



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 67859
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti julkaisun pvm. — 10.06.1985
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 J 31/00, 7/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning	793683
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	23.11.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	23.11.79
(41) Tuultut julkiseksi — Blivit offentlig	02.06.80
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.02.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	01.12.78
Ranska-Frankrike(FR) 7833959	

(71) S.I.P.S.Y., Route de Beaucouzé, 49240 Avrille, Ranska-Frankrike(FR)

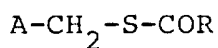
(72) Diéran Robert Torossian, Bourg la Reine,
Gilbert Gustave Aubard, Palaiseau, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Kolster Ab

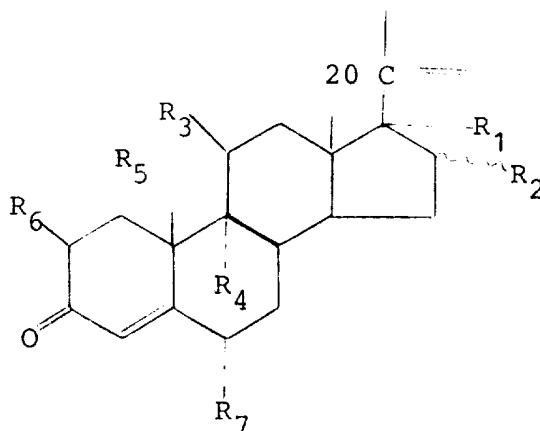
(54) Menetelmä pregneeni-21-tioestereiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av pregnen-21-tioestrar

Tämän keksinnön kohteena on tapa valmistaa steroideja ja etenkin farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden valmistuksessa väli-
tuotteina käyttökelpoisia pregneeni-21-tioestereitä teollisesti.

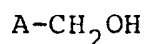
Keksinnön kohteena on tarkemmin sanottuna menetelmä pregneeni-
21-tioestereiden valmistamiseksi, joiden kaava on



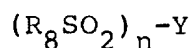
jossa R on enintään 9 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli-
tai bentsyyliryhmä, joka voi olla halogenoitu ja A on yksiarvoinen
steroidiradikaali, jonka kaava on



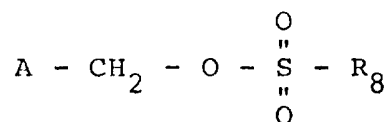
jossa R_1 on vety tai hydroksi, R_2 on vety tai α -metyyli- tai β -metyyli- radikaali, R_3 on hydroksi tai karbonyyli, R_4 on vety tai fluori, R_5 ja R_6 tarkoittavat vetyä tai muodostavat yhdessä niiden hiiliatomia välille joihin ne ovat liittyneet, ylimääräisen kovalentin sidoksen ja R_7 on vety tai fluori, jolloin alkoholi jonka kaava on



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, sulfonoidaan sulfonointiaineella, jonka kaava on



jossa R_8 on enintään 11 hiiliatomia sisältävä alkyylili ja Y on happi, kun n on yhtä kuin 2, ja halogeeni, kun n on yhtä kuin 1, liuoksessa tai suspensiossa stökiometrisen (alempi)alkyylili amiiniylimäärän läsnäollessa, sulfonaatin saamiseksi, jonka kaava on

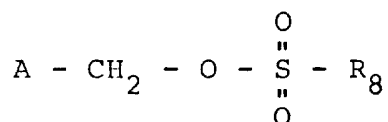


jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen saatu yhdiste S-tiokarboksyloidaan saattamalla se reagoimaan sellaisen tiokarboksylaatin asetonili- tai dimetyyliformamidiliuoksen kanssa, jonka kaava on



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja M on alkaalimetalli tai trialkyyliamiiniradikaali.

Keksinnölle on tunnusomaista, että sulfonointi suoritetaan samassa reaktioväliaineessa, jota käytetään S-tiokarboksylointiin, ja että S-tiokarboksylointi suoritetaan saattamalla välituote-sulfonaatin liuos tai suspensio suoraan kosketuksiin S-tiokarboksylaattiliuoksen kanssa erottamatta sulfonaattivälituotetta, valmistetaan tunnetusti sulfonoimalla kaavan $A-CH_2OH$ mukainen alkoholi sulfonointiaineella, jonka kaava on $(R_8SO_2)_n-Y$, jossa R_8 on enintään 11 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja Y on happi, kun n on yhtä kuin 2, ja halogeeni, kun n on yhtä kuin 1, ja mainittu sulfonointi tapahtuu joko liuoksessa tai suspensiossa stökiometrisen amiiniylimäärän läsnäollessa, jolloin saadaan sulfonaatti, jonka kaavan on



joka erotetaan ja tiokarboksyloidaan sitten saattamalla se reagoimaan liuotuksessa kuten asetonissa S-tiokarboksylaatin kanssa, jonka kaava on $M-S-CO-R$, jossa M on alkalimetalli tai alempi yksiarvoinen trialkyyliamiiniradikaali.

Saannot ovat usein keskinkertaisia. Synteesin kesto-aika, joka käsittää reaktioajan välituotteena saadun sulfonaatin ja lopullisena tuotteena saadun tioesterin erottamiseen käytetyn ajan, on vähintään 30 tuntia.

US-patenttijulkaisusta 3 687 942 tunnetaan menetelmä pregnaanisarjan 21-merkaptosteroidien valmistamiseksi saattamalla 21-sulfonaatin liuos reagoimaan tioalkaanihapon suolan emäksisen liuoksen kanssa. Reaktiotuote otetaan talteen ja puhdistetaan uutto- tai kromatografiatekniikalla. Tunnetulla menetelmällä ei saada suoraan riittävän puhtaita tuotteita. Esillä olevan keksinnön mukaisesti sitä vastoin ei oteta talteen 21-sulfonaatteja, jotka ovat välituotteita. Lisäksi 21-esterit ovat hyvin puhtaita ja ne saadaan suoraan kiteyttämällä, jolloin ei tarvita puhdistusta uutamalla tai kromatografoimalla.

Keksintö parantaa näitä epäkohtia sikäli, että sen avulla on mahdollista päästä yli 80%:in saantoihin sekä 90%:issa tapauksista vähentää synteesin kesto-aikaa noin 5 tuntiin ja jopa 3-4 tuntiin.

Keksinnön tarkoituksena oli poistaa välituotesulfonaatin erotusvaihe suorittamalla sulfonointi- ja tiokarboksylointireaktiot samassa reaktiovälivaiheessa tai liuottimessa. Mutta tässä jouduttiin odottamattomiin vaikeuksiin, joita ilmeni sekä liuottimen että reaktio-olosuhteiden valinnassa. Kävi kuitenkin ilmi, että käytettäessä liuottimena asetonia tai dimetyyliformamidia, päästiin mielenkiintoisiin tuloksiin sikäli, että tuotteelle saatiin tyydyttävä saanto ja puhtaus. Luonteeltaan hyvin paljon edellisten kaltaiset liuottimet, kuten esimerkiksi metyylietyyliketoni, eivät antaneet anna sopivia tuloksia. Ja ne johtivat lisäksi sulfonointiaineen ja happoa sitovan aineen suhteen ei-toivottuihin olosuhteisiin. Sulfonointiaineen on oltava alifaattinen ja happoa sitovan aineen on oltava alempi trialkyyliamiini. Syistä, joita ei ole pystytty selittämään, heterosyklisten yhdisteiden kuten aikaisemmassa tekniikassa klassiseksi tullen pyridiinin käyttö tai aromaattisten yhdisteiden kuten myöskin klassisiksi käyneiden tosylattien käyttö vaikeuttaa synteesin etenemistä ja jopa estää sulfonointireaktion tapahtumisen.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä sulfonoidaan ensin kaavan $A-CH_2OH$ mukainen alkoholi sulfonointiaineella $(R_8SO_2)_n-Y$. $R_8:n$ on välttämättä oltava alifaattinen. R_8 on etenkin suoraketjuinen tai haarautunut alempi alkyylili (C₁-C₁₁) ja varsinkin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, pentyyli. Kun Y on halogeeni, se on mieluummin kloori tai bromi. Tavallisin sulfonointiaine on metaanisulfokloridi.

Sulfonoinnissa käytetään sulfonointiainetta stökiometrinen ylimäärä alkoholiin nähden, 1,1-3 moolia, tai mieluummin 1,25-1,75 moolia sulfonointiainetta yhtä alkoholimoolia kohden, ja se tapahtuu joko suspensiossa tai liuoksessa. Suspensioväliaineena tai liuottimena käytetään asetonia tai dimetyyliformamidia ylimäärin, esimerkiksi suhteessa 3-15 litraa yhtä käytettyä alkoholimoolia kohden.

Reaktioseokseen lisätään yhtä alkoholimoolia kohden suspensiona 1-5 moolia ja mieluummin 2,5-3,5 moolia alempaa trialkyyliamiinia, joka toimii happoa sitoavana aineena. Kussakin tämän amiinin alkyylisosassa on 1-9 hiiliatomia ja mieluummin 2-6 hiiliatomia. Tämä

amiini voi olla etenkin trietyyliamiini tai tributyyliamiini, kun taas trimetyyliamiini on vähemmän suositeltava. On todettu, että sykloalkyyliamiinit, normaalit alkyyliamiinit ja heterosykliset amiinit, etenkin pyridiini eivät ole käytännössä soveliaita, sillä lopulliset saannot, mikäli reaktio tapahtuu, ovat alhaisia eivätkä yllä tavoiteltuihin korkeisiin arvoihin.

Sulfonoinnin ensimmäinen vaihe suoritetaan mieluummin noin $-5 - +10^{\circ}\text{C}$:ssa 5 min. - 1,5 h:n aikana lisäämällä sulfonointiaine alkoholin, happoa sitovan aineen ja asetonin tai dimetyyliformamidin sisältävään suspensioon ja sekoittaen jatkuvasti koko reaktion sekä sulfonointiaineen lisäyksen ajan. Liukenemattoman aineen suodattamisen jälkeen saadaan tapauksesta riippuen steroidin alkyylisulfonaatin asetonin- tai dimetyyliformamidiliuos.

S-tiokarboksylointivaihe suoritetaan suoraan edellisestä vaiheesta saadussa liuoksessa muodostunutta sulfonaattia välillä erottamatta. Tätä tarkoitusta varten voidaan muodostaa alkalimetallin tai trialkyyliamiinin S-tiokarboksylaatti joko ketonissa tai dimetyyliformamidissa sen mukaan, kumpi näistä kahdesta on valittu edellisen sulfonointivaiheen väliaineeksi, Saattamalla S-tiokarboksyylihappo tai -anhydridi reagoimaan alkalimetalli- tai trialkyyliamiinialkoholaatin kanssa ja tällöin tämän amiinin kussakin alkyyli-osassa on 1-6 hiiliatomia ja mieluummin 1-4 hiiliatomia.

Näin muodostetulla S-tiokarboksylaattilla on kaava:



jossa M on alkalimetalli, etenkin natrium ja kalium tai sitten trialkyyliamiinista peräisin oleva radikaali.

S-tiokarboksylaattien valmistuksessa käytetyt S-tiohapot voivat olla alifaattisia 2-10 hiiliatomia sisältäviä happoja, joiden ketju voi olla suora tai haaroittunut tai aromaattisia happoja.

Tällaisia happoja ovat etenkin S-tioetikkahappo, S-tiopropionihappo, S-tiovoihappo, S-tioisovoihappo, S-tiopivaalihappo, S-3,3-dimetyyli-butaanitiohappo, S-heptaanitiohappo, S-dekaanitiohappo sekä S-pentaanitiohappo, S-2-metyyli-butaanitiohappo, S-3-metyyli-butaanitiohappo, S-heisaanitiohappo, S-4-metyylipentaani-

tiohappo, S-2-etyyli-butaanitiohappo, S-oktaanitiohappo, S-2-etyyli-heksaanitiohappo ja S-nonaanitiohappo. Aromaattisia happoja ovat etenkin S-tiobentsoehappo ja p-fluori- tai p-kloori-tiobentsoehappo.

Asetonin tai dimetyyliformamiidin määrä on yleensä 1,3-10 litraa ja mieluummin 1,5-5 litraa ja vielä mieluummin 1,5-2 litraa yhtä S-tiohappomoolia kohden.

Yleensä S-tiohappo liuotetaan liuottimeen, minkä jälkeen saatu liuos jäädytetään alle 5°C:een, mieluummin noin 0°C:een ennen stökio-metrisen alkoholaattimäärän lisäämistä, mikä tapahtuu esimerkiksi 5-30 minuutin aikana. Liuos pidetään tässä lämpötilassa 0,5-2 tuntia. Tämä S-tiokarboksylaatin erillisenä tapahtuva valmistaminen voidaan suorittaa samanaikaisesti sulfonoinnin kanssa, jolloin synteesin kokonaiskesto ei pitene.

Sen jälkeen yhdistetään sulfonointi- ja S-tiokarboksylaatin valmistusvaiheissa saadut asetoni- tai dimetyyliformamidiliuokset tai -liuos ja -suspensio esimerkiksi kaatamalla S-tiokarboksylaatti-liuos 5-30 minuutin aikana sulfonaattiliuokseen tai -suspensioon.

Yhdistetyt liuokset saatetaan 1-3 tunniksi yli 15°C:een ja mieluummin noin 20-25°C:een, minkä jälkeen suoritetaan saostaminen vettä lisäämällä ja erotetaan näin saatu S-tioesteri klassisella tavalla.

Erotetut tuotteet ovat yleensä puhtaudeltaan hyvin tyydyttäviä; useimmissa tapauksissa vain yksi kiteytys sopivasta liuottimesta antaa tulokseksi puhtaudeltaan terapeuttiseen käyttöön soveltuvan tuotteen.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1Vaihe 1

500 g (1,385 moolia) 11 β ,17,21-trihydroksi-4-pregneeni-3,20-dionia suspentoitiin 3,75 litraan asetonia, minkä jälkeen lisättiin 421 g (4,150 moolia) trietyyliamiinia.

Seos jäähdytettiin 0°C:een ja siihen lisättiin koko ajan sekoittaen 0-5°C:ssa noin tunnin aikana 238 g (2,075 moolia) metaanisulfokloridia liuotettuna 1,25 litraan asetonia.

Sekoitusta jatkettiin sitten 45 minuutin ajan, minkä jälkeen reaktiosuspensio suodatettiin. Liukenematon aine huuhdeltiin 0,5 litralla asetonia ja hylättiin; vaalean keltainen 11 β ,17-dihydroksi-4-pregneeni-3,20-dioni-21-yyli-metaanisulfonaatin sisältävä asetoniliuos käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe 2

Toisaalla, samanaikaisesti vaiheen 1 kanssa, lisättiin sopivaan reaktioastiaan 2,5 litraa asetonia ja sitten 196 g (1,66 moolia) S-tiopivaalihappoa.

Liuos jäähdytettiin 0°C:een ja lisättiin sitten siihen 15 minuutin aikana noin 89,5 g (1,66 moolia) natriummetylaattia pitäen lämpötila alle 5°C:ssa.

Seosta pidettiin 1 tunnin ajan tässä lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin edellisessä vaiheessa saatu asetoniliuos noin 15 minuutin aikana.

Reaktioseos lämmitettiin sitten vähitellen 20°C:een noin 30 minuutin aikana ja pidettiin sitä tässä lämpötilassa tunnin ajan.

Sitten suspensioon lisättiin 1 litra demineralisoitua vettä, jolloin liukenematon aine liukeni nopeasti, minkä jälkeen lisättiin uudestaan noin 30 minuutin aikana 4,4 litraa demineralisoitua vettä raakatuotteen saostamiseksi.

Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia ja suodatettiin 11 β ,17-dihydroksi-3,20-diokso-4-pregneeni-21-yyli-S-tiopivalaatin raakatuote ja pestiin se vedellä.

Vakuuissa 50°C:ssa kuivaamalla saatiin 525 g (saanto = 82,3 %) tuotetta, joka kiteytettiin kiehuvaasta absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin kuivauksen jälkeen 490 g (lopullinen saanto = 77 %) terapeuttiseen käyttöön vaadittavat analyyttiset normit täyttävää tuotetta, sp. = 225°C. Synteesi kesti 5-6 tuntia.

Esimerkki 2

Vaihe 1

100 g (0,254 moolia) 11 β ,17,21-trihydroksi-9 α -fluori-16 α -metyyli-1,4-pregnadieeni-3,20-dionia ja 77,1 g (0,762 moolia) trietyyliamiinia suspendoitiin 0,75 litraan asetonia. Suspensio jäähdytettiin 0°C:een ja siihen lisättiin noin 10 minuutin aikana 0-5°C:ssa 66,2 g (0,380 moolia) metaanisulfonianhydridiä liuotettuna 0,25 litraan asetonia.

Saatua liuosta sekoitettiin jatkuvasti 0°C:ssa 45 minuutin ajan.

11 β ,17-dihydroksi-9 α -fluori-16 α -metyyli-1,4-pregnadieeni-3,20-dioni-21-yyli-metaanisulfonaatin sisältävä vaaleankeltainen liuos käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe 2

Samanaikaisesti edellisen vaiheen kanssa lisättiin sopivaan reaktioastiaan 0,5 litraa asetonia ja 43,75 g (0,280 moolia) S-p-fluoritiobentsoehappoa. Liuos jäähdytettiin 0°C:een, minkä jälkeen siihen lisättiin noin 15 minuutin aikana 15,15 g (0,280 moolia) natriummetylaattia pitäen lämpötila alle 5°C:ssa. Reaktioseosta pidettiin noin 30 minuuttia 5°C:ssa koko ajan sekoittaen, minkä jälkeen siihen lisättiin edellisessä vaiheessa saatu asetoniliuos noin 15 minuutin aikana.

Liuoksen annettiin lämmitä vähitellen 20°C:een noin 30 minuutin aikana ja sitä pidettiin 45 minuuttia tässä lämpötilassa.

Sitten lisättiin nopeasti 0,2 litraa demineralisoitua vettä saostuman liuottamiseksi ja sen jälkeen 30 minuutin aikana vielä 0,9 litraa demineralisoitua vettä raakatuotteen saostamiseksi. Saostamisen jälkeen sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia ja suodatettiin liukenematon aine ja pestiin se vedellä. Vakuuissa 50°C:ssa kuivaa-

malla saatiin 124 g (saanto = 92 %) 11 β ,17-dihydroksi-9 α -fluori-16 α -metyyli-1,4-pregnadieeni-3,20-dioni-21-yyli-S-p-fluoritio-bentsoatin raakatuotetta. Synteesi kesti noin 4 tuntia ja 15 minuuttia.

Kiehuvasta absoluuttisesta etanolista kiteyttämällä saatiin 105,4 g (lopullinen saanto = 78,2 %) terapeuttiseen käyttöön soveltuvaa tuotetta, sp. = 208°C.

Esimerkit 3-42

Menettelemällä kuten esimerkissä 1 tai 2 muita 2-hydroksisteroideja ja S-tiohappoja käyttäen saatiin seuraavassa taulukossa I esitetyt S-tioesterit.

Taulukko I

Esim.	S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
3	S-tiolietikkahappo	11 β ,17,21-trihydroksi-4-pregneeni-3,20-dioni	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-tioasettaatti	93	4 h 30	212°C
4	S-tiopropioni-happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-tiopropionaatti	86	4 h 30	213°C
5	S-tiovoi happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-sioni-4-pregneeni-21-ylä-S-tiobutyraatti	84	4 h	194°C
6	S-tioisovoi happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-isotiobutyraatti	84	4 h 30	199°C
7	S-3,3-dimetyyli-butaanitio happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-3,3-dimetyyli-butaanitioaatti	90	5 h	216°C
8	S-heptaanitio-happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-heptaanitioaatti	82	5 h 30	121°C
9	S-dekaanitio-happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20-dioni-4-pregneeni-21-ylä-S-dekaanitioaatti	81	5 h 30	137°C

Taulukko I (jatkoa)

Esim.	S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
10	S-p-fluoritio- bentsoehappo	11 β ,17,21-trihydroksi- 4-pregneeni-3,20-dioni	11 β ,17-dihydroksi-3,20- dioni-4-pregneeni-21- yyli-S-p-fluoritio- bentsoaatti	72	6 h 30	230°C
11	S-tioetikkahappo	17,21-dihydroksi-4- pregneeni-3,11,20- trioni	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli S-tioasettaatti	93	4 h	224°C
12	S-tiopropioni- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-tiopropionaatti	85	4 h	201°C
13	S-tiovoihappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-tiobutyraatti	93	4 h	155°C
14	S-tioisovoihappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-tioisobutyraatti	87	4 h	188°C
15	S-tiopivaali- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-tiopivalaatti	82	4 h 30	277°C
16	S-heptaanitio- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-heptaanitioaatti	80	5 h	126°C

Taulukko I (jatkoa)

Esim.	S-tioliyhappo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
17	S-dekaanitio- happo	17,21-dihydroksi-4- pregneeni-3,11,20- trioni	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-dekaanitioaatti	78	5 h 30	115°C
18	S-p-fluoritio- bentsoehappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-4-pregneeni-21-yyli- S-p-fluoritioaatti	82	6 h 30	167°C
19	S-tioetikahappo	11 β ,17,21-trihydroksi- 1,4-pregneeni-3,20- dioni	11 β ,17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-tioasetaatti	84	4 h 30	244°C
20	S-tiopropioni- happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-tiopropio- naatti	85	4 h	240°C
21	S-tiovoi happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-tiobutyraatti	79	5 h	211°C
22	S-tioisovoi happo	"	11 β ,17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-tioisobuty- raatti	92	5 h	200°C

Taulukko I (jatkoa)

Esim.	S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
23	S-tiopivaali- happo	11 β , 17, 21-trihydroksi- 1,4-pregnadieeni-3,20- dioni	11 β , 17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-tiopivalaatti	85	4 h	239°C
24	S-heptaanitio- happo	"	11 β , 17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-heptaani- tioaatti	82	4 h 30	160°C
25	S-dekaanitio- happo	"	11 β , 17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-dekaani- tioaatti	75	5 h	162°C
26	S-p-fluoritio- bentsoehappo	"	11 β , 17-dihydroksi-3,20- dioni-1,4-pregnadieeni- 21-yyli-S-p-fluoritio- bentsoaatti	72	6 h	242°C
27	S-tioetikka- happo	17,21-dihydroksi- 1,4-pregnadieeni- 3,11,20-trioni	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyli-S-tioasettaatti	85	4 h	233°C
28	S-tiopropioni- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyli-S-tiopropionaatti	91	4 h	217°C

Taulukko I (jatkoa)

Esim.	S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
29	S-tiovoihappo	17,21-dihydroksi- 1,4-pregnadieeni- 3,11,20-trioni	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-tiobutyraatti	89	4 h	175°C
30	S-tioisovoihappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-tioisobutyraatti	88	4 h	207°C
31	S-tiopivaalihappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-tiopivalaatti	86	4 h	253°C
32	S-heptaanitio- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-heptaanitioaatti	82	5 h	151°C
33	S-dekaanitio- happo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-dekaanitioaatti	77	6 h	108°C
34	S-p-fluoritio- bentsoehappo	"	17-hydroksi-3,11,20-tri- oni-1,4-pregnadieeni-21- yyl-S-p-fluoritio- bentsoaatti	82	5 h 30	186°C

67859

Taulukko I (jatkoa)

Esim. S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
35 S-tioetikahappo	11 β , 17, 21-trihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-1,4-pregnadieeni-3,20-dioni	11 β , 17-dihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4-pregnadieeni-21-yyli-S-tioasettaatti	86	4 h	231°C
36 S-tiopropioni-happo	"	11 β , 17-dihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4-pregnadieeni-21-yyli-S-tiopropionaatti	78	4 h	188°C
37 S-tiovoihappo	"	11 β , 17-dihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4-pregnadieeni-21-yyli-S-tiobutyyraatti	82	4 h	182°C
38 S-tioisovoi-happo	"	11 β , 17-dihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4-pregnadieeni-21-yyli-S-tioisobutyyraatti	82	4 h	213°C
39 S-tiopivaali-happo	"	11 β , 17-dihydroksi-9-fluori-16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4-pregnadieeni-21-yyli-S-tiopivalaatti	90	5 h	245°C

Taulukko I (jatkoa)

Esim.	S-tioli happo	Lähtöainesteroidi	Saatu tuote	Saanto %	Synteesin kesto	Sp.
40	S-heptaanitio- happo	11 β ,17,21-trihydroksi- 9-fluori-16 α -metyyli- 1,4-pregnadieeni- 3,20-dioni	11 β ,17-dihydroksi-9-fluori- 16 α -metyyli-3,20-dioni- 1,4-pregnadieeni-21-yyli- S-heptaanitioaatti	84	6 h	180°C
41	S-dekaanitio- happo	"	11 β ,17-dihydroksi-9-fluori- 16 α -metyyli-3,20-dioni-1,4- pregnadieeni-21-yyli-S-de- kaanitioaatti	78	5 h 30	147°C
42	S-tioetikka- happo	11 β ,17 α ,21-trihyd- roksi-6 α ,9 α -difluori- 16 α -metyyli-1,4-preg- nadieeni-3,20-dioni	11 β ,17 α -dihydroksi-6 α , 9 α -difluori-16 α -metyyli- 1,4-pregnadieeni-3,20-dioni- 21-yyli-S-tioasettaatti	94	4 h	238°C
43	S-tiopropioni- happo	"	11 β ,17 α -dihydroksi-6 α , 9 α -difluori-16 α -metyyli- 1,4-pregnadieeni-3,20-dioni- 21-yyli-S-tiopropionaatti	85	4 h	240°C

Esimerkit 44-86

Toistettiin esimerkit 1-43 paitsi että asetoni korvattiin samalla määrällä dimetyyliformamidia. Näin saatiin esimerkeissä 1-43 saatujen kanssa samanlaiset tulokset.

Vertailuesimerkki I

Toistettiin esimerkki 1, mutta korvattiin happoa sitovana aineena toimiva trietyyliamiini ekvivalenttisilla moolimäärillä muita amiineja, joita on lueteltu alla olevassa taulukossa II, josta käyvät myös ilmi kussakin tapauksessa saadut saannot. Pyridiinin läsnä ollessa synteesiä ei voitu suorittaa. Sykloheksyyliamiinia käytettäessä saanto oli erittäin alhainen. n-butyyliamiinilla päästiin saantoihin, jotka jäivät vain neljännekseen keksinnön suosittelemilla trialkyyliamiineilla saaduista.

Taulukko II

<u>Amiini</u>	<u>Saanto</u>
Pyridiini	0 %
Sykloheksyyliamiini	15 %
n-butyyliamiini	20 %
Tributyliamiini	75 %
Trietyyliamiini	78 %

Tämä esimerkki osoittaa, että happoa sitovan aineen valinnalla on ratkaiseva merkitys keksinnön menetelmässä, kun taas aikaisemmissa menetelmissä, joissa ei käytetä asetonia tai dimetyyliformamidia reaktioväliaineena, ei tätä valintaa ole koskaan pidetty tärkeänä.

Vertailuesimerkki 2

Toistettiin esimerkki 1, mutta korvattiin asetoni ekvivalenttisilla tilavuuksilla muita reaktioväliaineita, joita on lueteltu taulukossa III, josta käyvät ilmi myös saannot ja epäpuhtaudet.

Hyvin suuresti asetonin kaltaisella metyyli-isobutyyliaasetonilla saatu saanto oli vain 39 %. Metyylietyyliketonilla saanto oli 70 %; sen lisäksi, että saannon ero on jo huomattava, 7 % (eli 10 % suhteellisesta arvosta), saatu S-tioesteri on myös huomattavasti epäpuhtaampi ja välttämättömät lopulliset puhdistusvaiheet alentavat saantoa huomattavasti ja pidentävät teollisen synteesin kestoa.

Taulukko III

Liuotin	Saanto	+ polaariset epäpuhtaudet	- polaariset epäpuhtaudet
Asetonitriili	54 %	3 - +, ++, +	2 - +, ++
H M P T (heksametyyli- fosfori) triamidi	60 %	5 - +, +, +, +, +	1 $\pm$
D M S O (dimetyylisulf- oksidi)	55 %	4 - +, +, +, +	1 - ++
M E C (metyylietyyli- ketoni)	70 %	3 - +, $\pm$, +	1 - ++
M I C B (metyyli-isobutyli- ketoni)	39 %	4 - +, +, +, ++	1 - ++
D M F tai asetoni (dimetyyliformamidi) keksinnön mukai- sesti)	77 %	1 - $\pm$	1 - +

Epäpuhtauksien polaarisuus on ilmaistu niiden R_f :nä ohutlevykromatografiassa verrattuna bentseenin ja asetonin 7/3-seoksella (v/v) saatuun JO 1016-arvoon.

Epäpuhtauden suhteellinen merkitys on suoraan verrannollinen +- merkkien lukumäärään.

Vertailuesimerkki 3

Toistettiin esimerkki 1, mutta korvattiin metaanisulfokloridi yhtä suurella moolimäärällä p-tolueenisulfokloridia.

Sulfonointireaktiota ei tapahtunut lainkaan.

Esimerkki 87

Vaihe 1

100 g (0,277 moolia) 11 β ,17 α ,21-trihydroksi-4-pregneeni-3,20-dionia liuotettiin 0,75 litraan dimetyyliformamidia (D.M.F.). Sen jälkeen lisättiin 84,2 g trietyyliamiinia (0,830 moolia).

Noin 0°C:een lämpötilassa lisättiin 30 minuutin aikana 47,6 g (0,415 moolia) metaanisulfokloridia liuotettuna 0,25 litraan dimetyyliformamidia. Lisäyksen jälkeen seosta pidettiin 0°C:ssa koko ajan sekoittaen 1 tunnin ajan.

Liukenematon aine suodatettiin pois ja huuhdottiin mahdollisimman pienellä määrällä D.M.F. Saatu oranssin värinen liuos käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe 2

Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, mutta käyttäen dimetyyli-formamidia reaktioväliaineena valmistettiin natrium-S-tiopivalaatti 39,2 g:sta S-tiopivaalihappoa ja 17,9 g:sta natriummetylaattia 0,5 litrassa dimetyyliformamidia.

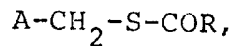
Edellisessä vaiheessa saatu oranssin värinen liuos lisättiin natriumsuolan liuokseen.

Seosta pidettiin 45 minuuttia 20°C:ssa koko ajan sekoittaen, minkä jälkeen siihen lisättiin 30 minuutin aikana 1,4 litraa demineralisoitua vettä tuotteen saostamiseksi. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia, sitten tuote suodatettiin ja pestiin vedellä.

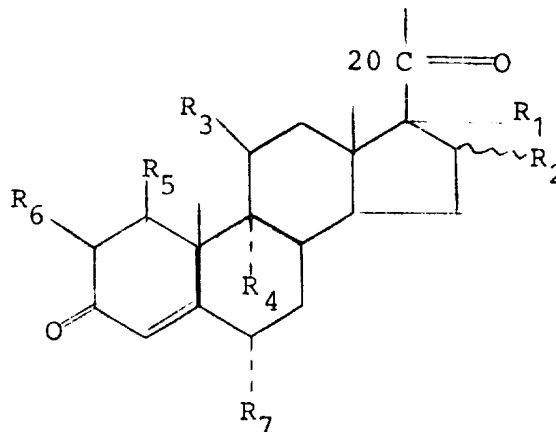
Vakuumissa 50°C:ssa kuivaamalla saatiin 115 g 11 β ,17 α -dihydroksi-3,20-diokso-4-pregneeni-21-yyli-S-tiopivalaattia (saanto = 90,1 %). Tuote kiteytettiin etanolista kuten esimerkissä 1.

Patenttivaatimus

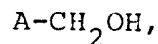
Menetelmä pregneeni-21-tioestereiden valmistamiseksi, joiden kaava on



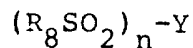
jossa R on enintään 9 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä, joka voi olla halogenoitu ja A on yksiarvoinen steroidiradikaali, jonka kaava on



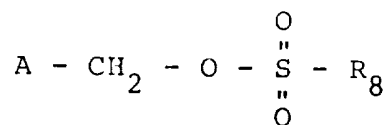
jossa R_1 on vety tai hydroksi, R_2 on vety tai α -metyyli- tai β -metyyli- radikaali, R_3 on hydroksi tai karbonyyli, R_4 on vety tai fluori, R_5 ja R_6 tarkoittavat vetyä tai muodostavat yhdessä niiden hiiliatomia välille joihin ne ovat liittyneet, ylimääräisen kovalenttin sidoksen ja R_7 on vety tai fluori, jolloin alkoholi jonka kaava on



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, sulfonoidaan sulfonointiaineella, jonka kaava on

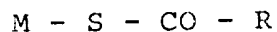


jossa R_8 on enintään 11 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja Y on happi, kun n on yhtä kuin 2, ja halogeeni, kun n on yhtä kuin 1, liuoksessa tai suspensiossa stökiometrisen (alempi)alkyyli amiiniylimäärän läsnäollessa, sulfonaatin saamiseksi, jonka kaava on



jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen saatu

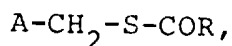
yhdiste S-tiokarboksyloidaan saattamalla se reagoimaan sellaisen tiokarboksylaatin asetonin- tai dimetyyliformamidiliuoksen kanssa, jonka kaava on



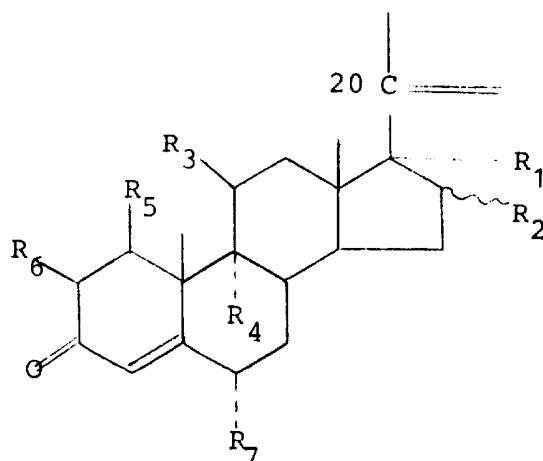
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja M on alkalimetalli tai trialkyyliamiiniradikaali, t u n n e t t u siitä, että sulfonointi suoritetaan samassa reaktioväliaineessa, jota käytetään S-tiokarboksylointiin, ja että S-tiokarboksylointi suoritetaan saattamalla välituotesulfonaatin liuos tai suspensio suoraan kosketuksiin S-tiokarboksylaattiliuoksen kanssa erottamatta sulfonaattivälituetta.

Patentkrav

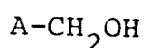
Förfarande för framställning av pregnen-21-tioestrar med formeln



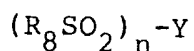
vari R är alkyl med högst 9 kolatomer eller en fenyl- eller bensylgrupp, vilken kan vara halogenerad och A är en monovalent steroidradikal med formeln



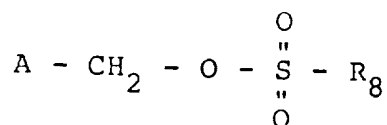
vari R_1 är väte eller hydroxi, R_2 är väte eller en α -metyl- eller β -metylradikal, R_3 är hydroxi eller karbonyl, R_4 är väte eller fluor, R_5 och R_6 betecknar vardera väte eller bildar tillsammans en ytterligare valensbindning mellan de kolatomer som de är bundna vid, R_7 är väte eller fluor, varvid en alkohol med formeln



vari A har ovan angiven betydelse, sulfoneras med ett sulfoneringsmedel med formeln

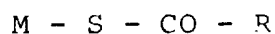


vari R_8 är alkyl med högst 11 kolatomer och Y är syre då n är lika med 2, och halogen då n är lika med 1, i en lösning eller en suspension i närvaro av ett stökiometriskt överskott av en (lägre)-alkylamin för erhållande av ett sulfonat med formeln



vari A och R har ovan angiven betydelse, varefter den erhållna före-

ningen S-tiokarboxyleras genom reaktion i en aceton- eller dimetylformamidlösning av ett tiokarboxylat med formeln



vari R har ovan angiven betydelse och M är en alkalimetall eller en trialkylaminradikal, k ä n n e t e c k n a t därav, att sulfoneringen utförs i samma reaktionsmedium som används för S-tiokarboxyleringen, och att S-tiokarboxyleringen utförs genom att bringa lösningen eller suspensionen av sulfonatmellanprodukten i direkt kontakt med S-tiokarboxylatlösningen utan att isolera sulfonatmellanprodukten.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 687 942 (C 07 C 169/32).