



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

82252

C (17) 11.11.1991
Patentti- ja rekisterihallitus 11.10.1991

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

C 07J 21/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	850151
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	14.01.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	14.01.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	21.07.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
20.01.84 DE 3402329 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, Berlin, BRD, (DE)

(72) Keksimä - Uppfinnare

1. Nickisch, Klaus, Alt Lichtenrade 11, Berlin, BRD, (DE)
2. Bittler, Dieter, Bölkauer Pfad 11, Berlin, BRD, (DE)
3. Laurent, Henry, Glumbecker Weg 21, Berlin, BRD, (DE)
4. Wiechert, Rudolf, Petzowet Strasse 8 A, Berlin, BRD, (DE)
5. Beier, Sybille, Uhlandstrasse 121, Berlin, BRD, (DE)
6. Elger, Walter, Schorlemmer Allee 12 B, Berlin, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinön nimitys - Uppfinningens benämning

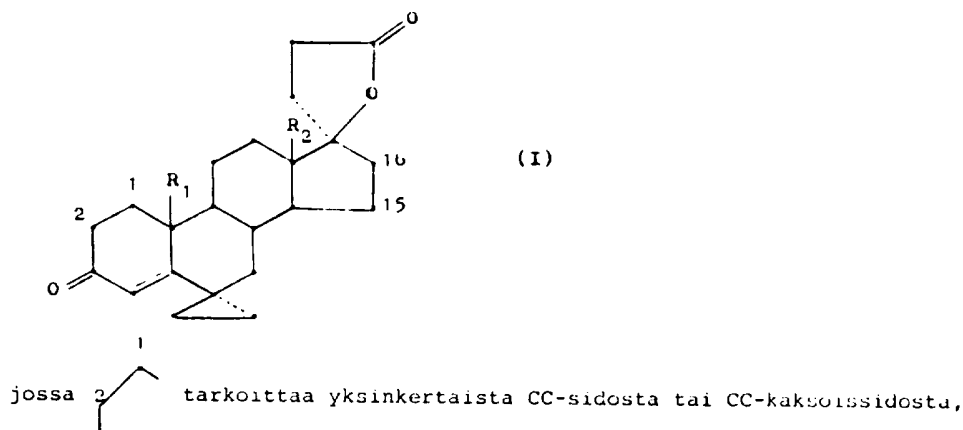
Hedelmöittymisen ehkäisyyn käytettäviä 6,6-etyyleeni-15,16-metyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-
eeni-21,17-karbolaktoneja ja niitä sisältävä koostumus
6,6-etylen-15,16-metylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolaktone som används för
kontraseption och dessa innehållande farmaceutiska preparat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

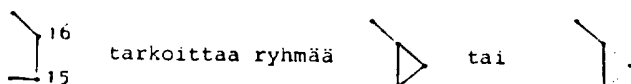
US A 3422097 (C 07C 173/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinön kohteena on 6,6-etyyleeni-15,16-metyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-
eeni-21,17-karbolaktonit, joilla on yleinen kaava I

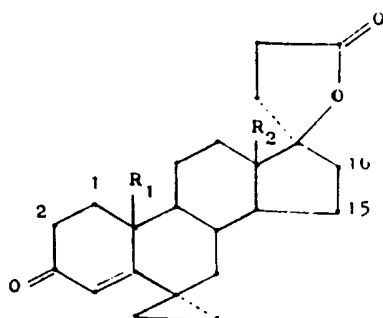


R₁ tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää; R₂ tarkoittaa metyyli- tai etyyliiryhmää ja

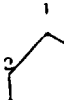


Yhdisteillä on aldosteroniantagonistisen vaikutuksen lisäksi voimakas gestageeninen teho.

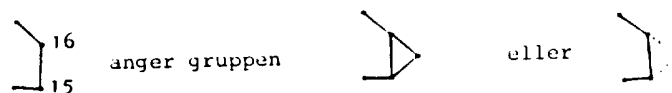
Uppfinningen avser 6,6-etylen-15,16-metyleeni-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolaktoner, med den allmänna formeln I



(I)

vari  anger en CC-enkelbindning eller en CC-dubbelbindning;

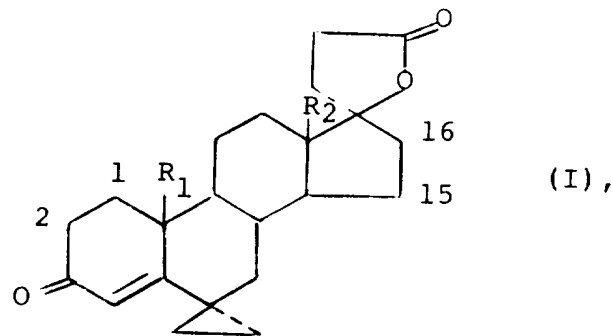
R_1 anger en väteatom eller en metylgrupp; R_2 anger en metyl- eller etylgrupp och



Föreningarna uppvisar förutom aldosteronantagonistisk verkan också en stark gestagen effekt.

Hedelmöitymisen ehkäisyyn käytettäviä 6,6-etyyleeni-15,16-metyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoneja ja niitä sisältävä koostumus

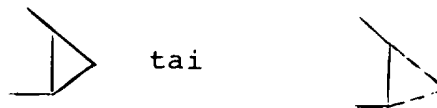
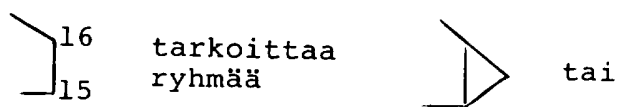
Keksintö koskee hedelmöitymisen ehkäisyyn käytettäviä 6,6-etyyleeni-15,16-metyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoneja, joilla on yleinen kaava I



jossa tarkoittaa yksinkertaista CC-sidosta tai CC-kaksoissidosta;

R₁ tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää;

R₂ tarkoittaa metyyli- tai etyyliiryhmää ja



Keksintö koskee myös hedelmöitymisen ehkäisyyn käytettäviä koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineena kaavan I mukaista yhdistettä.

Uusilla yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakkaan aldosteroniantagonistisen vaikutuksen lisäksi voimakas gestageeninen teho. Aldosteroniantagonistisen ja gestageenisen tehon yhdistelmää ei havaita millään tunnetulla synteettisellä etinyylinortesto- tai hydroksipro-

gesteronisarjan gestageenilla mutta kylläkin luonnon gestageenilla, progesteronilla. Koska uusilla yhdisteillä on progesteronin kaltainen vaikutusprofiili, ei muuten esiintyviä sivuvaikutuksia kuten verenpaineen nousua ja turvotuksia ilmaannu kun näitä yhdisteitä käytetään hedelmöitystä ehkäisevinä aineina.

Jos 6-asemassa oleva etyleeniryhmä korvataan 6 β ,7 β -metyleeniryhmällä, päästään yhdisteisiin, joilla samoin on aldosteroniantagonistinen ja gestageeninen teho mutta joiden gestageeninen teho ei ole niin voimakkaan selväpiirteinen (DOS 3 022 337).

US-patenttijulkaisusta 3 422 097 tunnetaan 6,6-etyleni-21,17-karbolaktoneita, joiden 15,16-asemassa ei ole metyleeniryhmää. Näiden yhdisteiden ilmoitetaan olevan adrogeenisesti ja anabolisesti vaikuttavia ja omaavan natrium-ureettisia sekä veren sokeria kohottavia ominaisuuksia.

Kokeessa, jossa tutkitaan aldosteronille vastakkaista tehoa, osoittautuvat uudet yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet teholtaan jopa 5 kertaa vahvemmiksi kuin spironolaktoni.

Modifioidussa Clauberg-kokeessa gestageenisen tehon selvittämiseksi saadaan keksinnön mukaisilla yhdisteillä positiivisia tuloksia, kun yhdisteitä annetaan subkutaanisesti määrinä 0,03 mg.

Raskauden pysyvyyskokeessa rotilla ja hiirillä on positiivisen tehon saavuttamiseen tarvittava vähimmäismäärä 0,1 mg.

Uusia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hedelmöitymisen ehkäisyyn yksin tai yhdessä estrogenien kanssa ehkäisyvalmisteissa. Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä voidaan antaa varsinkin naisille, jotka toivovat hedelmöitymisen ehkäisyä ja joilla verenpaineen kohoaminen on todennäköinen olemassa olevien riskitekijöiden kuten korkeahkon iän, ylipainon tai tupakoinnin

5 vuoksi. Näiden aineiden vaikutusprofiilin vuoksi, joka on verrattavissa luonnon progesteronin vaikutusprofiiliin, on myös odotettavissa, että myös naisilla, joita ei voida luokitella riskipotilaiksi, subjektiivinen hyvinvointi ja sietokyky on parempi kuin tunnettuja valmisteita käytettäessä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden annostus ehkäisyvalmisteissa on edullisesti 0,5-5 mg vuorokaudessa.

10 Gestageenisia ja estrogeenisia tehoainekomponentteja annetaan ehkäisyvalmisteissa edullisesti yhdessä oraalisesti. Vuorokausiannos annetaan edullisesti yhdellä kerralla.

Estrogeenia annetaan määrä, joka vastaa 0,03-0,05 mg etinyyliestradiolia.

15 Uusiin yhdisteisiin perustuvia koostumuksia formuloidaan sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä tehoainetta, mahdollisesti yhdessä estrogeenin kanssa, yhdessä galeenisella alalla tavallisten kantoaineiden, laimentimien, mahdollisesti mausteaineiden jne. kanssa ja saatamalla se halutuksi antomuodoksi.

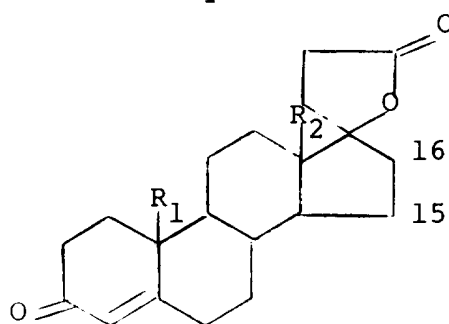
20 Suositeltavaa oraalista antoa varten tulevat kysymykseen varsinkin tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, suspensiot tai liuokset.

25 Parenteraaliseen antoon sopivat varsinkin öljy-pitoiset liuokset kuten esimerkiksi seesamöljy-, risiiniöljy- ja puuvillansiemenöljyliuokset. Liukoisuuden parantamiseksi voidaan käyttää liuotusapuaineita kuten esimerkiksi bentsyylibentsoaattia tai bentsyylialkoholia.

30 Keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, valmistetaan siten, että 15,16-metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoneihin, joilla on yleinen kaava II

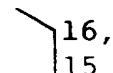
4

82252



(II),

5

10 jossa  16, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavan I

15 yhteydessä on esitetty, sinänsä tunnetulla tavalla liitetään 6 α -hydroksimetyylliryhmä 3,5-dieeni-3-amiinin kautta formaliinin avulla, jolloin muodostuu uudelleen 4-keenin-3-oksosysteemi, muodostetaan 6 α -hydroksimetyyliyhdisteestä 6-metyleeniyhdiste ja tämä metylenoidaan 6,6-etyleeniyhdisteeksi ja haluttaessa muodostetaan Δ^1 -kaksoissidos.

Ensin muutetaan Δ^4 -3-ketoni sekundäärisen emäksen kanssa vastaavaksi $\Delta^{3.5}$ -3-amiiniksi.

20 Sekundäärisinä emäksinä sopivat käytettäväksi esimerkiksi dietyyliamiini, aniliini, pyrrolidiini ja morfoliini.

6 α -hydroksimetyylliryhmän liittämiseksi $\Delta^{3.5}$ -3-amiinia käsitellään alkoholiliuoksessa formaliinilla.

25 6 α -hydroksimetyyliyhdisteestä lohkaistaan vettä suolahapolla dioksaanissa, jolloin päästään vastaavaan 6-metyleeniyhdisteeseen. Veden lohkaus voi tapahtua myös siten, että ensin liitetään suojaryhmä, joka sitten poistetaan.

30 Suojaryhmiksi soveltuvat esimerkiksi mesylaatti, tosylaatti ja bentsoaatti.

6-metyleeniyhdisteen metylenointi 6,6-etyleeniyhdisteeksi tapahtuu dimetyylisulfoksoniummetylidillä. Tätä varten 6-metyleenisteroidi lisätään suspensioon, jonka
35 muodostaa trimetyylisulfoksoniumjodidi natriumhydridin

kanssa mineraaliöljyssä ja dimetyylisulfoksidissa, tai liuokseen, jonka muodostaa trimetyylisulfoksoniumjodidi ja natriumhydroksidi dimetyylisulfoksidissa. Reaktio on päätynyt 15-60 minuutin kuluttua 20-40°C:ssa.

5 Tämän jälkeen mahdollisesti suoritettava Δ^1 -kaksoisidoksen muodostaminen tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä ja se voidaan toteuttaa kemiallista tai mikrobiologista tietä.

10 Sopivia kemiallisia dehydrausaineita ovat esimerkiksi seleenidioksidi, 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokiononi, kloraniili, talliumtriasetaatti tai lyijytetra-asettaatti.

15 Sopivia mikro-organismeja 1,2-dehydraukseen ovat esimerkiksi schizomyceetit, varsinkin ne, jotka kuuluvat sukuihin Arthrobacter kuten esimerkiksi A.simplex (ATCC 6946); Bacillus kuten esimerkiksi B.lentus (ATCC 13805) ja B.sphaericus (ATCC 7055); Pseudomonas kuten esimerkiksi P.aeruginosa (IFO 3505); Flavobacterium kuten esimerkiksi F.flavescens (IFO 3058); Lactobacillus kuten esimerkiksi
20 L.brevis (IFO 3345) ja Nocardia kuten esimerkiksi N.opaca (ATCC 4276).

1,2-dehydraus suoritetaan edullisesti kemiallisesti. Tätä varten 1,2-dihydrosteroidia kuumennetaan dehydrausaineen kanssa sopivassa liuottimessa pitkähkö aika.
25 Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi dioksaani, tert-butanoli, tetrahydrofuraani, tolueeni, bentseeni tai näiden liuottimien seokset.

Reaktio on mennyt loppuun useiden tuntien kuluttua. On suositeltavaa, että reaktiota seurataan ohutkerroskromatografialla. Reaktioseosta jatkokäsitellään, kun lähtö-
30 aine on reagoanut.

Esimerkki 1

a) Liuosta, jossa on 4,1 g 15 β ,16 β -metyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia 31 ml:ssa metanolia, kuumennetaan yhdessä 2,05 ml:n kanssa pyrrolidiinia
35

15 minuuttia palautusjäähdyttään. Kun seos on jäähdytetty jäähauteessa, muodostunut sakka erotetaan imusuodattamalla, pestään pienellä määrällä metanolia ja kuivataan. Sadaan 4,5 g 15 β ,16 β -metyleeni-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 234-237°C (ha-joaa). UV: $\epsilon_{276} = 22\ 900$.

b) Liuokseen, jonka muodostaa 4,5 g 15 β ,16 β -metyleeni-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia 90 ml:ssa etanolia ja 45 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoittein 5 minuutin kuluessa huoneenlämmössä 4,5 ml 37-prosenttista formaliiniliuosta. 30 minuutin reaktioajan jälkeen reaktioliuos haihdutetaan kuiviin tyhjiössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä ja saadaan 3,15 g 6 α -hydroksimetyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeeni-21,17-karbolaktonia öljynä. UV: $\epsilon_{241} = 14\ 500$.

c) 3,15 g 6 α -hydroksimetyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeeni-21,17-karbolaktonia sekoitetaan 77 ml:ssa dioksaania 9,1 ml:n kanssa 5N suolahappoa 2 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioliuokseen lisätään sitten ylimäärin natriumbikarbonaattia, poistetaan saostuneet epäorgaaniset suolat suodattamalla, suodos laimennetaan eetterillä ja pestään vedellä. Kuivaamisen ja haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Uudelleenkitetytämällä di-isopropyylieetteri/asetonista saadaan 1,2 g 6;15 β ,16 β -dimetyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeeni-21,17-karbolaktonia, jonka sulamispiste on 173,1°C. UV: $\epsilon_{261} = 11\ 300$.

d) 1,41 g trimetyylisulfoksoniumjodidia sekoitetaan 239 mg:n kanssa natriumhydridiä (55-prosenttinen öljysuspensio) 21,5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia (DMSO) 1,5 tuntia huoneenlämmössä. Tähän liuokseen lisätään argonissa 1,14 g 6;15 β ,16 β -dimetyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeeni-21,17-karbolaktonia ja sitä sekoitetaan vielä 50 minuuttia huoneenlämmössä. Reaktioliuos sekoitetaan sitten jääveteen, tehdään heikosti happamaksi 2N rikkihapolla, muodostunut sak-

ka erotetaan suodattamalla ja otetaan metyleenikloridiin. Kuivaamisen ja haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Uudelleenkiteyttämällä di-isopropyylietteri/asetonista saadaan 725 mg 6,6-etylenei-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sulamispiste on 184,2°C.

UV: $\epsilon_{248} = 14\ 150$.

Esimerkki 2

Liuosta, jonka muodostavat 670 mg 6,6-etylenei-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia ja 670 mg 2,3-dikloori-5,6-disyaani-p-bentsokinonia 13,4 ml:ssa tolueenia, sekoitetaan 5 tuntia 100°C:ssa. Reaktioliuos laimennetaan sitten eetterillä, pestään vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan sitten silikageelillä. Uudelleenkiteyttämällä di-isopropyylietteri/asetonista saadaan 445 mg 6,6-etylenei-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -pregna-1,4-dieeni-21,17-karbolaktonia, jonka sulamispiste on 199,7°C.

UV: $\epsilon_{243} = 15\ 150$.

Esimerkki 3

a) 5,9 g 15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia saatetaan reagoimaan 40 ml:ssa metanolia 2,95 ml:n kanssa pyrrolidiinia ja jatkokäsitellään kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Saadaan 5,9 g 15 α ,16 α -metyleeni-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 235-237,5°C (hajoaa).

UV: $\epsilon_{276} = 23\ 300$.

b) 5,9 g 15 α ,16 α -metyleeni-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia saatetaan reagoimaan 118 ml:ssa etanolia ja 59 ml:ssa bentseeniä 5,9 ml:n kanssa 37-%:ista formaliiniliuosta ja jatkokäsitellään kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Saadaan 3,7 g 6 α -hydroksimetyyli-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia.

c) 3,7 g 6 α -hydroksimetyyli-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia sekoitetaan 90,5 ml:ssa dioksaania yhdessä 10,7 ml:n kanssa 5N suolahappoa 3,5 tuntia huoneenlämmössä. Senjälkeen työskennellään

5 edelleen ja puhdistetaan tuote esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Kun on uudelleenkiteytetty di-isopropyylietteri/asetonista saadaan 2,26 g 6;15 α ,16 α -dimetyyleeni-3-okso-17 α -pregn 4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sulamispiste on 162,5 163,5°C. UV: $\epsilon_{262} = 11\ 300$.

10 d) 1,87 g 6;15 α ,16 α -dimetyyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia 35 ml:ssa DMSO:ta saatetaan reagoimaan 2,31 g:n kanssa trimetyylisulfoksoniumjodidia ja 393 mg:n kanssa natriumhydridiä (55-%:inen öljysuspensio) ja jatkokäsitellään kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Kun on
15 uudelleenkiteytetty di-isopropyylietteri/asetonista saadaan 1,1 g 6,6-etyyleeni-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 176,6°C. UV: $\epsilon_{247} = 13\ 900$.

Esimerkki 4

20 600 mg 6,6-etyyleeni-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia sekoitetaan 12 ml:ssa tolueenia yhdessä 600 mg:n kanssa 2,3-dikloori-5,6-disyaini-p-bentsokinonia 17 tuntia 80°C:ssa. Sitten työskennellään edelleen ja puhdistetaan tuote kuten esimerkissä 3 on
25 kuvattu. Saadaan 520 mg 6,6-etyyleeni-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregna-1,4-dieeni-21,17-karbolaktonia öljynä. UV: $\epsilon_{242} = 14\ 600$.

Esimerkki 5

30 a) 5,0 g 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia saatetaan reagoimaan 125 ml:ssa metanolia 2,5 ml:n kanssa pyrrolidiinia ja jatkokäsitellään kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Saadaan 5,0 g 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-pyrrolidino-19-nor-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia.

35 b) 5,0 g 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-pyrrolidi-

no-19-nor-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-karbolaktonia saatetaan reagoimaan 100 ml:ssa etanolia ja 50 ml:ssa bentseeniä 5 ml:n kanssa 37-prosenttista formaliiniliuosta ja jatkokäsitellään kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Saadaan
5 2,33 g 6 α -hydroksimetyyli-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia öljynä. UV: $\epsilon_{239} = 13\ 200$.

c) 372 mg 6 α -hydroksimetyyli-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia sekoitetaan 3,7 ml:ssa pyridiiniä yhdessä 572 mg:n kanssa p-tolueenisulfonihappokloridia 17 tuntia huoneenlämmössä. Sen jälkeen lisätään 0,09 ml vettä, sekoitetaan vielä 1 tunti huoneenlämmössä ja reaktioliuos sekoitetaan jääveten. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, pestään
15 vedellä ja otetaan metyleenikloridiin. Kuivaamisen ja haihdutuksen jälkeen saadaan 465 mg 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-6 α -tosyylioksimetyyli-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia öljynä. UV: $\epsilon_{226} = 20\ 600$.

d) Liuokseen, jonka muodostaa 426 mg trimetyyli-sulfoksoniumjodidia 15 ml:ssa DMSO:ta, lisätään 72 mg natriumhydridiä (55-prosenttinen öljysuspensio) ja sekoitetaan 1 tunti huoneenlämmössä. Tähän liuokseen lisätään sitten argonissa 300 mg 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-6 α -tosyylioksimetyyli-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, sekoitetaan vielä 15 minuuttia ja kaadetaan jääveteen. Sakka erotetaan suodattamalla, otetaan eetteriin, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Preparatiivisen ohutkerroskromatografian jälkeen saadaan 145 mg 6,6-etylenei-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 165,4°C.
30

UV: $\epsilon_{247} = 14\ 650$.

Kohdan 5a) mukainen lähtöaineyhdiste valmistetaan seuraavasti: Liuokseen, jonka muodostaa 102 g 15 α -hydroksi-18-metyyli-4-estreeni-3,17-dionia 500 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 50,9 ml bentsoyylikloridia samalla jäähdyt-
35

täen jäillä ja sen jälkeen sekoitetaan 1 tunnin ajan samalla jäähdyttäen. Sen jälkeen lisätään tipoittain 9 ml vettä ja sekoitetaan vielä tunnin ajan. Reaktioliuos sekoitetaan sitten jääveteen, muodostunut sakka erotetaan imusuodatuksella, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan raakatuotteena 146 g 15 α -bentsoyylioksi-18-metyyli-4-estreeni-3,17 dionia.

Liuokseen, jonka muodostaa 146 g 15 α -bentsoyylioksi-18-metyyli-4-estreeni-3,17-dionia 1,46 l:ssa dikloorimetaania, lisätään 441 ml etyleeniglykolia, 294 ml o-muurahaishapon trietyyliesteriä ja 7,3 g p-tolueenisulfoonihappoa ja sekoitetaan 1 tunti 50°C:ssa. Sitten lisätään 20 ml pyridiiniä, laimennetaan eetterillä ja pestään vedellä. Kuivaamisen ja haihdutuksen jälkeen saadaan raakatuotteena 165 g 15 α -bentsoyylioksi-3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-5- tai 5(10)-estren-17-onia.

Liuokseen, jonka muodostaa 320 g trimetyylisulfoksoniumjodidia 1,5 l:ssa DMSO:ta, lisätään 56,3 g jauhe-
maista natriumhydroksidia ja sekoitetaan 2,5 tuntia huoneenlämmössä. Vedellä jäähdyttäen lisätään sitten 165 g 15 α -bentsoyylioksi-3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-5- tai 5(10)-estren-17-onia 300 ml:ssa DMSO:ta ja sekoitetaan vielä 45 minuuttia. Reaktioliuos sekoitetaan sitten jääveteen, muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, otetaan eetteriin, pestään vedellä ja kuivataan. Haihduttamisen jälkeen saatu jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 79,2 g 3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-15 β ,16 β -metyyleeni-5- tai 5(10)-estren-17 β -onia öljynä.

Liuos, jonka muodostaa 62 g 3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-15 β ,16 β -metyyleeni-5- tai 5(10)-estren-17-onia 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania (THF), jäähdytetään -10°C:seen, sen jälkeen lisätään argonissa 186 g kalliometylaattia ja sen jälkeen tipoittain 124 ml tislattua propargyylialkoholia. Reaktioliuosta sekoitetaan vielä 45 tuntia samalla jäähdyttäen, sekoitetaan jääveteen, teh-

dään happamaksi laimealla rikkihapolla ja uutetaan dikloorimetaanilla. Kuivaamisen ja haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 23 g 3,3-etyleenidioksi-17 α -(3-hydroksi-1-propinyyli)-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-5- tai 5(10)-estren-17 β -olia öljynä.

23 g 3,3-etyleenidioksi-17 α -(3-hydroksi-1-propinyyli)-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-5- tai 5(10)-estren-17 β -olia liuotetaan 150 ml:aan 2-propanolia ja 150 ml:aan THF:ää ja hydrataan vedyllä käyttäen mukana 23 g Raney-nikkelikatalysaattoria. Sitten erotetaan katalysaattori suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännöksenä saadaan 23 g raakaa 3,3-etyleenidioksi-17 α -(3-hydroksipropyyli)-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-5- tai 5(10)-estren-17 β -olia öljynä.

23 g 3,3-etyleenidioksi-17 α -(3-hydroksipropyyli)-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-5- tai 5(10)-estren-17 β -olia sekoitetaan 230 ml:ssa dimetyyliformamidia (DMF) yhdessä 69 g:n kanssa pyridiniumdikromaattia 24 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioliuos sekoitetaan sitten etikkaesteeriin, saostuneet kromisuolat erotetaan imusuodatuksella ja suodos pestään vedellä. Haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 15 g 3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-19-nor-17 α -pregn-5-(5(10)-eeni-21,17-karbolaktonia öljynä.

15 g 3,3-etyleenidioksi-18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-19-nor-17 α -pregn-5- tai 5(10)-eeni-21,17-karbolaktonia sekoitetaan 150 ml:ssa metanolia yhdessä 15 ml:n kanssa 8-tilavuusprosenttista rikkihappoa 6 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioliuos laimennetaan sitten eetterillä, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä ja uudelleenkiteytettynä diisopropyylietteri/asetonista saadaan 8,5 g 18-metyyli-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 202,5-205,5°C. UV: λ_{240} = 17 400.

Esimerkki 6

5 a) Liuokseen, jonka muodostaa 4,0 g 15 β ,16 β -mety-
leeni-19-nor-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia
35 ml:ssa kiehuva metanolia, lisätään 2 ml pyrrolidiinia
ja kuumennetaan vielä 20 minuuttia palautusjäähdyttäen.
Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut sakka erotetaan imu-
suodatuksella ja pestään vielä pienellä määrällä kylmää
metanolia ja kuivataan tyhjiössä. Saadaan 4,3 g 15 β ,16 β -
metyleeni-19-nor-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dieeni-
10 21,17 karbolaktonia.

b) Liuokseen, jonka muodostaa 4,3 g 15 β ,16 β -mety-
leeni-3-pyrrolidino-19-nor-17 α -pregna-3,5-dieeni-21,17-
karbolaktonia 43,6 ml:ssa bentseeniä ja 87,2 ml:ssa etano-
lia, tiputetaan 4,3 ml formaliiniliuosta, sekoitetaan vie-
15 lä 1 tunti huoneenlämmössä ja haihdutetaan tyhjiössä. Saa-
tu raakatuote kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan
1,9 g 6 α -hydroksimetyyli-15 β ,16 β -metyyleeni-3-okso-19-nor-
17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp. on
246,9°C.

20 c) Liuokseen, jonka muodostaa 2,06 g 6 α -hydroksi-
metyyli-15 β ,16 β -metyyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-
21,17-karbolaktonia 20 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 3,14 g
p-tolueenisulfonihappokloridia, sekoitetaan sen jälkeen 3
tuntia huoneenlämmössä, lisätään 0,2 ml vettä, sekoitetaan
25 vielä tunti ja kaadetaan reaktioliuos jääveteen. Muodos-
tunut sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja
kuivataan. Saadaan 2,39 g 15 β ,16 β -metyyleeni-3-okso-6 α -tos-
yylioksimetyyli-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolakto-
nia.

30 d) Liuokseen, jonka muodostaa 3,84 g trimetyylisul-
foksoniumjodidia 75 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään
566 mg 55-prosenttista natriumhydridiä ja sekoitetaan sen
jälkeen 1 tunti huoneenlämmössä. Tähän liuokseen tipute-
taan 2,36 g 15 β ,16 β -metyyleeni-3-okso-6 α -tosyylioksimetyy-
35 li-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia 2 ml:ssa

dimetyylisulfoksidia, sekoitetaan sen jälkeen 30 minuuttia ja kaadetaan jääveteen. Saatu raakatuote kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 985 mg 6,6-etyleen-158,168-metyleen-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia, jonka sp on 211-214°C.

Kohdan 6a) mukainen lähtöaineyhdiste valmistetaan seuraavasti: Liuokseen, jonka muodostaa 69,2 g 15 α -hydroksi-4-estreeni-3,17-dionia 408 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 46,4 ml bentsoyylikloridia jäähdyttäen samalla jäällä ja sekoitetaan vielä 1 tunti jäähdyttäen. Sen jälkeen lisätään 5,7 ml vettä ja sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämmössä ja kaadetaan jääveteen. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 98,7 g 15 α -bentsoyylioksi-4-estreeni-3,17-dionia.

Liuokseen, jonka muodostaa 98,7 g 15 α -bentsoyylioksi-4-estreeni-3,17-dionia 4,5 l:ssa dikloorimetaania, lisätään 0°C:ssa 266,7 ml etyleeniglykolia, 177,8 ml O-muurahaishapon trietyyliesteriä ja 889 mg p-tolueenisulfonihappoa ja sekoitetaan tässä lämpötilassa 2,5 tuntia. Sen jälkeen lisätään vähän pyridiiniä ja pestään useita kertoja vedellä. Kun on kuivattu magnesiumsulfaattilla haihdutetaan tyhjiössä. Saatu raakatuote kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 69,1 g 15 α -bentsoyylioksi-3,3-etyleenidioksi-5- tai 5(10)-estren-17-onia.

Liuokseen, jonka muodostaa 47,0 g trimetyylisulfoksoniumjodidia 1 l:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 18,4 g 55-prosenttista natriumhydridiä ja sekoitetaan 1 tunti argonissa. Siihen tiputetaan liuos, jossa on 69,1 g 15 α -bentsoyylioksi-3,3-etyleenidioksi-5- tai 5(10)-estren-17-onia ja sekoitetaan 1 tunti huoneenlämmössä. Sen jälkeen sekoitetaan reaktioliuos jääveteen, muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja kuivataan. Saatu raakatuote kromatografoidaan alumiinioksidilla. Saadaan 41,5 g 3,3-etyleenidioksi-158,168-metyleen-5- tai 5(10)-estren-17-onia öljynä.

Liuokseen, jonka muodostaa 41,5 g 3,3-etyleenidioksi-15 β ,16 β -metyleeni-5- tai 5(10)-estren-17-onia

800 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonissa 0°C:ssa 148 g kaliumetylaattia ja sen jälkeen liuos, jossa on 57
5 ml propargyylialkoholia 57 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan vielä 2,5 tuntia huoneenlämmössä. Sitten tehdään happamaksi rikkihapolla, laimennetaan vedellä, uute-
taan etikkaesterillä ja pestään neutraaliksi vedellä. Kun on kuivattu ja haihdutettu tyhjiössä, jäännös kromatogra-
10 foidaan silikageelillä. Saadaan 38,0 g 17 β -hydroksi-17 α -(3-hydroksi-1-propinyyli)-15 β ,16 β -metyleeni-4-estren-3-onia, jonka sp on 161,3°C.

Liuos, jossa on 38,0 g 17 β -hydroksi-17 α -(3-hydroksi-1-propinyyli)-15 β ,16 β -metyleeni-4-estren-3-onia 1
15 litrassa tetrahydrofuraania, hydrataan 5,0 g:lla tris-trifenyyli-
fosfiinirodium-I-kloridia ja haihdutetaan sen jälkeen tyhjiössä. Saadaan 43,0 g 17 β -hydroksi-17 α -(3 hydrok-
sipropyyli)-15 β ,16 β -metyleeni-4-estren-3-onia.

Liuokseen, jossa on 43,0 g 17 β -hydroksi-17 α -(3-hydrok-
20 sipropyyli)-15 β ,16 β -metyleeni-4-estren-3-onia 1,4 lit-
rassa dimetyyliformamidia, lisätään 160 g pyridiinidi-
kromaattia ja sekoitetaan yli yön huoneenlämmössä. Reak-
tioliuos sekoitetaan sitten 7 litraan etikkaesteriä, ero-
tetaan saostuneista kromisuoloista imusuodatuksella ja
25 suodos pestään vedellä. Haihdutuksen jälkeen jäännös kro-
matografoidaan silikageelillä. Saadaan 22,5 g 15 β ,16 β -me-
tyleeni-19-nor-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolak-
tonia, jonka sp on 191,2°C.

Esimerkki oraalisesti annettavan, rakeiden muodossa
30 olevan ehkäisyvalmisteen koostumukseksi:

Ydin:

2,000 mg 6,6-etyleeni-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-17 α -
pregn-4-eeni-21,17-karbolaktonia

0,050 mg etinyyliestradiolia

35 31,100 mg laktoosia

0,050 mg etinyyliestradiolia

31,100 mg laktoosia

18,000 mg maissitärkkelystä

2,100 mg poly-N-vinyylipyrrolidonia

5 1,650 mg talkkia

0,100 mg magnesiumstearaattia

55,000 mg kokonaispaino, joka täydennetään tavanomaisella sakkaroosiseoksella (kuori) noin 90 mg:ksi.

Hormonivaikutuksen tarkastelu

10 Antialdoseronivaikutus todetaan ja mitataan Hollmannin koemallissa (G. Hollmann et al., Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spironolactonen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 (1964), s. 419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss. Med. Fak. FU Berlin, 15 1966).

Tulokset gestageenisesta vaikutuksesta saadaan Clauberg-kokeessa, kun tehoaineita on annettu kastroiduille naaraskaniineille subkutaanisesti. Kohdun limakalvon sekretorinen muutos määritetään histologisista näytteistä. Määrittäminen tapahtuu McPhail-asteikon mukaan (arvos-
20 teluasteikko 1 - 4; 1 = ei muutosta, 4 = täydellinen muuttuminen).

Raskauden pysyvyyskokeessa rotilla ilmoitetaan koe-
25 aineiden subkutaanisen antamisen jälkeen raskauden kahdeksannesta kahdenteenkymmenenteensimmäiseen päivään saakka elävien ja kuolleiden sikiöiden lukumäärä ja lasketaan prosentuaalinen raskauden pysyvyys.

Kuten seuraavasta taulukosta ilmenee, keksinnön mu-
30 kaisilla yhdisteillä 2 ja 3 on hyvän aldosteroniantagonistisen vaikutuksen ohella voimakkaampi gestageeninen teho kuin tunnetulla vertailuyhdisteellä 1.

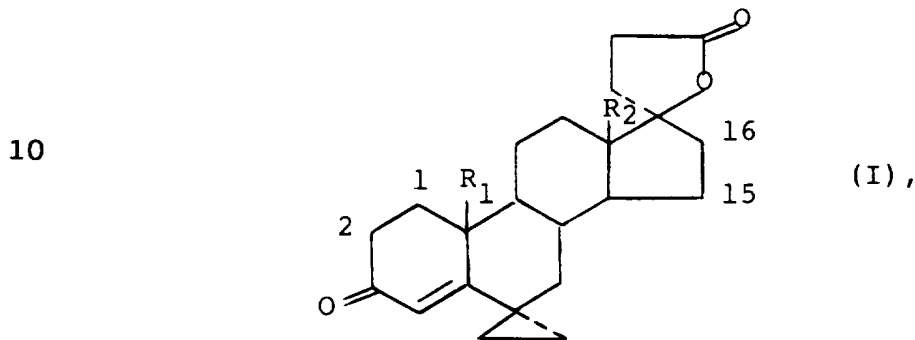
Nro	Aine	Antialdosteronikoe		Clauberg-koe		Raskaudenpysyvyyskoe	
		p.O. (spironolaktoni =1)	Annos	S.C. [mg]	McPhail-arvo	Annos	S.C. [mg]
1	6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dime- tyleen-3-okso-17 α - pregn-4-eeni-21,17- karbolaktoni (ver- tailu)	5-7	1	0,3	3,2	3	85
				0,1	2,1	1	74
				0,1	1,1	0,3	3
						0,1	0
2	6,6-etyleen-15 β ,16 β - metyleen-3-okso-17 α - pregn-4-eeni-21,17-kar- bolaktoni	5	0,3	0,1	2,9	0,1	60
				0,03	2,6	0,03	11
				0,03	1,3	0,01	0
3	6,6-etyleen-15 β ,16 β - metyleen-3-okso-19- nor-17 α -pregn-4-eeni- 21,17-karbolaktoni	1	0,3		2,8		

16

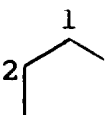
82252

Patenttivaatimukset

1. Hedelmöitymisen ehkäisyyn käytettävät 6,6-ety-
leeni-15,16-metyleeni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-kar-
5 bolaktonit, joilla on yleinen kaava I



15

jossa  tarkoittaa yksinkertaista CC-sidosta tai
CC-kaksoissidosta;

R₁ tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää;

20 R₂ tarkoittaa metyyli- tai etyyliiryhmää ja



25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleeni-15 β ,16 β -metylee-
ni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoni.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleeni-15 β ,16 β -metylee-
ni-3-okso-17 α -pregna-1,4-dieeni-21,17-karbolaktoni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleeni-15 α ,16 α -metylee-
ni-3-okso-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoni.

35 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -

n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleen-15 α ,16 α -metyleeni-3-okso-17 α -pregna-1,4-dieeni-21,17-karbolaktoni.

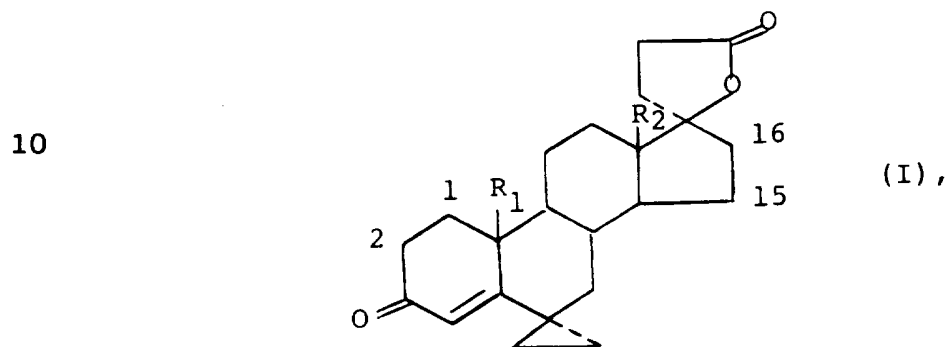
5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleen-18-metyyli-
15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-
karbolaktoni.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 6,6-etyleen-15 β ,16 β -metyleeni-3-okso-19-nor-17 α -pregn-4-eeni-21,17-karbolaktoni.

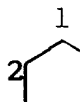
10 8. Hedelmöitymisen ehkäisyyn käytettävä koostumus,
t u n n e t t u siitä, että se sisältää jonkin patentti-
vaatimuksista 1 - 7 mukaista yhdistettä.

Patentkrav

1. 6,6-etylen-15,16-metylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolaktoner som används för kontraseption och med
5 den allmänna formeln I



15

vari  är en enkel CC-bindning eller CC-dubbelbindning;

20 R_1 är en väteatom eller en metylgrupp; R_2 är en metyl- eller etylgrupp, och



25

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-15 β ,16 β -mety-
len-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolakton.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
30 t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-15 β ,16 β -mety-
len-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-karbolakton.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-15 α -16 α -mety-
len-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolakton.

35 5. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -

t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-15 α ,16 α -metylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-karbolakton.

5 6. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-18-metyl-15 β ,
16 β -metylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolakton.

7. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 6,6-etylen-15 β ,16 β -metylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-karbolakton.

10 8. Komposition som används för kontraseption,
k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1 - 7.