



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

80710

C (41) Patentti hakettu
Patent tilldelat 10 07 1990

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07J 1/00, 5/00, 7/00, 9/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	842164
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.05.84
(24) Alkupaivä - Löpdag	30.05.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.12.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.03.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
30.05.83 SE 8303031	

(71) Hakija - Sökande

1. Aktiebolaget Leo, Box 941, Helsingborg, Sverige, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Stamvik, Anders Robert, Allmogegatan 7 B, Helsingborg, Sverige, (SE)
2. Kristensson, Sten Krister, Nejlkegatan 3, Helsingborg, Sverige, (SE)
3. Lundvall, Karl-Erik, Espehögsgatan 69, Ängeholm, Sverige, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Parannettu menetelmä steroidiestereiden valmistamiseksi
Förbättrat förfarande för framställning av steroidestrar**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP C 127829 (C 07 J 1/00), US A 4181609 (C 07 J 71/00), US A 4180504 (C 07 J 17/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

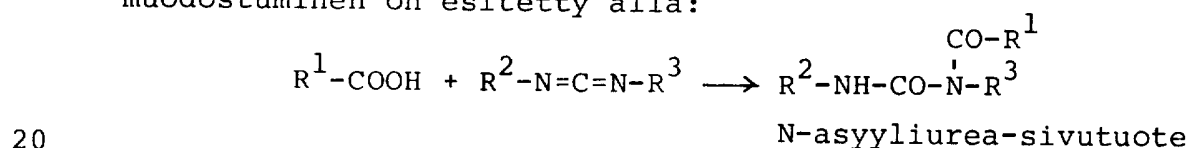
Tämä keksintö liittyy parannettuun steroidiesteri synteesiin, jossa karbodiimidejä ja katalyyttisiä määriä 4-(tertiäärinen amino)-pyridiinejä yhdessä happokatalyyttien kanssa käytetään kondensatioaineina, ja tulokseksi saadaan korkeilla saannoilla puhtaita yhdisteitä, ilman haitallisia väriominaisuuksia.

Denna uppfinning hänför sig till en förbättrad steroidestersyntes, vari karbodiimider och katalytiska mängder av 4-(teriär amin)- pyridiner i kombinations med syrakatalysatorer används som kondenseringsmedel, vilket resultatet i rena, icke missfärgade föreningar i hög avkastning.

Parannettu menetelmä steroidiestereiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee parannettua steroidiesteri-
synteesiä, jossa karbodi-imidejä ja katalyyttisiä määriä
5 4-(tertiäärinen amino)-pyridiinejä yhdessä happokatalyyt-
tien kanssa käytetään kondensatioaineina, ja tulokseksi
saadaan korkeilla saannoilla puhtaita yhdisteitä, ilman
haitallisia väriominaisuuksia.

US-patenttijulkaisussa 4 180 504 esitetään menetel-
10 mä karboksyylihapoestereiden valmistamiseksi, jossa kar-
boksyylihapo ja hydroksyyliyhdiste reagoivat karbodi-
imidin, pyridiinin tai 3- tai 4-alemmen alkyylipyridiinin
ja vahvan hapon läsnäollessa. Tämän menetelmän parannus on
vahvan hapon käyttö, joka kohottaa saantoa, vähentämällä
15 samanaikaisesti karbodi-imidistä ja karboksyylihaposta muo-
dostuvaa N-asyyliurea-sivutuotetta. Kyseisen sivutuotteen
muodostuminen on esitetty alla:



Yllättäen on huomattu, että US-patenttijulkaisun
mukaisella menetelmällä, joka säännönmukaisesti toimii tyy-
dyttävästi, ja jolla saadaan korkeita saantoja, saadaan
värjäytyneitä ja kontaminoituja tuotteita (estereitä), kun
25 hydroksyyliyhdiste on steroidiyhdiste, jossa on syklopenta-
nofenantreeni hiili-hiili runko. Näitten steroidiestereiden
(=karboksyylihapon ja steroidihydroksyyliyhdisteen, jossa
on syklopentanofenantreeni hiili-hiili runko, tuote) väri-
virheitä on erittäin vaikea poistaa. On käytännöllisesti
30 mahdotonta valmistaa puhtaita tuotteita, vaikka suoritetaan
peräkkäisiä uudelleenkiteytyksiä ja käytetään aktiivihiihtä
tai piihappogeeliä.

Syitä, miksi steroidiyhdisteiden yhteydessä esiin-
tyy värivirheitä, ei ymmärretä. Vaikka vahvan hapon kata-
lyyttistä määrää vähennetäänkin noin 0,005:n mooliin este-
35 rin muodostusta rajoittavaa komponenttia kohti, niin saatu

esteri on yhä värivirheellistä. Värivirheongelmat ovat erityisen vakavia, kun steroidiestereitä käytetään lääkeaineiksi, joille viranomaisten vaatimukset mm. puhtauden suhteen ovat erittäin ankarat.

5 Lisäksi, B. Neises et al Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 17 (1978) 522 ilmestyneen julkaisun mukaan, hapon esteröinti alkoholilla käyttäen disykloheksyylikarbodiimidiä (seuraavassa käytetään lyhennettä DCC) kondensatioaineena, on aktivoitu lisäämällä katalyyttinen määrä
10 4-dimetyyliaminopyridiiniä (seuraavassa käytetään lyhennettä DMAP). Julkaisun mukaan sivutuotteiden muodostuminen vähenee. Julkaisu käsittelee vain alempien alkanolien tutkimista. Kiteisiä tuotteita saatiin vasta puhdistamalla tuote piihappogeelikolonissa.

15 Kun B. Neises'in julkaisun mukaista menetelmää käytettiin steroidiestereiden valmistukseen tämän keksinnön mukaisesti, huomattiin kuitenkin, että N-asyyliurea-sivutuotteita muodostui. Näitä sivutuotteita oli hyvin vaikea poistaa ja huomattiin, että mitä korkeampi oli hapon mole-
20 kyyllipaino, sitä vaikeampi oli poistaa sivutuote. Käytet- täessä samaa moolisuhdetta stereoidin ja hapon suhteen, reagoimatonta steroidia oli jäljellä, kun reaktio oli loppunut, mikä osoitti, että osa karboksyylihaposta oli reagoinut N-asyyliureoiksi. Kun käytetään kalliita, korke-
25 ampi-molekyyllipainoisia karboksyylihappoja, on erittäin haitallista että näistä hapoista osittain muodostuu N-asyyliureaa.

 Täten ylempänä mainittuja steroidiestereitä ei voida tuottaa ongelmitta, jos käytetään tunnettuja mene-
30 telmiä. Lisää ongelmia ilmenee, kun estereitä pitäisi käyttää lääketieteessä ja niitä pitäisi välttämättä valmistaa teollisessa mittakaavassa puhtaina ja ilman väri-
virheitä.

 Tämän keksinnön mukaan on yllättäen huomattu,
35 että edellä mainitut ongelmat, voidaan välttää käyttämällä yhdessä vahvaa happoa ja pyridiiniä, jolla on tertiäärinen

aminoryhmä 4-asemassa. Käytettäessä kyseistä yhdistelmää N-asyyliurean muodostuminen vähenee mitättömiin määriin, ja stereoidiestereitä voidaan valmistaa korkeilla saannoilla puhtaina yhdisteinä, ilman haitallisia värivirheitä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä (vrt. esimerkit 5 - 8) steroidihydroksyyliyhdisteet, joissa on syklopentanofenantreeni hiili-hiili runko, jossa on enintään 40 hiiliatomia, ja joissa on primäärinen-, sekundäärinen- tai fenolihydroksyyli-ryhmä, voidaan esteröidä karboksyylihapoilla, erittäin puhtaiksi estereiksi korkealla saannolla ilman haitallisia väriominaisuuksia, kun käytetään noin ekvimoolliset määrät reagoivaa karboksyylihappoa ja steroidihydroksyyliyhdistettä. Esteröinti pitää suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, käyttäen karbodi-imidiä kondensointiaineena ja 4-asemassa aminosubstituoidun pyridiinin läsnäollessa, kuten di(alempi-alkyyli)-amino-, pyrrolidina-, piperidino-, morfolino- tai (4-metyyli-1-piperidinyyli)pyridiinin ja vahvan hapon läsnäollessa. Vaikka sekä 4-(tertiäärinen-amino)pyridiiniä että vahvaa happoa mieluummin käytetään katalyyttisiä määriä, on huomattu, että on edullista käyttää moolimääräisesti vähemmän vahvaa happoa kuin 4-(tertiäärinen-amino)pyridiiniä.

Arvokkailla karboksyylihapoilla esteröidyt steroidialkoholit ovat estereitä, joita mieluummin syntetisoidaan tämän keksinnön menetelmällä. Tämän tyyppisistä estereistä on suurta farmaseuttista mielenkiintoa, esim. koska niihin kuuluu useita kasvaimia vastustavia aineita ja pitkävaikutteisia hormonaalisia aineita.

Keksinnön kohteena on menetelmä korkeammalla saannolla ja paremmilla väriominaisuuksilla saatavan erittäin puhtaan karboksyylihapon steroidiesterin valmistamiseksi.

Menetelmässä saatetaan 4-(tertiäärinen amino)-pyridiinin ja vahvan hapon yhdistelmän läsnäollessa reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka ei reagoi

lähtöaineiden eikä reaktiotuotteiden kanssa reaktio-
olosuhteissa, karboksyylihappo ja steroidihydroksyyli-
yhdiste, jossa on syklopentanofenantreeni hiili-hiili
runko, jossa on enintään 40 hiiliatomia, ja joka on vali-
koitu ryhmästä, joka koostuu steroidiprimäärisistä- ja
5 sekundäärisistä alkoholeista, fenoleista ja karbodi-imidi-
distä.

Steroidit, joissa on primäärinen, sekundäärinen
ja fenolihydroksyyli-ryhmä, ja jotka ovat sopivia esteröi-
10 täviksi karboksyylihapoilla, käyttäen keksinnön menetelmää,
ovat steroideja, joissa on hiili-hiili runko ja jotka on
valikoitu seuraavasta ryhmästä: estra-1,3,5(10)-trieeni,
androstaani, androst-4-eeni, androst-5-eeni, estra-4-eeni,
estra-5(10)-eeni, pregna-4-eeni, pregna-4,6-dieeni, pregna-
15 5-eeni, pregna-1,4-dieeni, kolestaani ja kolest-5-eeni. On
edullista, että esteröityväksi tarkoitettu hydroksyyli-ryhmä
tai esteröityviksi tarkoitettut hydroksyyli-ryhmät ovat ky-
seisten hiili-hiili runkojen 3-, 16-, 17- tai 21 asemassa.

Ne steroidien hydroksyyli-ryhmät, joita ei esteröi-
20 dä kyseisellä menetelmällä, voidaan esteröidä monokarbok-
syylihapolla, joka on valikoitu ryhmästä, joka koostuu alem-
mista alkaanihapoista ja bentsoehaposta, tai eetteröidä
alkoholilla, joka on valikoitu alifaattisista- tai alisyk-
lisistä alkoholeista, joissa on enintään kuusi hiiliatomia,
25 tai muuttaa asetoniidiksi.

Esimerkkeinä steroideista ja niitten johdannai-
sista, joita voidaan käyttää hydroksyyliyhdisteinä tässä
menetelmässä, voidaan seuraavat mainita käyttäen steroidien
kirjallisuudessa esiintyviä triviaalinimiä (esimerkiksi
30 Merck Index'in yhdeksännessä painoksessa):
Estroni; estradioli; estradioli 3-asetaatti; estradioli
17 β -asetaatti; estrioli; estrioli 3-asetaatti; estrioli
3,16 α -diasetaatti; estrioli 16 α , 17 β -diasetaatti; estra-
dioli 3-metyylietteri; estradioli 3-syklopentenyyliet-
35 teri; 17 α -etenyyliestradioli; androsteroni; epiandroste-
roni; dihydrotestosteroni; androstaani-
dioli; androstaani-

dioli 3 α -asetaatti; testosteroni; androsteenidioli;
androsteenidioli 3 β -asetaatti; dehydroepiandrosteroni;
19-nortestosteroni; etenodioli; pregnenoloni; deoksikortikosteroni; kortisoni; steroni; hydrokortisoni; prednisoni;
5 prednisoloni 17-bentsoaatti; 9 α -fluori-16 α -metyylliprednisoloni;
9 α -fluori-16 β -metyylliprednisoloni; 9 α -fluori-16 α -hydroksiprednisoloni, 16, 17-asetoniidi; jakolestroli.

10 Erittäin suositeltuja steroideja ovat estradioli, estrioli, testosteroni, dihydrotestosteroni, 19-nortestosteroni, deoksikortikosteroni, kortisoni, hydrokortisoni, prednisoni ja prednisoloni.

Kaikkein suositelluimpia ovat 19-nortestosteroni ja prednisoloni.

15 Niillä karboksyylihapoilla, jotka ovat sopivia muutettaviksi keksinnön menetelmällä karboksyylihapon steroidiesterikseen, voi olla hyvin erilaiset rakenteet, mutta ovat yleensä kalliita ostaa tai valmistaa. Jos sellaisilla hapoilla on substituentteja, jotka voivat reagoida mole-
20 kyylin karboksyylihappo osan kanssa käytettyjen reaktioolosuhteiden aikana, esim. reaktiivisia hydroksi-, amino- tai tioryhmiä, niin sellaiset ryhmät voidaan suojata sinänsä tunnetuilla menetelmillä reaktion aikana (katso esimerkit (1) ja (2); sulkeitten sisällä olevat numerot viittaavat
25 jokaisen esimerkin jäljessä luetteloituihin kirjallisuuslähteisiin).

Suositteluja karboksyylihappoja ovat ne, joilla on molekyylipaino suurempi kuin 100.

30 Suositeltuja karboksyylihappoja ovat alkaani- ja alkeenihapot, joissa on 6 - 12 hiiliatomia ja substituoidut tai substituomattomat fenyylialkaanihapot, joissa on enintään 22 hiiliatomia ja mieluummin sellaiset fenyylialkaanihapot, joissa on yksi substituentti bentseenirenkaassa, joko bis β - tai γ -haloalkyyli-substituoitu aminoryhmä tai
35 alkoksiryhmä, jossa on mieluummin kolmesta kahteentoista hiiliatomia. Erityisen suositeltavia tämän tyyppisiä happo-

ja ovat: Heptaani-, dekaani-, undekaani-, undekeeni- ja dodekaanihapot, 4-(bis-(2-kloorietyyli)-aminofenyyli)-2-aminopropionihappo, 3-(4-bis-(2-kloorietyyli)-aminofenyyli)-2-asetamidipropionihappo, 4-(4-bis-(2-kloorietyyli)-aminofenyyli)-vaihappo ja 3-(4-alkoksifenyyli)-propionihapot
5 kuten 3-(4-propyylioksifenyyli)-propionihappoja 3-(4-heksyylioksifenyyli)-propionihappo.

Erityyppisiä karbodi-imidejä voidaan käyttää, kuten N,N^1 -disyklo-alifaattisia, esim. N,N^1 -disykloheksyyli-
10 karbadiimidejä ja N,N^1 -di-alifaattisia, esim. N,N^1 -di-isopropyylikarbaimidiä.

Suositteltu karbodi-imidi on N,N^1 -disykloheksyyli-karbadi-imidi.

Käytetty pyridiinijohdannainen on pyridiini, jossa
15 on tertiäärinen amiiniryhmä, esim. valikoitu ryhmästä, joka koostuu di-alempi-alkyyliaminosta, pyrrolidiinistä, piperidiinistä, morfoliinistä ja 4-metyylipiperidiinistä 4-asetassa. Muita sopivia tertiäärisiä aminoryhmiä löytyy kirjallisuudesta, esim. viitteet (3) ja (4).

20 Sitä käytetään mieluummin katalyyttinen määrä 0,02:n ja 0,2:n moolin välillä, jokaista esterin muodostusta rajoittavan komponentin moolia kohti.

Vahva happo voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen happo, kuten tri-halogeenisubstituoitu etikkahappo, esim.
25 trifluorietikkahappo tai trikloorietikkahappo, sulfonihappo, esim. p-tolueenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo, rikkihappo, typpihappo, perkloorihappo tai vetyhaliidi, esim. vetykloridi, vetybromidi tai vetyjodidi. On suositeltavaa, että sellaisilla vahvoilla hapoilla on termodynaaminen dissosioitumisvakio, ilmaistu pK-arvona vedessä
30 25 C:ssa pienempi kuin 1. Joitakin kyseisten orgaanisten happojen pK-arvoja on lueteltu seuraavassa: trifluorietikkahapolla ja trikloorietikkahapolla on kummallakin noin 0,5 suuruinen pK-arvo, ja p-tolueenisulfonihapolla ja metaanisulfonihapolla ovat pK-arvot vastaavasti noin -1,3 ja
35 -1,5 (5).

Sulfonihapot ovat suositeltavia.

Vahvaa happoa käytetään katalyyttinen määrä, mieu-
luummin 0,01:n ja 0,15:n välillä jokaista esterin muodos-
tusta rajoittavan komponentin moolia kohti. Sitä käytetään
5 moolimäärältään vähemmän kuin 4-(tertiäärinen amino)-pyri-
diiniä on käytetty moolimääräisesti. Suositeltava määrä
on 0,2:n ja 0,8:n moolin välillä jokaista kyseisen 4-(terti-
äärinen amino)-pyridiinin moolia kohti.

Käytetty liuotin voi olla mikä tahansa tavanomai-
10 nen liuotin, joka on tunnettu esteröintireaktioiden suorit-
tamisen taidossa. Kyseiset liuottimet voivat olla hiilivety-
jä, halogenoituja hiilivetyjä, eettereitä, estereitä, keto-
neja tai amideja.

Halogenoitujen tai halogenoimattomien hiilivetyjen
15 joukosta voidaan tyypillisinä liuottimina mainita: kloro-
formi, metyleenikloridi, bentseeni, klorobentseeni ja tolu-
eeni.

On suositeltavaa, että eetterit, esterit, ketonit
ja amidit ovat alifaattisia. Tyypillisiä esimerkkejä kysei-
20 sistä liuottimista ovat dioksaani, tetrahydrofuraani, die-
tyylieetteri, etyyliasetaatti, asetonit, butanoni ja dime-
tyyliformamidi.

Metyleenikloridi ja etyyliasetaatti ovat erityisen
suositeltavia liuottimia.

25 Niiden steroidiesterien joukosta, joita valmis-
tetaan tämän menetelmän mukaan, voidaan erityisesti maini-
ta: 21-(4-(4-N,N-bis-(2-kloorietyyli)-amino)-fenyyli)-buta-
noyylioksi)-11 β , 17-dihydroksi-pregna-1,4-dieeni-3,20-
dioni (=prednimustiini); 17 β -(3-(4-heksyylioksifenyyli)-
30 propanoyylioksi)-estr-4-eeni-3-oni (=Anadur) ja 17 β -
(dekaanoyylioksi)-estr-4-eeni-3-oni (=19-nortestosteroni).

Reaktiolämpötila

Reaktio voidaan suorittaa helposti huoneen lämpö-
tilassa. Reaktio on usein eksoterminen ja sitä voidaan ha-
35 luttaessa valvoa jäähdyttämällä.

Lämpötila ei ole kriittinen, mutta se ei saisi olla niin korkea, että muodostuisi haitallisia sivuvaikutuksia, tai niin alhainen, että reaktio etenisi tehottoman hitaasti. Suositeltu väli on 0 - 30 C.

5 Reaktiopaine

Reaktioseoksen yläpuolella oleva paine reaktion aikana ei ole erityisen kriittinen. Useimpiin tarkoituksiin atmosfäärinen paine on riittävä. Joissakin tapauksissa kuitenkin ylipainetta voidaan tarvita ja on tarkoituksenmu-
10 kaista. Paine voi olla myös alle ilmakehänkin, jos näin halutaan.

Reaktioaika

Reaktioaika voi vaihdella paljon, mutta parhaan saannon ja tehokkuuden saavuttamiseksi, reaktion täytyy
15 saada riittävästi aikaa reagoidakseen loppuun asti. Yleensä huoneen lämpötilassa kymmentä tuntia lyhyempi reaktioaika on riittävä.

Moolisuhteet

Esteriä muodostavia komponentteja, nimittäin alko-
20 holia ja esterikarboksyylihappoa, käytetään noin yhtä paljon. Kuitenkin, yhden lähtöaineen ylimäärä ei vaikuta haitallisesti reaktioon, paitsi tehokkuuden vähenemisenä ja tavallisesti tähän liittyen, lähtöaineiden epätäydellisenä reagoimisena.

25 Yleensä käytetään vähäistä moolista karbodi-imidin ylimäärää suhteessa käytettäviin karboksyyliiryhmiin. Tarvittaessa reagoimaton karbodi-imidi voidaan jäljestäpäin hävittää, lisäämällä alempaa alkeenihappoa, esim. etikka-
happoa.

30 Koemenetelmät

Reaktioseos, jossa on haluttu tuote, saadaan tavallisesti menetelmien mukaisesti, kuten on ilmeistä alaa hyvin tunteville.

Tässä julkaisussa ilmaisu "alempi" tarkoittaa,
35 että viitatussa ryhmässä on yhdestä neljään hiiliatomia.

Täten alemmat alkyylit ja alkaanit sisältävät: metyylin, etyylin, propyyli, isopropyylin, butyylin, sekundäärisen butyylin, tertiäärisen butyylin, metaanin, etaanin, propanin, butaanin ja isobutaanin.

5 Julkaisussa käytetty nomenclatuuri, on yhtäpitävä, IUPAC`in Komissio Orgaanisen Kemian Nomenclatuuri vuosilta 1957, 1965 ja 1971 sääntöjen kanssa.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista, ei rajoittaa keksintöä, vaikkakin saadut esterit ja nimetyt
10 lähtöaineet ovat erityisen mielenkiintoisia tarkoituksena silmälläpitäen.

Esimerkki I

US-patentin 4 180 504 mukaiset esimerkit 3 ja 5 toistettiin käyttäen samoja aineitä niin kuin kyseisissä
15 esimerkeissä oli selostettu. DDC:n lisäyksen jälkeen molemmat reaktioseokset alkavat tulla keltaisiksi, ja muutaman tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa ne ovat voimakkaan punaruskeita väreiltään. Isopropanolista tapahtuneen uudelleen kiteytyksen jälkeen, saadaan kermanvärisiä kiteitä
20 80 %:n saannolla, ja kiteiden sp. on 164 - 165 °C. Toisen uudelleen kiteytyksen jälkeen isopropanolista, käyttäen joko aktiivihiihtä tai piihappogeeliä värinpoistajana, saadaan molemmista kokeista prednimustiinia melkein muuttumattoman värisenä 85 %:n saannolla.

25 Kun prednimustiinia valmistetaan esimerkin 3 mukaan, mutta suurentaen panoskokoa noin satakertaiseksi, lopputuotteen värivirhe lisääntyy voimakkaasti, ja sp. on 162 - 164 °C. Useiden uudelleenkiteytysten jälkeen käyttäen silikageeliä väriä poistavana aineena saatiin kerman värisiä kiteitä, sp. 164 - 165 °C.
30

Yhdiste, 17~~β~~ - (3-(4-heksyylioksifenyyli)-propa-
noyylioksi)-estra-4-eeni-3-oni (Anadur), saadaan keltaisen
värisenä tuotteena 85 %:n saannolla uudelleen kiteytyksen
jälkeen metanoli/vedestä. Sp. on 50 - 52 °C. Myös tässä tapauksessa, enemmän uudelleen kiteytykset aktiivihiihtä ja
35 piihappogeelin kera, eivät poista keltaista väriä.

Kun CH_2Cl_2 :ta tai etyyliasettaattia käytetään kassaliuottimena ja vähennetään pyridiinin määrä mooli-suhteessa 0,3:een, laskettuna 4-nortesteronin määrästä, niin vähemmän kuin 50 % steroidusta esteröityy (TLC:n mu-
5 kaan), jopa 8 päivän reaktioajan jälkeenkin.

Kun käytetään samoja reaktio-olosuhteita kuin esimerkeissä 3 ja 5, mutta korvataan pyridiini samalla määrällä 3- tai 4 metyyliipyridiiniä, saadaan myös punarus-
10 keita reaktioseoksia ja saman värisiä lopputuotteita, kun saatiin käytettäessä pyridiiniä liuottimena. Kun käytetään pyridiiniä liuottimena, mutta korvataan p-tolueenisulfo-nihappo (jäljessä lyhennetty pTSA) vastaavalla moolimääräl-lä perkloorihappoa, rikkihappoa ja vetykloridia, niin tuot-teen värivirheet eivät muutu.

15 Kun esimerkeissä 3 ja 5 pTSA:n määriä vähennetään 10 kertaisesti, reaktioseosten ja lopputuotteiden värit ovat yhä samat.

Lopulta, toistetaan molemmat esimerkit lisäämättä ollenkaan pTSA:ta. Nyt ei reaktioseoksissa eikä lopputuot-
20 teissa ole värivirheitä. Toisaalta, molemmissa estereissä on suuria määriä epäpuhtauksia N-asyyliurean ja käytetyn karboksyylihapon muodossa, joista on seurauksena alentuneet sulamispisteet ja saannot. Kyseiset epäpuhtaudet eivät pois-tu edes useitten uudelleenkitäytämisen jälkeen.

25 Esimerkki 2

US-patentissa olevat esimerkit 1 ja 2 toistettiin käyttämällä heksanolia ja fenolia hydroksyyli ryhmän sisäl-
tävänä reaktioparina, ja tulokseksi saatiin värittömiä reak-
tio-seoksia ja lopputuotteita. Samat tulokset saatiin, kun
30 pTSA:n määriä lisättiin K. Holmberg et al Acta Chem. Scand. B. 33 (1979) 410 julkaisun mukaan.

Esimerkki 3

US-patentin esimerkin 8 mukaan saadut yhdisteet valmistetaan, kuten on selostettu (esimerkki 3:n menetelmä).
35 Kaikkien, paitsi yhden reaktioseoksen väri on punaruskea muutaman tunnin kuluttua. Siinä reaktioseoksessa, jossa ei

ole värivirheitä, on dietyyli-*stilbestrolia* ja *propionihappoa*. Kaikista muista reaktioseoksista saadaan voimakkaasti värivirheellisiä lopputuotteita, joilla on odotetut sulamispisteet.

5

Esimerkki 4

Anaduria^R (katso esim. 1) valmistetaan B. Neises'in et al *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 522 julkaisussa selostetun yleisohjeen mukaan.

10 Sekoitettuun liuokseen, jossa on 5,48 g 17~~β~~-
hydroksiestr-4-eeni-3-onia (19-nortestosteroni, 20 millimoolia), 6 g 3-(4-heksyylioksifenyyli-propionihappoa (24 millimoolia) ja 0,24 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP, 2 millimoolia) 50 ml:ssa CH₂Cl₂:ta, lisätään 0° C:ssa 6,2 g disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC, 30 millimoolia).
15 Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Saostunut urea suodatetaan ja suodosta käsitellään, kuten on selostettu julkaisussa. Vakuumissa tapahtuvan viimeisen kuiviin haihdutuksen jälkeen, jäännös kiteytetään metanoli/vedestä. Yhdistettä saadaan noin 10,9 g
20 (noin 108 % saanto, jos laskuperusteena on *Anadur*), ilman määriteltä sulamispistettä. TLC:n perustuen yhdiste sisältää suuria määriä N-asyyliureaa, joka on muodostunut hapon kanssa ja useiden uudelleen kiteyttämisien jälkeenkin, sitä on jäljellä 0,53 % N, vastaten 8,6 % kyseistä
25 N-asyyliureaa.

 Käytettäessä samaa moolisuhdetta ja samoja reaktio-olosuhteita, mutta aloitettaessa prednisolonilla ja kloroambusiinilla saadaan samanlaisia tuloksia, eikä puhdaita yhdisteitä saadaan uudelleen kiteyttämisien jälkeen.

30

 19-nortestosteronin ja dekaanihapon 17-esteriä saadaan myös raakatuotteena, jossa on käytetystä haposta johtuvaa N-asyyliureaa, ja tätä epäpuhtautta ei voida poistaa uudelleen kiteyttämisillä.

Esimerkki 5

35

 Sekoitettuun liuokseen, jossa 5,48 g 19-nortestosteronia (20 millimoolia), 5,5 g 3-(4-heksyylioksifenyyli)-

propionihappoa (22 millimoolia), 0,24 g 4-dimetyyliaminopyr-
ridiiniä (DMAP, 2 millimoolia) ja 0,19 g p-tolueeni sul-
foni-happoa (pTSA, 1 millimoolia) 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisä-
tään hitaasti noin 15°C :ssa liuos, jossa on 5,2 g N, N, N'-
5 disykloheksyyli karbodi-imidiä 30 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. 4 tun-
nin kuluttua huoneen lämpötilassa (reaktioseoksen haital-
lisia värimuutoksia ei ole nähtävissä), lisätään 1 ml etik-
kahappoa, jotta ylimääräinen DCC häviäisi. Saostunut urea
suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan vakuumissa. Jään-
10 nökseen lisätään 50 ml etyyliasetaattia ja 1 tunnin sekoit-
tamisen jälkeen liukenematon urea suodatetaan ja suodos
haihdutetaan vakuumissa. Jäännös kiteytetään metanoli/ve-
destä. Anaduria saadaan 9,4 g (saanto 93 %) valkoisina
kiteinä, joilla so. on $53 - 55^\circ\text{C}$ ja jotka ovat puhtaita
15 TLC:n suhteen.

Samalla tavalla saadaan puhtaita ja valkoisia
Anadur^R kiteitä 19-nortestosteronista (NT) ja 3-(4-heksyy-
lioksifenyyli)-propionihaposta, käyttämällä alla olevan
taulukko 1:n koeolosuhteita "nro 1-27", joissa NT:PA mooli-
20 suhde on aina 1:1,1 ja muut annetut koeolosuhteet on las-
kettu NT=1,0. Reaktioseoksissa ei ole havaittavissa hai-
tallisia värimuutoksia reaktion kulun aikana.

Esimerkki 6

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 5,48 g 19-nortes-
25 tosteronia, 4 g dekaanihappoa, 0,24 g DMAP:ta ja 0,19 g
pTSA:ta 35 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisätään hitaasti 10°C :ssa
liuos, jossa on 5,6 g DCC:tä 30 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. 5 tunnin
kuluttua huoneen lämpötilassa, lisätään 2 ml etikkahappoa.
Samalla koe järjestetyllä kuin esimerkissä 6 saadaan 7,6 g
30 puhdasta 19-nortestosteronidekanaattia (saanto 88 %), val-
koisina kiteinä metanoli/vedestä. Sp. $35 - 36^\circ\text{C}$.

Suurimmaksi osaksi samalla tavalla valmistetaan
seuraavat 19-nortestosteronin 17-esterit käyttämällä samaa
moolisuhdetta kuin yllä steroidin, hapon, DMAP:n, pTSA:n ja
35 DCC:n välillä.

Heksanaatti, saanto 85 %, saadaan värittömänä öljynä. Puhdasta TLC:n ja NMR:n suhteen.

Kloroambusiiliesteri, saanto 91 %, saadaan käytännöllisesti katsoen värittömänä öljynä. Puhdasta TLC:n ja NMR:n suhteen.

Heksahydrobentsoaatti, saanto 80 %, sp. 89 - 90°C, puhdasta TLC:n suhteen.

Sinnamaatti, saanto 95 %, sp. 183 - 5°C, puhdasta TLC:n suhteen.

10

Esimerkki 7

250 ml:aan CH_2Cl_2 :ta, lisätään sekoittaen 36 g prednisolonia (0,10 moolia), 31,3 g kloroambusiilia (0,103 moolia), 1,2 g DMAP:ta (0,01 moolia) ja 1,1 g pTSA:ta (0,06 moolia). Reaktioseos jäähdytetään 0°C:een ja tässä lämpötilassa jatkuvasti sekoittaen, lisätään liuos, jossa on 22,7 g DCC:tä (0,11 moolia) 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Reaktioseosta pidetään 0°C:ssa sekoittaen 20 tunnin ajan. Etikahappoa lisätään 3 ml ja saostunut urea suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kiteytetään uudeleen etanolista, jolloin saadaan 58,9 g TLC:n suhteen puhdasta prednimustiinia (saanto 91 %), ilman haitallisia värimuutoksia. Sp. 165 - 6°C

15

20

25

Samat tulokset kuin edellä, saanto mukaan lukien, saadaan, jos CH_2Cl_2 korvataan etyyliasetaatilla tai DMAP korvataan samalla moolimäärällä 4-morfolinopyridiiniä.

30

Yllä olevassa kokeessa kloroambusiili korvataan 3-(fenyyli)-propionihapolla (0,11 moolia). 6 tunnin reaktioajan jälkeen 20°C:ssa prednisolonin 21-fenyylipropionaatia saadaan 90 % saannolla. Yhdiste on puhdasta TLC:n suhteen. Sp. 189 - 91°C.

Esimerkki 8

Samalla tavalla, kuten esimerkissä 5 on selostettu, ja samoissa reaktio-olosuhteissa, erilaisia steroideja on esteröity 3-(fenyyli)-propionihapolla ja tulokseksi on saatu seuraavat esterit (saanto % ja sp. annettu alla),

35

jotka kaikki ovat puhtaita TLC:n suhteen ja ilman mitään haitallisia värivirheitä.

Estroni-3-fenyylipropionaatti, 95 %, 146 - 7°C

Estradioli-3-asetatti-17-fenyylipropionaatti, 96%,

5 125 - 7°C

Testosteroni-17-fenyylipropionaatti, 97 %, 114 - 5°C

Dehydroepiandrosteroni-3-fenyylipropioninaatti, 90 %,

158 - 9°C

Androsteroni-3-fenyylipropionaatti, 86 %, 160 - 1 C

10 Deoksikortikosteroni-21-fenyylipropionaatti, 89 %,

138 - 9°C

Kortisoni-21-fenyylipropionaatti, 87 %, 197 - 6°C

19-nortestosteroni-17-fenyylipropionaatti, 91 %, 95 - 6°C

Kolestroli-3-fenyylipropionaatti, 86 %, 108 - 110°C

15 Hydrokortisoni-21-fenyylipropionaatti, 93 %, 80 - 1°C

Vaihtamalla fenyylipropionihappo bentsoehappoon,
saadaan TLC:n suhteen puhdasta

Estroni-3-bentsoaattia, 91 %, 217 - 19°C

ja käyttämällä 3-(4-propyylioksifenyyli)-propionihappoa

20 (2,2 moolia laskettuna 1 mooli estradiolia kohti, saadaan

TLC:n suhteen puhdasta

Estradioli-3,17-bis-3-(4-propyylioksifenyyli)-propionaattia,

89 %, 72 - 3°C.

Taulukko 1 (viitaten esimerkkiin 5)

5	nro	Moolisuhde		pTSA	Reaktiopari, jos kyseessä ei ole DCC, DMAP tai pTSA	Reaktio- olosuhteet liuotin saanto		%
		DCC	DMAP			Läm- pötila °C	Aika h	
10	1	1,25	0,1	0,05	yläpuolella oleva esimerkki 5	huon. lämp. tila	4	CH ₂ Cl ₂ 93
	2	1,5	"	"	"	"	"	" 96
	3	1,25	0,2	"	-	"	"	" 92
	4	"	0,01	0,005	-	"	8	" 91
	5	"	0,1	0,1	-	"	"	" 85
	6	"	"	0,2	-	"	24	" 75
15	7	1,25	0,1	0,05	Di-isopropyylikar- bodi-imidi	huon. lämp. tila	4	CH ₂ Cl ₂ 91
	8	1,25	0,1	0,05	4-dietyyliamino- pyridiini	huon. lämp. tila	4	CH ₂ Cl ₂ 94
	9	"	"	"	4-piperidiino pyridiini	"	"	" 95
	10	"	"	"	4-pyrrolidiinopy- ridiini	"	"	" 93
	11	"	"	"	4-(4-metyyli-1- piperidinyyli)- pyridiini	"	"	" 94
	12	"	"	"	4-(morfoliino- pyridiini)	"	24	" 95
25	13	1,25	0,1	0,05	CH ₃ SO ₃ H	huon. lämp. tila	4	CH ₂ Cl ₂ 95
	14	"	"	"	H ₂ SO ₄	"	"	" 93
	15	"	"	"	HCl	"	"	" 96
	16	"	"	"	HNO ₃	"	"	" 92
	17	"	"	"	HClO ₄	"	"	" 93
	18	"	"	"	CF ₃ COOH	"	"	" 95
30	19	1,25	0,1	0,05	-	0	20	EtOAc 93
	20	"	"	"	-	10	7	" 92
	21	"	"	"	-	huon. lämp. tila	"	Butanoni 94
	22	"	"	"	-	"	"	DMFA 85
	23	"	"	"	-	"	5	CHCl ₃ 93
	24	"	"	"	-	"	20	Dioksaani 94
35	25	"	"	"	-	"	"	THF 95
	26	"	"	"	-	"	"	Asetoni 95
	27	"	"	"	-	"	7	Asetonit- riili 91

Viitteet:

1. McOmic, J.FW., Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press London, 1973
2. Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981
3. Hassner, A. et al, Tetrahedron 34 (1978) 2069
4. Goe, G.L. et al, Chemistry ja Industry, 18 syyskuu, 1982, 722
5. Serjeant, E.P. ja Dempsey, B., Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Pergamon Press, 1979
6. US-patentti nro 4 180 504
7. Neises, B. ja Steglich, W., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (1978) 522
8. Holmberg, K. ja Hansen, B., Acta Chem. Scand. B 33 (1979) 410

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä erittäin puhtaan, väriominaisuuksiltaan hyvän steroidin karboksyylihapoesterin valmistamiseksi parannetulla saannolla, t u n n e t t u siitä, että karboksyylihappo, jonka molekyylipaino on suurempi kuin 100, steroidi-hydroksyyliyhdiste, jolla on syklopentanofenantreenihiili-hiili-runko ja joka sisältää korkeintaan 40 hiiliatomia ja joka on primaalinen tai sekundaarinen alkoholi tai fenoli, ja karbodi-imidi saatetaan reagoimaan keskenään inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka ei reaktio-olosuhteissa reagoi reaktanttien eikä reaktiotuotteiden kanssa, 4-(tert-amino)pyridiinin ja vahvan hapon läsnä ollessa joka on läsnä katalyyttisenä määränä, edullisesti 0,01 - 0,15 moolia esterin muodostusta rajoittavan komponentin moolia kohti, ja jonka ionisointivakio, joka ilmoitettu pK-arvona vedessä on 25 °C:ssa on alhaisempi kuin yksi ja että vahva happo edullisesti on rikkihappo, typpihappo, perkloorihappo, halogeenivety, trihalogeenisubstituoitu etikkahappo, edullisesti trifluorietikkahappo, tai sulfonihappo, edullisesti p-tolueenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään katalyyttinen määrä, edullisesti 0,02 - 0,2 moolia jokaista esterin muodostusta rajoittavan komponentin moolia kohti 4-(tert-amino)pyridiiniä, edullisesti 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 4-pyrrolidinopyridiiniä, 4-piperidino-pyridiiniä, 4-(4-metyyli-1-piperidinyyli)pyridiiniä tai 4-morfolinopyridiiniä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vahvaa happoa käytetään määrä, joka on vähemmän kuin käytetyn 4-(tert-amino)pyridiinin määrä, edullisesti 0,2 - 0,8 moolia jokaista 4-(tert-amino)pyridiinin moolia kohti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että karbodi-imidiä on moolimää-
räisesti ainakin yhtä paljon kuin on moolimääräisesti kar-
boksyyliiryhmiä, ja karbodi-imidi on edullisesti N,N'-di-
5 isopropyylikarbodi-imidi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että steroidihydroksyyliyhdiste
on estradioli, estrioli, testosteroni, dihydrotestosteroni,
19-nortestosteroni, deoksikortikosteroni, kortisoni, hyd-
10 rokortisoni, prednisoni, tai prednisoloni, edullisesti 19-
nortestosteroni tai prednisoloni.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että karboksyylihappo on alkaani-
tai alkeeni happo, jossa on 6 - 12 hiiliatomia, kuten hep-
15 taanihappo, dekaanihappo, undekaanihappo, undekeeni happo
tai dodekaanihappo; tai substituoitu tai substituoimaton
fenyylialkaanihappo, jossa on enintään 22 hiiliatomia,
kuten 4-[bis(2-kloorietyyli)aminofenyyli]-2-aminopropio-
niahappo; 3-[4-bis(2-kloorietyyli)aminofenyyli]-2-asetami-
20 dopropioniahappo, 4-[4-bis-(2-kloorietyyli)aminofenyyli]-
vohappo ja 3-(4-alkoksifenyyli)propionihapot.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu liuotuksessa,
joka on hiilivety, eetteri, esteri, ketoni tai amidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en steroidkarboxylsyraester av hög renhet och med förbättrat utbyte och
5 förbättrad färg, k ä n n e t e c k n a t därav, att en karboxylsyra, vars molekylvikt är högre än 100, en steroidhydroxylförening med ett cyklopentanofenantrenkol-kolskelett som innehåller högst 40 kolatomer och som är primär eller sekundär alkohol eller fenol, och en karbodiimid
10 bringas att reagera sinsemellan i ett inert organiskt lösningsmedel, som under reaktionsbetingelserna ej reagerar med reaktanterna eller med reaktionsprodukterna, i närvaro av en 4-(tert-amino)pyridin och en stark syra som är närvarande i en katalytisk mängd, företrädesvis i en mängd
15 som uppgår till 0,01 - 0,15 mol per mol av den begränsande esterbildande komponenten, och vars joniseringskonstant, vilken uttryckt som pK-värde i vatten vid 25 °C understiger 1, och att den företrädesvis är svavelsyra, salpetersyra, perklorsyra, en vätehalogenid, en trihalogensubstituerad ättiksyra eller en sulfonsyra, företrädesvis p-toluensulfonsyra eller metansulfonsyra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 4-(tert-amin)pyridinet används i en katalytisk mängd, företrädesvis i området 0,02 - 0,2
25 mol per av den begränsande esterbildande komponenten, och att det valts bland 4-dimetylaminopyridin, 4-piperidino-pyridin, 4-(4-metyl-1-piperidiny)pyridin eller 4-morfolinopyridin.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den starka syran används i en
30 mängd som understiger den använda molmängden av 4-(tert-amin)pyridin och företrädesvis uppgår till 0,2 - 0,8 mol per mol av nämnda 4-(tert-amino)pyridin.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att karbodiimiden är närvarande i
en molmängd som är åtminstone ekvivalent med molmängden
karboxylgrupper, och att den företrädesvis valts bland N,
5 N'-dicyklohexylkarbodiimid och N,N'-di-isopropylkarbodi-
imid.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att steroidhydroxylföreningen valts
bland estradiol, estriol, testosteron, dihydrotestosteron,
10 19-nortestosteron, deoxikortikosteron, kortison, hydrokor-
tison, prednison eller prednisolon och företrädesvis bland
19-nortestosteron och prednisolon.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att karbonsyra valts bland alkan-
15 eller alkensyror med 6 - 12 kolatomer, såsom heptansyra,
dekansyra, undekansyra, undekensyra och dodekansyra; eller
substituerade eller osubstituerade fenylalkansyror med
högst 22 kolatomer, såsom 4-[bis(2-kloretyl)aminofenyl]-
2-aminopropionsyra; 3-[4-bis(2-kloretyl)aminofenyl]-2-ace-
20 tamidopropionsyra, 4-[4-bis(2-kloretyl)aminofenyl]smörsyra
och 3-(4-alkoxifenyl)propionsyror.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att omsättningen sker i ett lösnings-
medel, vilket valts bland kolväten, halogenerade kolväten,
25 etrar, estrar, ketoner eller amider.