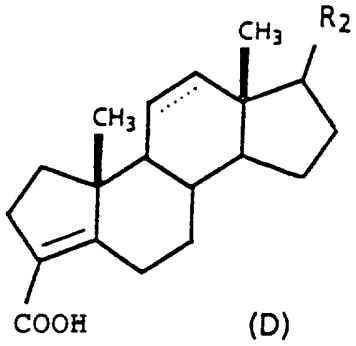
(A)



(B)



(C)



(D)

jolloin

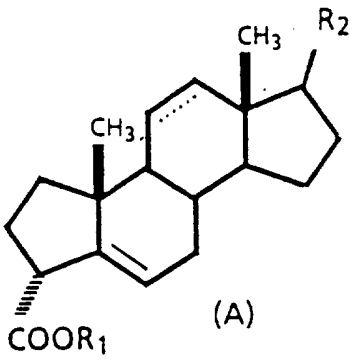
katkoviiva merkitsee valinnaista kaksoissidosta;

R_1 on vety tai C_1-C_6-alkyyli; ja

R_2 on C_1-C_6-alkanoli; C_1-C_6-alkanoni; $CON(R_3)(R_4)$, jossa R_3 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vety, C_1-C_6-alkyyli tai $-(CH_2)_x$-Ar-$(M)_y$, jossa x on 0, 1 tai 2, Ar on fenyyli, y on 0, 1 tai 2 ja M on C_1-C_6-alkoksi, halogeeni, C_1-C_6-alkyyli tai $-S(O)_zR_5$, jossa R_5 on C_1-C_6-alkyyli ja z on 0, 1 tai 2;

t u n n e t t u siitä, että

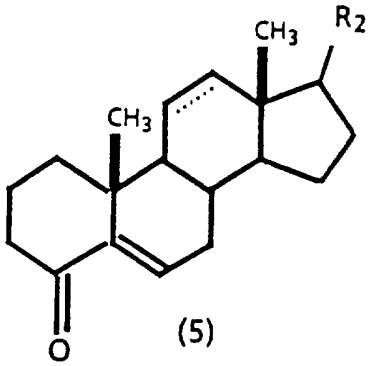
A) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (A)



(A)

jossa katkoviiva R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä,

(a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (5)

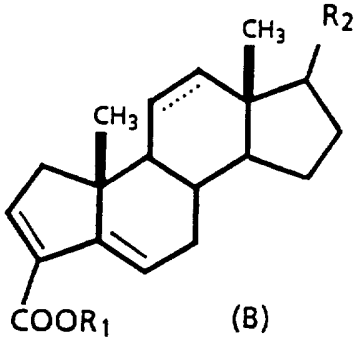


(5)

jossa katkoviiva ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan reagenssin kanssa, jossa on hypervalenttista jodia, kun läsnä on sopivaa kaavan R_1-OH mukaista alkoholia, jossa R_1 on C_1-C_6-alkyyli, ja

(b) saatetaan näin saatu tuote mahdollisesti reagoimaan trimetyylisilyylijodidin kanssa aproottisessa liuottimessa karboksyylihappojohdannaisen saamiseksi,

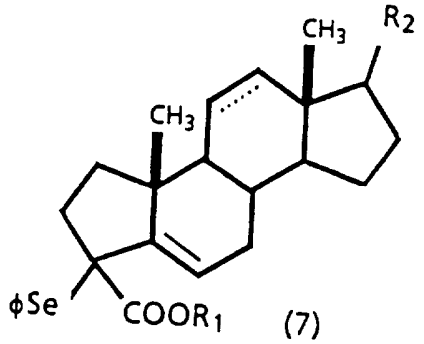
B) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (B)



(B)

jossa katkoviiva R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä,

(a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (7)

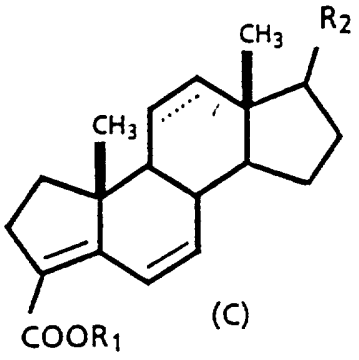


(7)

jossa katkoviiva, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan hapettavan aineen kanssa ja

(b) saatetaan näin saatu tuote mahdollisesti reagoimaan trimetyylisilyylijodidin kanssa aproottisessa liuottimessa karboksyylihappojohdannaisen saamiseksi,

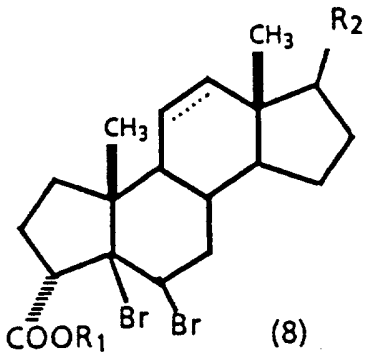
C) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (C)



(C)

jossa katkoviiva, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja

(a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (8)

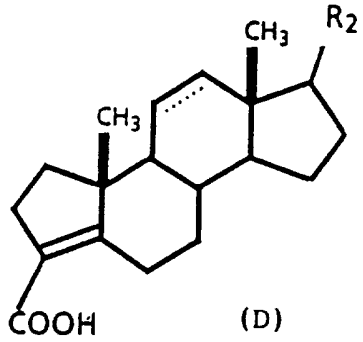


(8)

jossa katkoviiva, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan ei-nukleofiilisen emäksen kanssa, ja

(b) saatetaan näin saatu tuote mahdollisesti reagoimaan trimetyylisilyylijodidin kanssa aproottisessa liuottimessa karboksyylihappojohdannaisen saamiseksi tai

D) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (D)

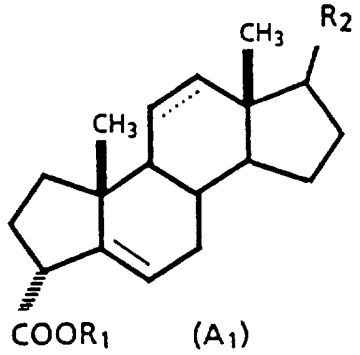


(D)

jossa

katkoviiva ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä,

(a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (A_1)



(A_1)

jossa katkoviiva, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan litiumhydroksidin kanssa ja

(b) erotetaan toivottu tuote.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo,

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihappo,

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihappo,

17β-(N,N-di-isopropyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3-eeni-3-karboksyylihappo,

17β-(N-tert-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-5-eeni-3α-karboksyylihappo,

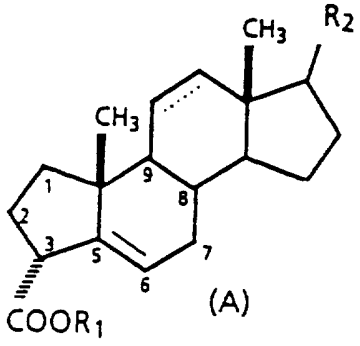
17β-(N-tert-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3,6-dieeni-3-karboksyylihappo,

17β-(N-tert-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-2,5-dieeni-3-karboksyylihappo tai

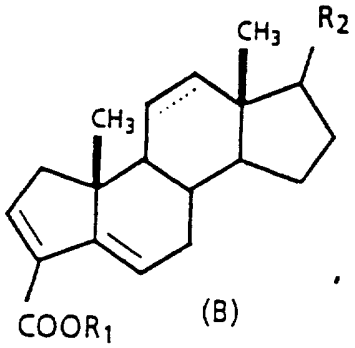
17β-(N-tert-butyylikarboksiamidi)-A-nor-androst-3-eeni-3-karboksyylihappo.

Patentkrav

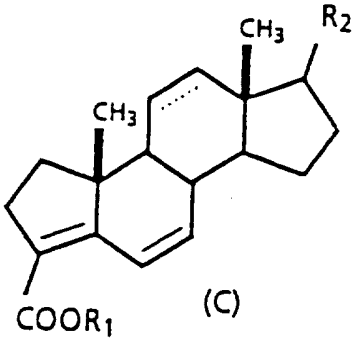
1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara A-nor-steroid-3-karboxylsyraderivat med formeln (A), (B), (C) eller (D)



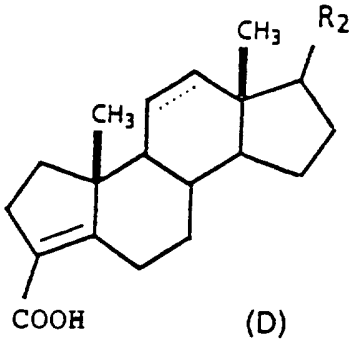
(A)



(B)



(C)



(D)

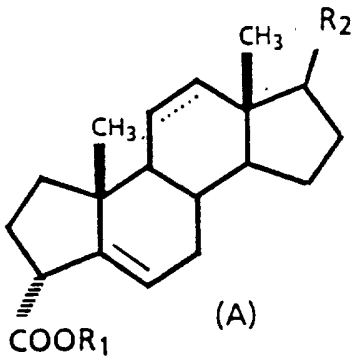
varvid

den streckade linjen betecknar en eventuellt dubbelbindning;

R_1 är väte eller C_1-C_6-alkyl; och

R_2 är C_1-C_6-alkanol; C_1-C_6-alkanon; $CON(R_3)(R_4)$, vari R_3 och R_4 är oberående av varandra väte, C_1-C_6-alkyl eller $-(CH_2)_x$-Ar-$(M)_y$, vari x är 0, 1 eller 2, Ar är fenyl, y är 0, 1 eller 2 och M är C_1-C_6-alkoxi, halogen, C_1-C_6-alkyl eller $-S(O)_2R_5$, vari R_5 är C_1-C_6-alkyl och z är 0, 1 eller 2; k ä n n e t e c k n a t därav, att

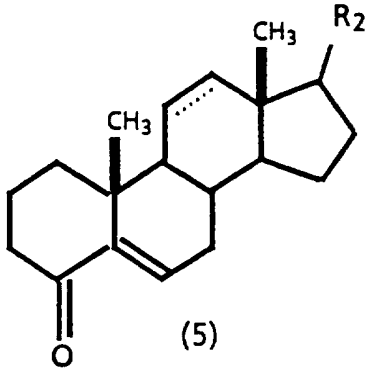
A) för framställning av en förening med formeln (A)



(A)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan,

(a) en förening med formeln (5)

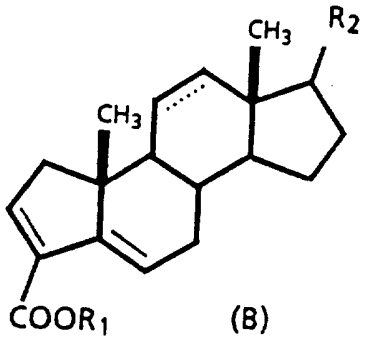


(5)

vari den streckade linjen och R_2 betecknar samma som ovan, omsätts med ett reagens, som innehåller hypervalent jod, i närvaro av en lämplig alkohol med formeln R_1-OH, vari R_1 är C_1-C_6-alkyl, och

(b) den så erhållna produkten eventuellt omsätts med trimetylsilyljodid i ett aprotiskt lösningsmedel för att erhålla karboxylsyraderivatet,

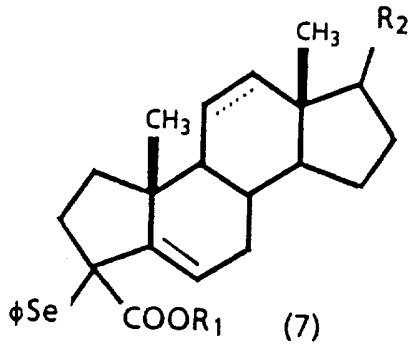
B) för framställning av en förening med formeln (B)



(B)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan,

(a) en förening med formeln (7)

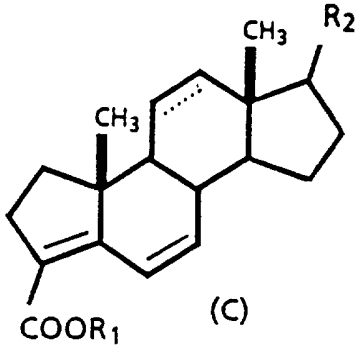


(7)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan, omsätts med ett oxiderande medel och

(b) den så erhållna produkten eventuellt omsätts med trimetylsilyljodid i ett aprotiskt lösningsmedel för att erhålla karboxylsyraderivatet,

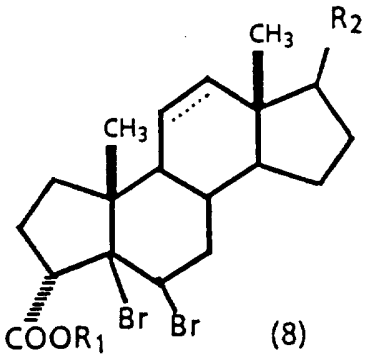
C) för framställning av en förening med formeln (C)



(C)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan,

(a) en förening med formeln (8)

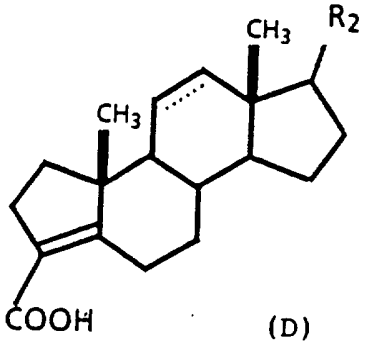


(8)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan, omsätts med en icke-nukleofilisk bas och

(b) den så erhållna produkten eventuellt omsätts med trimetylsilyljodid i ett aprotiskt lösningsmedel för att erhålla karboxylsyraderivatet eller

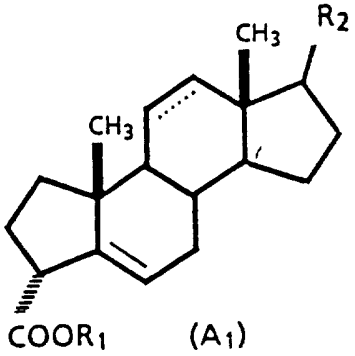
D) för framställning av en förening med formeln (D)



(D)

vari den streckade linjen och R_2 betecknar samma som ovan,

(a) en förening med formeln (A_1)



(A_1)

vari den streckade linjen, R_1 och R_2 betecknar samma som ovan, omsätts med litiumhydroxid och

(b) den önskade produkten separeras.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer

17β-(N,N-diisopropylkarboxiamid)-A-nor-androst-5-en-3α-karboxylsyra,

17β-(N,N-diisopropylkarboxiamid)-A-nor-androst-3,6-dien-3-karboxylsyra,

17β-(N,N-diisopropylkarboxiamid)-A-nor-androst-2,5-dien-3-karboxylsyra,

17β-(N,N-diisopropylkarboxiamid)-A-nor-androst-3-en-3-karboxylsyra,

17β-(N-tert-butylkarboxiamid)-A-nor-androst-5-en-3α-karboxylsyra,

17β-(N-tert-butylkarboxiamid)-A-nor-androst-3,6-dien-3-karboxylsyra,

17β-(N-tert-butylkarboxiamid)-A-nor-androst-2,5-dien-3-karboxylsyra eller

17β-(N-tert-butylkarboxiamid)-A-nor-androst-3-en-3-karboxylsyra.