



C

Patentti myönnetty - Patent beviljats
Patent beviljats 10 01 1990
(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07J 71/00, 61/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	830652
(22) Hakempäivä - Ansökningsdag	28.02.83
(24) Alkupäivä - Löpdag	28.02.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.09.83
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
01.03.82 FR 8203338	

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Roussel-Uclaf, 35 Boulevard des Invalides, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Philibert, Daniel, 16, rue Chevalier, La Varenne Saint-Hilaire, France, (FR)
2. Teutsch, Jean Georges, 3, rue Lavoisier, Pantin, France, (FR)
3. Costerousse, Germain, 10, rue des Réservoirs, Saint-Maurice, France, (FR)
4. Deraedt, Roger, 23, Allée J.B. Clément, Pavillons-Sous-Bois, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 19-nor- Δ 4,9-steroidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 19-nor- Δ 4,9-steroider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB C 1595132 (C 07 J 1/00),
CA vol. 95 (1981) viite 98135g: Steroids vol. 37 nro 4, 1981, Holden-Day,
San Francisco (US) p. 361-382

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee yhdisteiden valmistusta,
joiden kaava on:

jossa R_1 on substituoimaton tai substituoi-
tu tienyyli- tai fenyyli- tai fenyyli-
sykloalkyyli, naftyyli, fenyyli-fenyyli,
alkyyli tai alkenyyli,

R_2 on metyyli tai etyyli,

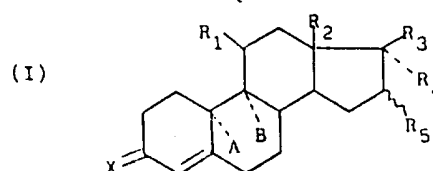
R_3 on H, OH, substituoimaton tai substituoi-
tu alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-
ryhmä, asetyyli, hydroksiasetyyli, karboksialk-
oksi, joka voi olla esteröity tai suolan
muodossa, hydroksialkyyli, joka voi olla
esteröity

R_4 on H, OH tai alkyyli-, alkenyyli- tai
alkynyyli-ryhmä, jotka voivat olla substi-
tuoituja amino- alkyyliamino- tai dialkyy-
liaminoryhmällä, halogeeniatomilla tai tio-
alkyyli-, alkoksi-, trialkyyli- tai
syanoryhmällä,

R_5 on H tai metyyli,

X on O, hydroksi-imino tai alkoksi-imino,
A ja B muodostavat α -epoksidi-
ryhmän tai
lisäsidoksen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpo-
isia lääkteinä, erityisesti niiden erin-
omaisen antiglukokortikoidisen, progesto-
mimettisen tai antiprogestomimettisen,
androgeenisen tai antiandrogeenisen akti-
viteetin johdosta.



Uppfinningen hänför sig till framställning av föreningar med formeln
 vari R_1 är osubstituerad eller substituerad tienyl- eller fenylgrupp, eller furyl, cykloalkyl, naftyl, fenyl-fenyl, alkyl eller alkenyl,

R_2 är metyl eller etyl,

R_3 är H, OH eller en osubstituerad eller substituerad alkyl-, alkenyl-, eller alkynylgrupp, acetyl, hydroxiacetyl, karboxialkoxi, vilken kan vara förestrad eller i form av ett salt, hydroxialkyl, vilken kan vara förestrad,

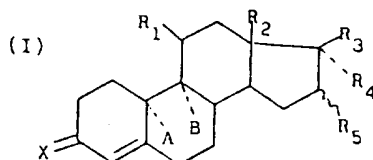
R_4 är H, OH eller en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupp, vilka kan vara substituerade med en amino-, alkylamino- eller dialkylaminogrupp, en halogenatom eller en tioalkyl-, alkoxi-, trialkylsilyl- eller cyanogrupp,

R_5 är H eller metyl,

X är O, hydroxiimino eller alkoxiimino,

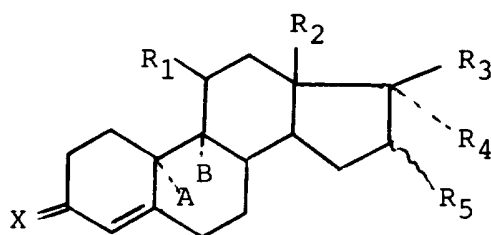
A och B bildar en Δ -epoxigrupp eller en ytterligare bindning.

Föreningarna med formeln I är användbara såsom läkemedel, isynnerhet till följd av deras utmärkta antiglukokortikoida, progestomimetiska eller anti-progestomimetiska, androgeniska eller anti-androgeniska aktivitet.



Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 19-nor- Δ 4,9-steroidien valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 19-nor- 4,9-steroidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)



I

jossa R_1 tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä hydroksi-, halogeeni-, trifluorimetyyli-, C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksi-, tioalkyyli mahdollisesti hapettuneessa sulfoksidi- tai sulfonimuodossa, alkenyylioksi, jossa on enintään 6 hiiliatomia, ja fenyylioksi,

tai R_1 tarkoittaa fenyyli-fenyyli-ryhmää

R_2 tarkoittaa metyyli- tai etyyli-ryhmää;

R_3 on vetyatomi tai hydroksi-, asetyyli- tai hydroksiasetyyli-ryhmä tai tert-butoksykarbonyylimetoksyryhmä,

R_4 on propynyli-ryhmä,

R_5 on vetyatomi,

X on happiatomi tai syn- tai anti-muodossa olevaa, 1-4 hiiliatomia käsittävää hydroksi-imino- tai alkoksi-imino-ryhmää;

A ja B tarkoittavat α -epoksyryhmää tai toista sidosta hiiliatomien 9 ja 10 välillä; sillä edellytyksellä,

että A ja B eivät muodosta toista sidosta niiden hiiliatomien välillä, joihin ne ovat kiinnittyneet kun X on happiatomi.

5 R_1 esittää vinyyliryhmää, R_2 esittää hydroksiryhmää ja R_3 esittää vetyatomia.

Tienyyliryhmien substituenttien joukosta voidaan mainita halogeeniryhmät kuten fluori, kloori, bromi, alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, haloalkyyliiryhmät kuten trifluorimetyyli. Sykloalkyyliiryhmät voivat olla syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyli-
10 ryhmiä. Kun R_1 merkitsee substituotua fenyyliä, niin fenyylin substituenttien joukosta, voidaan mainita alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli,
15 isopentyyli, heksyyli. Alkoksi- ja tioalkyyliiryhmät ovat edellä mainittujen alkyyliryhmien johdannaisia. Alkoksi- tai tioalkyyliiryhmät ovat edullisia.

Alkenyylioksiiryhmät ovat edullisesti vinyylioksi- tai allyylioksiiryhmiä.

20 R_1 :n merkityksistä alkyyliryhmä voidaan mainita edelliset alkyyliryhmät.

R_2 -ryhmien joukosta edullisin on metyyliiryhmä.

R_3 -ryhmien joukosta, joita ei edellä ole mainittu, parhaita ovat tert-butoksikarbonyylimetoksi, mahdollisesti suolan muodossa esimerkiksi alkaalimetalli-, maa-alkalimetalli-, magnesium- tai ammoniumsuolana.
25

Voidaan mainita esimerkiksi natrium-, kalium-, litium-, kalsium-, magnesium- tai ammoniumsuolat.

Natriumsuola on edullisin.

30 X:n merkityksistä alkyylioksiimi on edullisin metyylioksiimi.

Keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä edellä määriteltujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R_1 on hydroksiryhmä, R_2 on propynyyliryhmä,
35 R_3 on metyyliiryhmä ja R_4 on vetyatomi ja sellaisten yhdis-

teiden valmistamiseksi, joissa R_3 on asetyyliryhmä, R_4 on metyyliiryhmä tai vetyatomi ja R_1 on mahdollisesti substituoitu fenyyliiryhmä.

Keksinnön mukaisesti saatujen parhaiden yhdisteiden
5 joukosta voidaan mainita ne, joissa R_1 on fenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu jollakin seuraavista ryhmistä: kloori, fluori, tiometyyli, metyyliisulfonyyli, metoksi, hydroksi ja allyylioksi.

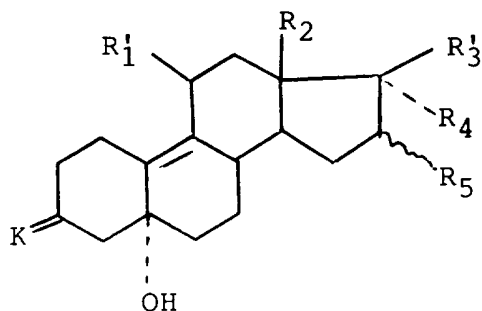
Eräs yhdisteryhmä edullisia yhdisteitä on sellaiset
10 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A ja B tarkoittavat epoksiryhmää.

Jäljempänä kuvatuissa esimerkeissä kuvatut yhdisteet ovat tietysti erityisen hyviä. Sellaisia ovat siten etenkin seuraavat yhdisteet:

- 15 - 11 β -(4-kloorifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni;
- 11 β -(4-tiometyylifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni;
- 11 β -(3-fluorifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-
20 -estra-4,9-dien-3-oni;
- 11 β -(4-tiometyylifenyyli)-17 α -metyyli-19-norpregna-4,9-dien-3,20-oni;
- 11 β -(4-tiometyylifenyyli)-16 α -metyyli-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dioni;
- 25 - 11 β -[3-(2-propenylioksi)fenyyli]-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni;
- 9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-11 β -(4-metoksifenyyli)-17 α -(1-propynyli)-estra-4-en-3-oni;
- 9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-11 β -[(4-metyyliisulfonyli)-
30 fenyyli]-17 α -(1-propynyli)-estra-4-en-3-oni;
- 11 β -[(3-fluorifenyyli)-3-hydroksi-imino-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-17 β -olin anti-isomeeri;
- 17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-11 β -(4-hydroksifenyyli)-estra-4,9-dien-3-oni; ja erityisesti
35 - 11 β -(4-tiometyylifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-

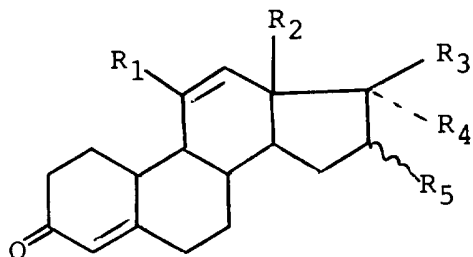
11)estra-4,9-dien-3-oni.

Keksinnölle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka yleinen kaava on (II)



(II)

jossa K on ketoniryhmä, joka on suojattu ketaalin, tioke-
taalin, oksiimin tai metyylioksiimin muodossa R₃' tarkoit-
taa samaa kuin R₃ edellä ja lisäksi se voi olla suojattu
asetyyli-ryhmä, R₁' tarkoittaa samaa kuin R₁ ja lisäksi se
voi olla suojatulla hydroksiryhmällä substituoitu fenyyli-
ryhmä, R₂, R₄ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan dehydratointiaineen kanssa, joka helposti
vapauttaa suojatun tai suojatut ryhmät, yhdisteen saami-
seksi, jonka kaava on (I_A)



(I_A)

ja joka alistetaan yhteen tai useampaan seuraavista reaktioista missä tahansa järjestyksessä:

5 a) hapetusreaktio siten, että saadaan yhdisteitä, joissa A ja B muodostavat epoksiryhmän, ja kun R_1 sisältää rikkiatomin, se hapetetaan sulfoksidiksi tai sulfoniksi;

b) reaktio hydroksyyliamiinin tai hydroksyyliamiinin alkyloidun johdannaisen kanssa siten, että saadaan yhdisteitä, joissa X on hydroksi-imino- tai alkoksi-imino-ryhmä;

10 c) sellaisten yhdisteiden mahdollinen hydrolyysi ja mahdollinen suolan muodostus, joissa R_3 on tert-butoksikarbonyylimetoksiryhmä.

Eräässä tämän menetelmän parhaassa toteuttamistavassa dehydratoiva aine, joka pystyy vapauttamaan suojaavan tai suojaavat ryhmät, jotka ovat ketoni- tai hydroksiryhmiä, on sulfonihartsit (happomuodossa), esimerkiksi kaupallinen sulfonihartsit, jossa on polystyreenirunko tai styreeni/divinyylibentseenipolymeerirunko, mutta voidaan myös käyttää epäorgaanista happoa kuten kloorivetyhappoa tai rikkihappoa alemmassa alkanolissa, tai perkloorihappoa etikkahapossa tai sulfonihappoa kuten paratolueenisulfonihappoa.

20 Hapetin on mieluiten perhappo kuten metaklooriperbentsoehappo, peretikkahappo tai perftaalihappo. Voidaan myös käyttää pelkkää hapetettua vettä heksakloori- tai heksafluoriasetonin läsnäollessa.

Tietenkin hapetuksen kohteena olevien ryhmien lukumäärästä riippuen voidaan käyttää yhtä tai useampia ekvivalentteja hapetinta.

30 Jos siis halutaan hapettaa esimerkiksi R_1 :ssä oleva rikkiatomi sulfoniksi ja kaksoissidos epoksidiksi, täytyy tietysti käyttää ainakin kolmea ekvivalenttia hapetinta.

Hydroksyyliamiinin tai hydroksyyliamiinin alkyloidun johdannaisen, mieluiten metyylihydroksyyliamiinin reaktio suoritetaan mieluiten alkoholissa kuten etanolis-

35

sa. Mieluiten käytetään myös suolaa, erityisesti hydrok-syyliamiinin tai sen alkyloidun johdannaisen hydroklori-dia.

5 Mahdollinen hydrolyysi ja suolan muodostus yhdis-teille, joissa R_3 on tert-butoksikarbonyylimetoksiryhmä, suoritetaan tavanmukaisissa olosuhteissa.

Hydrolyysi voidaan suorittaa pystyjäähdyttäjän alla orgaanisessa liuottimessa kuten bentseenissä hapon kuten paratolueenisulfonihapon läsnäollessa.

10 Voidaan käyttää myös emäksistä hydrolyysiä emäksen läsnäollessa, jota seuraa liuoksen tekeminen happameksi.

Parhaassa suoritustavassa yllä oleva menetelmä to-teutetaan käyttämällä kaavan II mukaisia yhdisteitä, jois-sa R_3' on hydroksiryhmä, R_4 on propynyyliryhmä, R_2 on me-tyyliryhmä ja R_5 on vetyatomi tai yhdisteitä, joissa R_3' on asetyyliryhmä, R_4 on metyyliiryhmä tai vetyatomi ja R_1' on mahdollisesti substituoitu fenyyliiryhmä, sekä yhdistei-tä, joissa R_1' -ryhmä on fenyyliiryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu jollakin seuraavan ryhmän radikaaleista:
20 kloori, fluori, tiometyyli, metyyliisulfonyyli, metoksi, hydroksi ja allyylioksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden happoad-di-tiosuolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa ovat erityisen mielenkiintoisia farmakologiselta kannalta;
25 niillä on erityisesti huomattava antiglukokortikoidivai-kutus kuten myöhemmin esitettyjen kokeiden tulokset osoit-tavat.

Tutkimuksilla yhdisteiden vaikutuksesta hormonire-septoreihin on voitu todistaa niiden progestomimeettiset
30 tai antiprogestomimeettiset androgeeniset tai antiandro-geeniset vaikutukset.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä sekä niiden happoad-ditiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa voidaan siis käyttää lääkkeinä pääasiassa hoidet-
35 taessa glukokortikoidien sekundäärisiä vaikutuksia, niitä voidaan myös käyttää hoidettaessa vaivoja, jotka johtuvat

glukokortikoidien liikaerityksestä ja etenkin yleensä van-
henemista hoidettaessa ja erityisesti hoidettaessa kor-
keaa verenpainetta, verisuonten kalkkeutumista, luuston
haurastumista, sokeritautia, liikalihavuutta sekä immuno-
5 logista hylkimistä ja unettomuutta.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoaddi-
tiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen kans-
sa, joilla on antiprogestomimeettisiä ominaisuuksia, voi-
daan käyttää raskauden ehkäisyyn; niitä voidaan käyttää
10 hormonaalisten häiriöiden hoitoon; niillä voi muutoinkin
olla merkitystä hoidettaessa hormoneista riippuvaisia syö-
päkasvaimia.

Tietyillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden
happoadditiosuoloilla farmaseuttisesti hyväksyttävien hap-
15 pojen kanssa voi myös olla progestomimeettisiä ominaisuuksia
ja niitä voidaan siten käyttää hoidettaessa kuukautis-
ten puutetta, kuukautishäiriöitä ja keltarauhashormonin
puutetta.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoaddi-
20 tiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kans-
sa, joilla on antiandrogenisiä ominaisuuksia, voidaan
käyttää hoidettaessa eturauhasen liikakasvua ja syöpää,
androgenien liikatuotantoa, anemiasa, hirsutismia ja ak-
nea.

25 Tarvittava annostus vaihtelee hoidon kohteen ja
annostustavan mukaan; se voi vaihdella esimerkiksi 10
mg:sta 1 g:aan päivässä aikuisella suun kautta annostel-
tuna.

Kaavan I mukaisia uusia yllä kuvattuja yhdisteitä
30 ja niiden suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmis-
teiden valmistamiseen, joissa vaikuttavana aineena on ai-
nakin yksi mainituista yhdisteistä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja käy-
tetään annosteltaessa ruoansulatuskanavan kautta, parente-
35 raalisesti tai paikallisesti. Niitä voidaan määrätä pääl-

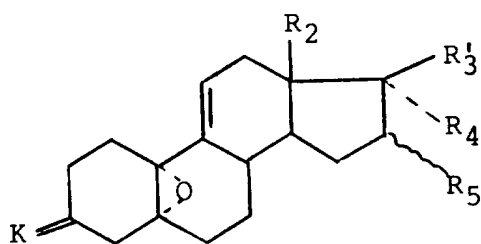
lystämättöminä tai päällystettyinä tabletteina, kapselina, rakeina, suppositoreina, injektoitavina valmisteina, voiteina, salvoina, geeleinä, jotka valmistetaan tavanomaisin menetelmin.

5 Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet voidaan sekoittaa kaikkiin täyteaineisiin, joita tavallisesti käytetään näissä farmaseuttisissa valmisteissa, kuten talkkiin, arabikumiin, laktoosiin, tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin, kaakaovoihin, vesipitoisiin tai ei-vesipitoisiin kantajiin, eläin- tai kasvirasvoihin, parafiini-
10 johdannaisiin, glykoleihin, erilaisiin vaahdottajiin, dispesantteihin tai emulgaattoreihin, säilöntäaineisiin.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava on III

15

20

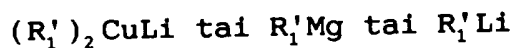


(III)

25

jossa K, R₂, R'₂, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

30



jossa R'₁ merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on halogeeni, tarvittaessa kupari(I)halogenidin läsnäollessa katalyyttisinä määrinä.

35

Kun käytetään yhdistettä, jonka kaava on (R'₁)₂CuLi,

toimitaan edullisesti lämpötilassa, joka on -100°C :n ja 0°C :n välillä.

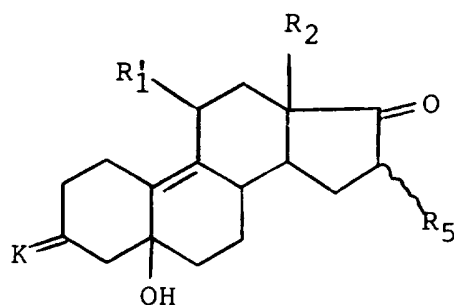
Kun käytetään yhdistettä, jonka kaava on $\text{R}'_1\text{MgHal}$, Hal on edullisesti bromi- tai klooriatomia ja katalyyttisten kuparikloridi- tai bromidimäärien läsnäollessa edullisesti lämpötilassa, joka on -40°C :n ja 0°C :n välillä.

Kun käytetään yhdistettä, jonka kaava on $\text{R}'_1\text{Li}$, toimitaan katalyyttisten kuparikloridi- tai bromidimäärien läsnäollessa lämpötilassa, joka on -40°C :n ja 0°C :n välillä.

Kupari(I)halogenidi on mahdollisesti dialkyyylisulfidikompleksin muodossa.

Kaikissa tapauksissa reaktiot suoritetaan orgaanisessa liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten esim. etyylietterissä, isopropyylieetterissä tai tetrahydrofurassa.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 on hydroksyyli-ryhmä voidaan myös saada saattamalla alkyyli-, alkenyyli- tai propenyylimagnesiumhalogenidi reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa



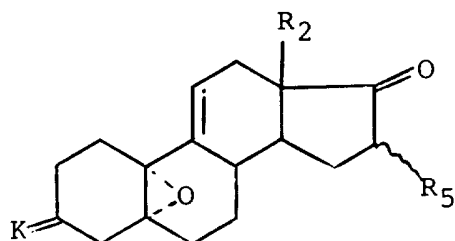
IV

30

josa K , R'_1 , R_2 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä. Kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan $(\text{R}'_1)_2\text{CuLi}$, $\text{R}'_1\text{MgHal}$ tai $\text{R}'_1\text{Li}$ reagoimaan edellä kuvatuissa olosuhteissa kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa

35

5



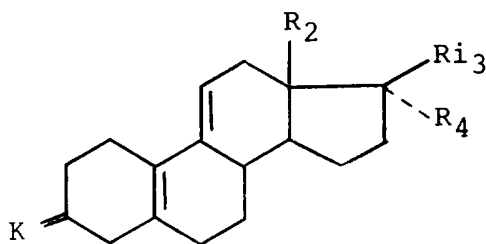
(V)

10

Kaavojen III ja V mukaiset yhdisteet ovat suurelta osin tunnettuja kirjallisuudessa tai niitä voidaan valmistaa käyttämällä lähtöaineina kirjallisuuden mukaisia yhdisteitä.

Nämä yhdisteet valmistetaan yleensä saattamalla hapetin kuten vetyperoksidi katalysaattorin läsnäollessa tai orgaaninen perhappo reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

25



30

jossa R₁₃ ja R₁₄ ovat samoja kuin edellä kuvatut R₃ ja R₄ tai R₁₃ ja R₄ muodostavat yhdessä ketoryhmän.

Jäljempänä olevassa esimerkiosassa esitetyt valmistukset ovat esimerkiksi lähtöyhdisteiden III ja V valmistamisesta.

Valmiste 1: 3,3-etyleenibis(oksi)-17 α -(1-propynyli)-
11 β -(2'-tienyyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli

Lisätään 0,82 g kupari(I)kloridia -25°C:ssa
typpi-atmosfäärissä 162 cm³:iin tienyyli-magnesiumbromi-
5 dia tetrahydrofuraanissa (1,05 M/l).

Sekoitetaan 15 minuuttia ja lisätään tipoit-
tina liuos, jossa on 15 g 3,3-etyleenibis(oksi)-5 α ,10 α -epok-
si-17 α -(1-propynyli)-estr-9(11)-en-17 β -olia 80 cm³:ssä
tetrahydrofuraania, siten, että lämpötila ei nouse
10 -20°C:een yläpuolelle.

Pidetään typpi-atmosfäärissä, sekoitetaan -25°C:
ssa 17 tuntia, sitten 0°C:ssa 2 tuntia. Sitten seos kaa-
detaan jääkylmään ammoniumkloridiliuokseen.

Sekoitetaan, uutetaan eetterillä, orgaaninen faa-
15 si pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan alenne-
tussa paineessa, jolloin saadaan 18,8 g raakatuotetta.
Se puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä elu-
anttina kloroformi-etyyliasetatti(9-1) ja saadaan
eristetyksi 9,85 g yhdistettä, jonka sp. = 250°C.

20 Lähtöaineen valmistus:

Valmistuksessa 1 käytetty lähtöaine 3,3-etyleenibis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynyli)estr-9(11)-en-
17 β -oli on valmistettu seuraavasti:

a) 3,3-bismetoksi-17 α -(1-propynyli)estra-
25 5-(10),9(11)-dien-17 β -oli

α propyynimagnesiumbromidi:

Lisätään typpi-atmosfäärissä 350 cm³ etyyli-magne-
siumbromidiliuosta tetrahydrofuraaniin (1,1 M/l). Jääh-
dytetään 0°C:seen ja propyyniä kuplitetaan liuokseen
30 2 tuntia ja pidetään lämpötila +10°C:ssa jäähauteen
avulla.

Annetaan lämpötilan nousta takaisin 20°C:een ja
jatketaan propyynin kuplittamista.

β) Kondensatio:

35 Edelliseen liuokseen lisätään 20°C:ssa 50 minuu-

tin aikana liuos, jossa on 50 g 3,3-bismetoksiestra-5(10),9(11)-dien-17-onia 240 cm^3 :ssä tetrahydrofuraa-
 5 nia ja 2 tippaa trietyyliamiinia, sekoitetaan 75 minuut-
 tia, sitten seos kaadetaan jääkylmään ammoniumkloridin
 vesiliuokseen.

Sekoitetaan 15 minuuttia, sitten uutetaan eet-
 terillä, ja pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin
 vesiliuoksella, jossa on 2 tippaa pyridiiniä. Kuivataan,
 konsentroidaan alennetussa paineessa ja saadaan 62,4 g
 10 raakatuotetta, 974 mg tätä yhdistettä kromatografoidaan
 silikageelillä eluanttina etyylietteri/-petrolieet-
 teri (kp. $60-80^\circ\text{C}$), jolloin saadaan 744 mg puhdistettua
 yhdistettä, joka kiteytyy kuumassa seoksesta, jossa
 on $5,5 \text{ cm}^3$ isopropyylieetteriä, $0,4 \text{ cm}^3$ metyleeniklori-
 15 dia ja hiukan pyridiiniä. Suodatetaan, konsentroidaan
 kiteytetään ympäyskiteen avulla, kuivataan ilmassa,
 pestään isopropyylieetterillä, kuivataan ja saadaan
 444 mg puhdasta yhdistettä, jonka sp. = 138°C .

b) 3,3-etylenei-bis(oksi)-17 α -(1-propynyli)-
 20 estra-5(10),9(11)-dien-17 β -oli:

Lisätään typpi-atmosfäärissä 88,5 g a)-kohdassa
 saatua yhdistettä $442,5 \text{ cm}^3$:iin glykolia. Lämmitetään
 sekoittaen 60°C :seen typpi-atmosfäärissä ja lisätään
 4,425 g pyridiinihydrokloridia. Annetaan sekoittua 15
 25 minuuttia 60°C :ssa, sitten jäähdytetään 20°C :seen, jääh-
 dytyksen aikana (40°C :ssa) lisätään $17,7 \text{ cm}^3$ trietyy-
 liamiinia. 20°C :een suspensio kaadetaan 3 l:aan jääkyl-
 mää vettä.

Pidetään 1 tunti 0°C :ssa, sitten kuivataan ilmas-
 30 sa, pestään vedellä, kuivataan, jolloin saadaan 75,4 g
 yhdistettä, jonka sp. = $135-140^\circ\text{C}$.

c) 3,3-etylenei-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -
 (1-propynyli)estr-9(11)-en-17 β -oli:

Jäähdytetään 0°C :een 30 g b)-kohdassa saatua
 35 yhdistettä, joka on 150 cm^3 :ssä metyleenikloridia, joka

sisältää 2 tippaa pyridiiniä, sitten lisätään 1,8 cm³ heksafluoriasetonin seskvihydraattia, sitten lisätään tipottain 4,35 cm³ 85 %:sesti hapetettua vettä, sekoitetaan 0°C:ssa 72 tuntia, sitten kaadetaan seokseen, jossa on 250 g jätettä 500 cm³:ssä 0,2 N natriumtiosulfonaattia. Sekoitetaan, sitten uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään, kuivataan, konsentroidaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 31,6 g haluttua yhdistettä.

10 Valmiste 2: 3,3-etyleenibis(oksi)-11 β -(p-fluorifenyyli)-17 α -(1-propynylyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli:

Annetaan p-fluorifenyyylimagnesiumbromidin reagoi-da samoissa olosuhteissa kuin valmisteessa 1 saman yhdisteen 3,3-etyleenibis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynylyli)estr-9(11)-en-17 β -olin kanssa kuparikloridin läsnäollessa tetrahydrofuraanissa.

Kromatografian jälkeen saadaan haluttu yhdiste $[\alpha]_D = -57,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1 % CHCl₃)

20 Valmiste 3: 3,3-etyleenibis(oksi)-11 α -(p-trifluorimetyylifenyyli)-17 β -(1-propynylyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli:

Valmistus suoritetaan kuten valmisteissa 1 ja 2 käyttämällä p-trifluorimetyylifenyyylimagnesiumbromidin reaktiota saman yhdisteen kanssa.

25 Saadaan haluttu yhdiste, jonka $[\alpha]_D = -56^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,4 % CHCl₃).

Valmiste 4: 3,3-bis-metoksi-11 β -metyyli-17 α -(1-propynylyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli:

30 Jäähdytetään typpiatmosfäärissä 0°C:seen seos, jossa on 11,4 g kuparijodidia 120 cm³:ssä eetteriä ja lisätään 30 minuutin aikana 69 cm³ 1,74 M metyyli-litiumia eetterissä. Sekoitetaan vielä 10 minuuttia 0°C:ssa, sitten lisätään tipottain 30 minuutin aikana 5,5 g 3,3-bis-metoksi-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynylyli)estr-9(11)-en-17 β -olia 50 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Anne-

taan sekoittua 2 tuntia 0°C:ssa, kaadetaan sitten kylmään ammoniumkloridin vesiliuokseen. Sekoitetaan yksi tunti huoneen lämpötilassa. Uutetaan eetterillä, pestään kuivataan, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan 5,7 g raakatuotetta.

Kromatografoidaan 6,8 g edellä saatua yhdistettä silikageelillä eluanttina metyleenikloridi-asetonia (9-1), 1°/oo trietyyliamiinia. Saadaan 4,05 g haluttua yhdistettä, jonka $n_D^{20} = 1,35$. $n_D^{20} = 1,35 \pm 0,02$ (c = 1 % CHCl₃).

Lähtöaineen valmistus:

Valmisteen 4 lähtöaineena käytetty 3,3-bis-metoksi-5,10-epoksi-17-(1-propynyli)estr-9(11)-en-17-oli on valmistettu seuraavasti:

Lisätään typpiatmosfäärissä 62,4 g valmistees-
sa 1 valmistettua 3,3-bis-metoksi-17-(1-propynyli)-
estra-5(10,9(11)-dien-17-olia 280 cm³:iin metyleeni-
kloridia. Jäähdytetään 0°C:een sekoittaen ja lisätään
kerralla 8,5 cm³ heksafluoriasetonin seskvihydraattia,
sitten tipottain 10,1 cm³ 85 %:sesti hapetettua vettä.
Annetaan sekoittua 41 tuntia 0°C:ssa, kaadetaan seok-
seen, jossa on 1,4 l 0,5 M/l natriumbisulfiittiliuosta,
200 g jäätä ja 5 tippaa pyridiiniä. Sekoitetaan 15 mi-
nuuttia, uutetaan sitten metyleenikloridilla, jossa
on 2 tippaa pyridiiniä. Orgaaninen faasi pestään vedel-
lä, jossa on hieman pyridiiniä, kuivataan, konsentroi-
daan kuiviin, jolloin saadaan 63,8 g haluttua yhdistet-
tä.

Valmiste 5: 3,3-metoksi-(1,2-propandienyyli)-17-(1-pro-
pynyli)estr-9-en-5,17-dioli:

Liiumallenyyli (CH₂ = C = CHLi)

Jäähdytetään 0°C:seen 300 cm³ kuivaa tetrahydro-
furaania ja kuplitetaan alleenikaasua, kunnes sitä on
liuennut noin 18-20 g. Sitten jäähdytetään -70°C:seen
ja lisätään tipottain 30 minuutin aikana 180 cm³ 1,35 N

n-butyylilitiumia n-heksaanissa. Sekoitetaan 1 tun-
ti -70°C :ssa.

β) Diallenyyli kuprolitium $[(\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH})_2 \text{CuLi}]$

Edelliseen suspensioon lisätään pieninä eri-
5 nä 15 minuutin aikana 24,66 g dimetyylisulfidi-, kupa-
ribromidikompleksia. Sekoitetaan vielä 1 tunti 30 min
 -70°C :ssa.

γ) Epoksidin kondensaatio

Lisätään tipottain -70°C :ssa ja 10 minuutin aika-
10 na liuos, jossa on 11 g 3,3-bis-metoksi-5 α ,10 α -epoksi-
17 α -(1-propynyly)estr-9(11)-en-17 β -olia 60 cm^3 :ssa
kuivaa tetrahydrofuraania ja annetaan lämpötilan
nousta hitaasti -20°C :een (noin $\pm 5^{\circ}\text{C}$). Sekoitetaan
tyyppi-atmosfäärissä 18 tuntia tässä lämpötilassa.

15 Kaadetaan sitten sekoittaen jääkylmään ammonium-
kloridin vesiliuokseen. Tunnin sekoituksen jälkeen huo-
neen lämpötilassa uutetaan eetterillä, pestään, kuivataan
ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa.

Saadaan 11,2 g haluttua raakatuotetta.

20 Kromatografoidaan silikageelillä (eluantti:
metyleenikloridi-asetonia 9-1 $1^{\circ}/_{00}$ trietyyliamiinia).
Saadaan 6,6 g haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D = -25^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1 \%$, CHCl_3).

Valmiste 6: 3,3-bis-metoksi-17 α -(1-propynyly)-11 β -
25 tert-butyyliestr-9-en-5 α ,17 β -dioli:

Tehdään kuten valmisteessa 1 käyttämällä lähtöai-
neina 13,8 cm^3 0,65M tert-butyylimagnesiumkloridia tet-
rahydrofuraanissa ja 1,1 g 3,3-bis-metoksi-5 α ,10 α -epoksi-
17 α -(1-propynyly)estr-9(11)-en-17 β -olia. 3 tunnin se-
30 koituksen jälkeen -20°C :ssa saadaan haluttu yhdiste,
jonka $\text{sp.} = 148-150^{\circ}\text{C}$.

Valmiste 7: 3,3-bis-metoksi-11 β -(2-furyyli)-17 α -(1-
propynyly)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli:

35 Tehdään kuten valmisteessa 5, difuryylikuproli-
tium kondensoidaan samaan yhdisteeseen 3,3-bis-metoksi-

5~~4~~,10~~4~~-epoksi-17~~4~~ (1-propynylyli)estr-9(11)-en-17~~3~~-oliin.

Saadaan haluttu yhdiste $[\alpha]_D = -62^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$

(c = 1 % CHCl₃).

Valmisteet 8-28:

5

Tekemällä kuten valmisteessa 1 saadaan seuraavat yhdisteet: Katso taulukot sivuilla 24 - 27.

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olosuhteet	
<u>Valmiste 8:</u> 4-metyylifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5,10,10-epoksi-17,17-(1-propynyli)estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -7-(4-metyyli)fenyyli-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5,10,10-dioli sp. 172°C [α] _D ²⁰ = -70° + 1,5° (c=0,9 %, CHCl ₃)	2 tuntia -20°C:ssa
<u>Valmiste 9:</u> 3-metyylifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5,10,10-epoksi-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -7-(3-metyyli)fenyyli-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5,10,10-dioli sp. = 206°C [α] _D ²⁰ = -72,5° + 1,5° (c=1 %, CHCl ₃)	1 tunti 30 min 20°C:ssa
<u>Valmiste 10:</u> 4-kloorifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5,10,10-epoksi-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -7-(4-kloori)fenyyli-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5,10,10-dioli sp. = 180°C [α] _D ²⁰ = -62° + 2° (c=1 %, CHCl ₃)	1 tunti -10°C:ssa
<u>Valmiste 11:</u> 2-kloori-5-tienyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5,10,10-epoksi-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -7-(5-klooritienyyli)-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5,10,10-dioli sp. = 204°C [α] _D ²⁰ = -23° + 1° (c=1 %, CHCl ₃)	18 tuntia -10°C:ssa
<u>Valmiste 12:</u> 3-kloorifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5,10,10-epoksi-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -7-(3-kloorifenyyli)-17,17-(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5,10,10-dioli sp. = 191°C [α] _D ²⁰ = -67,5° + 2,5° (c=1 %, CHCl ₃)	1 tunti -20°C:ssa

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olosuhteet
Valmiste 13: 3-metoksifenyylimagnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis-(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -(3-metoksifenylyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp = 228°C [α] _D = -74° + 2° (c=0,5 %, CHCl ₃)
Valmiste 14: 4-metoksifenyylimagnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -(4-metoksifenylyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 226°C [α] _D = -68° + 2,5° (c=1 %, CHCl ₃)
Valmiste 15: 3,4-bis-metoksifenyylimagnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -[3-bis-metoksi-fenylyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 230°C [α] _D = -67° + 2° (c = 0,85 %, CHCl ₃)
Valmiste 16: 3-trifluorimetyylifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -[3-trifluorimetyyli]-fenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp = 179°C [α] _D = -58° + 2° (c = 0,8 %, CHCl ₃)
Valmiste 17: 3-trifluorimetyyli-4-kloorifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -[3-trifluorimetyyli, 4-kloori]-fenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli [α] _D = -47,5° + 1,5° (c = 0,9 %, CHCl ₃)

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olosuhteet
Valmiste 18: 2-naftyyli- magnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11 β -(2-naftyyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 276,5°C [α] _D = -14° ± 2° (c = 0,5 %, CHCl ₃)	30 min -15°C:ssa
Valmiste 19: 4-fenoksi- fenyyli- magnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11 β -(4-fenoksisfenyyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 163°C [α] _D = -68° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	45 min -10°C:ssa
Valmiste 20: Fenyyli- magnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11 β -fenyyli-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 234°C [α] _D = -74,5° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl ₃)	3 h. 15 min -25°C + 16 tuntia 0°C:ssa
Valmiste 21: 3-bromifenyyli- magnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11 β -(3-bromifenyyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli [α] _D = -61° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	1 yö -20°C:ssa
Valmiste 22: 4-bromifenyyli- magnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11 β -(4-bromifenyyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli [α] _D = -55° ± 2° (c = 0,8 %, CHCl ₃)	30 min -15°C:ssa

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olosuhteet
Valmiste 23: 4-metyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -[4-metyylitio)-fenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 190°C sitten 214°C [α] _D = -57° + 1,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	3 tunti -20°C:ssa
Valmiste 24: 3-tienyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -(3-tienyyli)-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,10 α -dioli sp. = 240°C [α] _D = -38° + 2,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	1 tunti -20°C:ssa
Valmiste 25: Propyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -propyyli-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 192°C [α] _D = -108,5° + 3° (c = 1 %, CHCl ₃)	1 tunti -20°C:ssa
Valmiste 26: 3-fluori-fenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -[3-fluorifenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 228°C [α] _D = -58,5° + 2,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	1 tunti -15°C:ssa
Valmiste 27: (3-fenyyli-oksi) fenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -[3-fenyyli-oksi)-fenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 190°C [α] _D = -59,5° + 1,5° (c = 1 %, CHCl ₃)	45 min -20°C:ssa
Valmiste 28: 4-fenyyli)fenylinmagnesiumbromidi	3,3-etyلهeni-bis(oksi)-11 β -[4-fenyyli-fenyyli]-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 165°C [α] _D = -52° (c = 1 %, CHCl ₃)	1 tunti -20°C:ssa

Valmiste 29: 3,3-etylenei-bis(oksi)-17 α -trimetyylisilyyli-
lioksi-11 β -(2'-metyyli-1'-propenylyli)-
5 α -hydroksiestr-9-en-17 β -karbonitriili:

Lisätään tipottain -40°C:ssa 32 cm³ 0,95 M 2-me-
5 tyyli-1-propenyylilitiumliuosta eetterissä 3,1 g:aan
kuparidimetyylisulfidi-bromidi-kompleksia, joka on sus-
pendoitu 30 cm³:iin tetrahydrofuraania. Lisätään 4,16 g
5 α ,10 α -epoksi-17 α -trimetyylisilyylioksi-17 β -syanoestr-
9(11)-en-3-onin 3-(1,2-etandiyli)asetaaliala.

10 30 minuutin kuluttua -30°C:ssa seos kaadetaan
ammoniumkloridiliuokseen ja uutetaan eetterillä. Orgaa-
ninen faasi kuivataan ja liuotin haihdutetaan alennetus-
sa paineessa. Saadaan 5,45 g raakatuotetta, josta ote-
taan 570 mg puhdistettavaksi silikageelikromatografial-
15 la (eluantti: bentseeni-etyyliasetatti 8-2) ja eriste-
tään 450 mg puhdasta yhdistettä, jonka sp. = 154°C.

Analyysi: C₂₈H₄₂O₄NSi

Laskettu: C % : 69,38 H %: 8,73 N %: 2,89

Havaittu: 69,4 9,0 2,9

20 Valmiste 29 A: 3,3-etylenei-bis(oksi)-17 α -etynylyli-11 β -
(2'-metyyli-1-propenylyli)estr-9-en-
5 α ,17 β -dioli:

Liutetaan valmisteessa 29 saatua raakatuotet-
ta 5,45 g 50 cm³:iin etyleenidiamiinia. Sekoitetaan
25 tyypiatmosfäärissä 50°C:ssa ja lisätään pienissä eris-
sä 6 g litiumetyleenidiamiinin asetylidikompleksia. 3
tunnin kuluttua samassa lämpötilassa reaktioseos kaade-
taan vesi-jää-seokseen ja uutetaan eetterillä ja sitten
kloroformilla. Orgaaniset faasit kuivataan, sitten liuo-
30 tin haihdutetaan alennetussa paineessa. Raakatuote kro-
matografoidaan silikageelillä (eluantti: bentseeni-
etyyliasetatti 7:3, 0,1 % trietyyliamiinia, jolloin

saadaan 2,763 g haluttua yhdistettä Rf-arvolla 0,3, joka kiteytetään uudelleen isopropyylieetteristä. Sp. = 208°C. (Samalla saadaan sivutuotteena 0,26 g 17-ketoyhdistettä).

5 Analyysi: $C_{26}H_{36}O_4$
Laskettu: C% 75,69 H% 8,80
Havaittu: 75,9 8,8

Valmiste 30: 3,3-etylenei-bis(oksi)-17 α -trimetyylisi-
lyylioksi-11 β -(3-metoksifenyyli)-5 α -
10 hydroksiestr-9-en-17 β -karbonitriili:

Tehdään kuten valmisteessa 1 käyttämällä samaa lähtöainetta kuin valmisteessa 29 ja 3-metoksifenyyli-magnesiumbromidia. Näin saadaan 9,406 g haluttua yhdistettä, jonka sp. = 166°C.

15 Analyysi: $C_{31}H_{43}NO_5Si$
Laskettu: C%: 69,23 H%: 8,06 N%: 2,60
Havaittu: 69,4 8,1 2,6.

Valmiste 30A: 3,3-etylenei-bis(oksi)-5 α ,17 α -dihydroksi-
11 β -(3-metoksifenyyli)-19-norpregn-9-en-
20 20-oni:

Konsentroidaan 20 cm³ 1,3 M metyyli-magnesium-
bromidia tetrahydrofuraanissa niin, että saadaan 2 M
liuos (poistetaan 7 cm³ tetrahydrofuraania). Lisätään
2,79 g valmisteessa 30 saatua yhdistettä ja kuumennetaan
25 pystyjäädyttäjän alla yli yön. Lisätään vielä 10 cm³ 1,3
M magnesiumliuosta ja tislataan 5 cm³ tetrahydrofuraania
ja lämmitetään 100°C:ssa 7 tunnin ajan. Hydrolysoidaan
jääkylmällä ammoniumkloridiliuoksella, uutetaan eette-
rillä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin alennetussa pai-
30 neessa.

Kromatografoidaan silikageelillä (eluantti:
bentseeni-etyyliasetatti 6:4 0,1 %:sena trietyyliami-
nissa), jolloin saadaan 1,722 g haluttua yhdistettä, jo-
ka kiteytetään uudestaan isopropyylieetterin ja metylee-
35 nikloridin seoksesta. Sp. = 190°C.

Analyysi: $C_{29}H_{38}O_6$

Laskettu: C%: 72,17 H%: 7,94

Havaittu: 72,5 8,0

Valmiste 31: 17~~Δ~~-metyyli-11~~Δ~~-propyyli-5~~Δ~~-hydroksi-
19-norpregn-9-en-3,20-dionin 3,20-bis-
etyleeniketaali:

Tehdään samalla tavalla kuin valmisteessa 1 käyttämällä lähtöaineina 17~~Δ~~-metyyli-5~~Δ~~,10~~Δ~~-epoksi-19-norpregn-9(11)-en-3,20-dionin 3,20-bis-etyleeniketaalia ja propyylimagnesiumbromidia (2 tuntia $-30^{\circ}C$:ssa).

Lähtöaineen valmistus:

Valmisteessa 31 käytetty 17~~Δ~~-metyyli-5~~Δ~~,10~~Δ~~-epoksi-19-norpregn-9(11)-en-3,20-dionin 3,20-bis-etyleeniketaali on valmistettu seuraavasti:

a) 17~~Δ~~-metyyli-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dionin 3,20-bis-etyleeniketaali:

Lisätään 1,5 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia liuokseen, jossa on 21 g 17~~Δ~~-metyyli-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionia seoksessa, jossa on 200 cm³ metyleenikloridia, 200 cm³ etyleeniglykolia ja 100 cm³ etyyliortoformiaattia. Reaktioseosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 7 tuntia ja lisätään 2 cm³ trietyyliamiinia. Poistetaan osa liuottimesta tislaamalla, lisätään vettä ja sakka otetaan talteen suodattamalla, sitten se pestään vedellä, liuotetaan metyleenikloridiin ja kuivataan. Isopropyylieetterin lisäyksen ja konsentroidin jälkeen haluttu yhdiste kiteytyy (22,65 g). Analyytinen näyte saadaan kromatografialla ja kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä $sp = 175^{\circ}C$.

Analyysi: $C_{25}H_{36}O_4$

Laskettu: C%: 74,96 H%: 9,06

Havaittu: 75,0 9,1

b) 17~~Δ~~-metyyli-5~~Δ~~,10~~Δ~~-epoksi-19-norpregn-9(11)-en-3,20-dionin 3,20-bis-etyleeniketaali:

Liuotetaan 100 mg a)-kohdassa saatua yhdistettä 2 cm³:iin metyleenikloridia. Lisätään 450 mg natriumbi-

karbonaattia ja sekoitetaan 0°C:ssa. Lisätään 0,1 cm³ kloraalia, sitten 0,1 cm³ hapetettua vettä (110 tilavuutta). Reaktio on lopussa 4 tunnin kuluttua. Reaktioseos kaadetaan natriumtiosulfaattiliuokseen, uutetaan

5 kuivalla metyleenikloridilla ja haihdutetaan liuotin alennetussa paineessa. Eristetään 98 mg haluttua epoksidia.

Valmiste 31 a: 17~~L~~-metyyli-11^β-vinyyli-19-norpregn-9-en-5~~L~~-olin 3,20-bis-etyleeniketaali:

10 Tehdään samalla tavalla kuin valmisteessa 1 käyttämällä lähtöaineina valmisteen 31 lähtöainetta ja vinyylimagnesiumbromidia (2 tuntia -30°C:ssa).

Saadaan haluttu yhdiste, jonka sp. = 192°C.

Analyysi: C₂₇H₄₀O₅

15 Laskettu: C%: 72,94 H%: 9,07

Havaittu: 72,7 9,2

Valmisteet 32-35: katso taulukko sivulla 34 - 35

20 Valmiste 36: tert-butyli-[(3,3-etyleni-bis(oksi)-11^β-(3-metoksifenyyli)-17~~L~~-(1-propynyli)-17^β-estr-9-en-5~~L~~-hydroksi-17-yyli)oksiasetatti

Jäähdytetään -40°C:seen liuos, jossa on 960 mg valmisteessa 13 valmistettua 3,3-etyleni-bis(oksi)-11^β-(3-metoksifenyyli)-17~~L~~-(1-propynyli)-estr-9-en-5~~L~~,17^β-diolia 30 cm³:ssä tetrahydrofuraania, ja lisätään tipotain 3,2 cm³ butyylilitiumia n-heksaanissa (1,25 M:na). Lämpötilan annetaan nousta huoneen lämpötilaan, sitten lisätään tipotain 1,3 cm³ tert-butylibromiasetaattia.

30 1 tunnin ja 30 minuutin kuluttua seos kaadetaan ammoniumkloridin vesiliuokseen, uutetaan eetterillä, pestään, kuivataan, haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olo- suhteet
Valmiste 32: 4-metyylitiofe- nyylimagnesium- bromidi	3,3,20,20-bis-etyyleeni-bis-oksi-17 4 - metyyli-11 3 - (4-metyylitiofe- nyyli)-19-norpregn-9-en-5 4 -oli	Lisäys ti- pottain -15°C:ssa
Valmiste 33: Dimetyyli- kuprolitium	3,3,20,20-bis-etyyleeni-bis-oksi- 11 3 ,16 4 -dimetyyli-19-norpregn- 9-en-5 4 -oli	1 tunti -15°C:ssa
Valmiste 34: 4-metyylitio- fenyli- magnesium- bromidi	3,3,20,20-bis-etyyleeni-bis-oksi- 16 4 -metyyli-11 3 - (4-metyylitio- fenyyli)-19-norpregn-9-en- 5 4 -oli	1 tunti -15°C:ssa
Valmiste 35: Syklopropyyli- kuprolitium (J. Org. Chem 41, p. 3629, 1976) mukaan)	11 3 -syklopropyyli-3,3-etyyleeni-bis- oksi-17 4 -(1-propynylyli) estr-9-en- 5 4 ,17 3 -dioli	30 min -70°C:ssa ja 3 +30 min -40°C:ssa

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olosuhteet
Valmiste 39: Isopropyylifenyyli-magnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynyyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	1 tunti -20°C:ssa sitten 1 tun- ti 30 min -0°C:ssa
Valmiste 40: 3-metyylitiofenyylimagnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynyyl)-estr-9(11)-en-17 β -oli	1 tunti 30 min -15°C-20°C:ssa
Valmiste 41: 3-(2-propenylioksi)-fenyylimagnesiumbromidi	3,3-etyyleeni-bis(oksi)-11 β -3-(2-propenylioksi)fenyyli-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -dioli sp. = 165°C $[\alpha]_D^{20} = -71^{\circ} + 2,5^{\circ}$ (c = 0,8 %, CHCl ₃)	16 tuntia -20°C:ssa

Valmiste 42: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11~~7~~-(2-tienyyli)-
17~~4~~-metyyli-5~~4~~,21-dihydroksi-19-norpregn-
9-en-20-oni:

Lisätään 300 mg kuparikloridia 40 cm³:iin 0,5M
5 tienyyli-magnesiumbromidia tetrahydrofuraanissa. Jäähdy-
tetään -20°C -25°C:seen ja annetaan niiden reagoida 30
minuuttia. Lisätään sitten tipottain 2,02 g 3,3-ety-
lenei-bis(oksi)-17~~4~~-metyyli-5~~4~~,10~~4~~-epoksi-21-hydroksi-
19-pregn-9(11)-en-20-onia liuotettuna 20 cm³:iin kui-
10 vaa tetrahydrofuraania.

Annetaan reagoida kaksi tuntia -20-25°C:ssa,
sitten hydrolysoidaan ammoniumkloridin vesiliuoksella.
Uutetaan etyyli-etterillä, jolloin saadaan 2,218 g
hartsia, joka kromatografoidaan silikageelillä (eluant-
15 ti: bentseeni-etyyliasetatti 1:1), jolloin saadaan 701
mg haluttua yhdistettä. Rf = 0,29 Sp. = 204°C.

Lähtöaineen valmistus:

a) jäähdytetään -50°C:seen seos, jossa on 120 cm³
20 tetrahydrofuraania ja 6,6 cm³ N-sykloheksyyli-isopro-
pyyliamiinia ja lisätään 12 minuutin aikana 19,6 cm³
n-butyylilitiumia heksaanissa. Sekoitetaan, sitten li-
sätään 8,9 g 3,3-etylenei-bis(oksi)-17~~4~~-metyyli-19-
norpregna-5(10),9(11)-dien-20-onia.

Sekoitetaan yksi tunti -35°C - 40°C:ssa, sitten
25 lisätään 17,4 g hapetusreagenssia /oksoperoksopyridino-
(heksametyylifosforamido)molybdeenin VI, joka on kuvattu
Bull. Soc. 1481 (1969) ja sekoitetaan -30-35°C:ssa 1
tunti kolmekymmentä minuuttia. Sitten seos kaadetaan
jääkylmään veteen, uutetaan etyyliasetatilla, pestään,
30 kuivataan ja konsentroidaan kuiviin.

Jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluant-
ti: bentseeni), jolloin saadaan 4,03 g yhdistettä, jota
käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

b) Jäähdytetään 0 /+5°C:een liuos, jossa
35 on 1,826 g edellä saatua 3,3-etylenidioksi-17~~4~~-metyyli-

5

21-hydroksi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-onia 18,3 cm³:ssä metyleenikloridia ja lisätään 7,8 cm³ 1 M heksafluoriasetonin hydroperoksidia metyleenikloridissa. Jätetään 75 minuutiksi 0 /+5°C:seen, sitten seos kaadetaan 0,5 M:seen natriumtiosulfaattiliuokseen. Uuteen kloroformilla, pestään, kuivataan, jolloin saadaan 2,02 g sellaisenaan käytettävää yhdistettä.

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Reaktio-olo- suhteet	
<u>Valmiste 43:</u> Syklopentyy- linamagnesium- bromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -5,10,10- epoksi-17,18-(1-propynyylili) -estr- 9(11)-en-17,18-oli	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11,13-syklopen- tyyli-17,18-(1-propynyylili) estr-9-en- 5,10,17,18-dioli $[\alpha]_D = -98^{\circ} + 2^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl ₃)	välittömästi -30°C:ssa
<u>Valmiste 49:</u> 4-(3-tiametyy- libutyylili) fe- nyylimagne- siumbromidi	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -5,10,10- epoksi-17,18-(1-propynyylili) -estr- 9(11)-en-17,18-oli	3,3-etyyleeni-bis (oksi) -11,13-4(3-metyyli) - butyyli-tiofenyyli]-17,18-(prop-1-ynyl) - estr-9-en-5,10,17,18-dioli $[\alpha]_D = -52^{\circ} + 1,5^{\circ}$ (c = 0,5 %, CHCl ₃)	1 tunti -20°C:ssa

Valmiste 48: 20R-asetoksi-3,3-etylenei-bis(oksi)-11^β-
(3-metyylioksifenyyli)-17^Δ-metyyli-19-
norpregn-9-en-5^Δ-oli:

5 Tehdään kuten edellä käyttämällä lähtöaineina 80
 cm³ 0,9 M 3-metyylioksifenyylimagnesiumbromidia tetra-
 hydrofuraanissa ja 7,5 g 20R-asetoksi-5^Δ,10^Δ-epoksi-3,3-
 etylenei-bis(oksi)-17^Δ-metyyli-19-norpregn-9(11)-onia.
 18 tunnin sekoituksen jälkeen -20°C:ssa saadaan korkeapai-
 nekromatografialla 5,4 g haluttua yhdistettä, joka voi-
 10 daan kiteyttää eetteristä. Sp. = 160°C.

$$[\alpha]_D = 19,5^\circ \pm 1^\circ (c = 1 \%, \text{CHCl}_3)$$

Lähtöaineen valmistus:

15 a) Lisätään sekoittamalla 25°C:ssa 2,7 g hydra-
 toitua p-tolueenisulfonihappoa, sitten 40 cm³ metylee-
 nikloridia suspensioon, jossa on 45 g 20R-asetoksi-17^Δ-
 metyylipregna-4,9-dien-3-onia 180 cm³:ssä glykolia
 ja 180 cm³ etyyliortoformiaattia.

20 Sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilassa
 typpiatmosfäärissä, sitten lisätään 10 cm³ trietyy-
 liamiinia.

Liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Lisä-
 25 tään tunnin aikana 500 cm³ jääkylmää vettä, kaadetaan
 sekoittaen 2 litraan jääkylmää vettä, jossa on pyridii-
 niä.

30 Sekoittamisen jälkeen 0°C:ssa, kuivataan ilmassa,
 pestään kuivataan, jolloin saadaan 50,5 g yhdistettä,
 joka kiteytetään uudestaan liuottamalla 10 cm³:iin iso-
 propyylietteriä, jossa on 1 % trietyyliamiinia, ja ki-
 teyttämällä uudestaan kylmässä. Saadaan 450 mg haluttua
 yhdistettä. Sp. = 148°C.

$$[\alpha]_D = +121 \pm 3,5 (c = 0,5 \%, \text{CHCl}_3).$$

35 b) Jäähdytetään 0°C:seen seos, jossa on 40 g
 edellä valmistettua 20R-asetoksi-3,3-etylenei-bis(oksi)-
 17^Δ-metyyli-19-norpregna-5,9-dieeniä ja 200 cm³ metylee-
 nikloridia, jossa on 0,1 cm³ pyridiiniä, ja lisätään 2,5
 cm³ heksafluoriasetonin seskvihydraattia ja 1 cm³

85 %:sesti hapetettua vettä, sitten 0,1 cm³ pyridiiniä. Sekoitetaan 6-7 tuntia 0°C:ssa, seos kaadetaan 1,5 l:aan 0,2 M natriumtiosulfaattiliuosta, jossa on 500 g jäätä ja 1 cm³ pyridiiniä.

5 Sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, sitten dekantoidaan, uutetaan metyleenikloridilla, pestään 0,2 M natriumtiosulfaattiliuoksella, kuivataan, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan 44 g raakatuotetta. Se liuotetaan 60°C:ssa
10 40 cm³:iin isopropyylieetteriä, jossa on 1 % pyridiiniä, annetaan sitten lämmetä huoneen lämpötilaan. Saadaan 27,6 g haluttua yhdistettä. Sp. = 166°C.

$[\alpha]_D^{20} = -4,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %, CHCl₃).

Valmiste 55: 17~~4~~-(3-dimetyyliamino-1-propynyli)-

15 5~~4~~,17~~4~~-dihydroksi-11~~4~~-(3-metoksifenyyli)estr-9-en-3-oni~~4~~/n syklinen 1,2-etandiiyyliasetaaali

a) 3,3-etylenei-bis(oksi)-11~~4~~-(3-metoksi)-fenyyli-5~~4~~-hydroksiestr-9-en-17-oni

20 Sekoitetaan, kunnes saadaan liukenemaan huoneen lämpötilassa seos, jossa on 5 g 3,3-etylenei-bis(oksi)-5~~4~~,10~~4~~-epoksiestr-9(11)-en-17-onia 50 cm³:ssä tetrahydrofuraania, joka sisältää 310 mg kupari(I) kloridia ja 195 mg litiumkloridia. Jäähdytetään -20°C:seen
25 ja lisätään tipottain 31 cm³ 0,75 M 3-metoksifenyyli-magnesiumbromidiliuos tetrahydrofuraanissa.

Jätetään tunniksi -20°C:seen, lämmitetään -15°C:seen, sitten lisätään taas sama määrä magnesiumliuosta.

30 Kaadetaan seos jääkylmään ammoniumkloridin vesiliuokseen, sekoitetaan, uutetaan eetterillä, sitten metyleenikloridilla, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja liuotin haihdutetaan.

Kromatografian jälkeen saadaan haluttu yhdiste.

b) 17 α -[(3-dimetyyliamino-1-propynylyli)-5 α ,17 β -
dihydroksi-11 β -(3-metoksifenyyli)estr-9-en-
3-onin]/syklinen 1,2-etandiyyliasetaali:

Jäähdytetään -50°C:seen 30 ml 0,67 M/l litium-
di-isopropyyliamidia eetterissä (valmistettu J. Org.
Chem. 43, 704 (1978) mukaisesti) ja lisätään hitaas-
ti 3,9 cm³ N,N-dimetyyliaminopropyynia. Lämpötila saa-
nousta 0°C:seen, sitten jäähdytetään -40°C:seen ja sit-
ten lisätään tipottain 4 g edellä saatua 3,3-etyleenii-
bis(oksi)-11 β -(3-metoksi)fenyyli-5 α -hydroksiestr-9-
en-17-onia liuotettuna 11 cm³:iin tetrahydrofuraania.

Lämpötilan annetaan nousta 0°C:seen 1 tunnin
aikana, seos kaadetaan 500 cm³:iin kyllästettyä ammo-
niumkloridiliuosta, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään
kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan,
haihdutetaan liuotin jolloin saadaan 4,9 g haluttua
yhdistettä. 600 mg tätä yhdistettä kromatografoidaan
silikageelillä (eluantti: metyleenikloridi-metanoli
92:8), jolloin saadaan 200 mg puhdasta yhdistettä.

$[\alpha]_D = -62 \pm 2,5$ (c = 0,5 %, CHCl₃)

Analyysi:

Laskettu L: C%: 73,6 H%: 8,3

Havaittu: 73,3 8,3

Valmiste 57: 3,3-etyleenii-bis(oksi)-11 β -(4-hydroksife-
nyyli)-17 α -(1-propynylyli)estr-9-en-
5 α ,17 β -dioli:

a) 4-trimetyylisilyylioksifenyylimagnesiumbromi-
din valmistus:

Lisätään 7,8 g p-bromifenolia, joka on liuotet-
tu 15 cm³:iin tetrahydrofuraania, sitten 5,75 cm³ tri-
metyylisilylikloridia 50 cm³:iin 0,9M isopropyylimagne-
siumkloridiliuosta joka on liuotettu tetrahydrofuraa-
niin. Liuos kaadetaan 1,2 g:n päälle magnesiumlastuja.
Lisätään hiukan 1,2-dibromimetaania, sitten 2 cm³ heksa-
metyylifosfotriamidia ja sen jälkeen kuumennetaan 2 tun-

tia 30 minuuttia pystyjähdyttäjän alla.

b) 3,3-etyleenibis(oksi)-11 β -(4-hydroksife-
nyyli)-17 α -(1-propynyly)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli

350 mg kupari(I)kloridia, sitten 1,45 g 3,3-ety-
leeni-bis(oksi)-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynyly)estr-
9(11)-en-17 β -olia liuotettuna 15 cm³:iin tetrahydro-
furaania, lisätään 75 cm³:iin edellä kuvattua magnesium-
liuosta.

Seos kaadetaan ammoniumkloridin vesiliuokseen,
uutetaan eetterillä, orgaaninen faasi pestään 1N:lla
NaOH-liuoksella. Kuivataan, liuotin haihdutetaan sitten
alennetussa paineessa.

Silikageelikromatografian jälkeen (eluantti:
bentseeni-etyyliasetatti 7-3) eristetään 207 mg halut-
tua yhdistettä.

Analyysi: C₂₉H₃₆O₅

Laskettu: C%: 74,97 H%: 7,81

Havaittu: 75,0 7,9

$[\alpha]_D = -58,5 \pm 2,5$ (C=0,5%, CHCl₃).

Esimerkki 1: 17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyly)-11 β -(2-
tienyyli)estra-4,9-dien-3-oni:

Lisätään 9,85 g valmisteessa 1 saatua yhdistet-
tä 330 cm³ 95 % etanolia. Kuumennetaan pystyjähdyttäjän
alla ja lisätään kerralla 9,85 g Redex CF-hartsia. Pide-
tään pystyjähdyttäjän alla sekoituksessa ja typpiatmos-
fäärissä 4 tuntia. Suodatetaan, huuhdotaan etanolilla
ja konsentroidaan alennetussa paineessa. Saadaan 9 g
raakatuotetta, joka kromatografoidaan silikageelillä
(eluantti: kloroformi-etyyliasetatti 9-1). Eriste-
tään 6,5 g haluttua yhdistettä, joka kiteytetään uudel-
leen isopropyylieetteristä. Kuivataan ilmassa, huuhto-
taan isopropyylieetterillä, kuivataan, jolloin saadaan
5,315 g puhdasta yhdistettä. Sp. = 192°C.

Analyysi: C₂₅H₂₈O₂S

Laskettu: C% 76,5 H% 7,18 S% 8,16

Havaittu: 76,4 7,5 8,0

$[\alpha]_D = +83 \pm 2$ (1 %, CHCl₃).

Lopputuotteet

Lähtöaineet

2 tuntia

11/β-(4-fluorifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-

(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-oni

sp. = 135^o -140^oC sitten 162^o/164^oC

[α]_D = +19^o + 1,5 (c = 0,8 %, CHCl₃)

11/β-[(4-trifluorimetyyli)fenyyli]-17/β-

hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-

3-oni sp. = 180^oC sitten 218^oC.

[α]_D = +29^o + 1^o (c = 1 %, CHCl₃)

11/β-metyyli-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-

ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 213^oC

[α]_D = -153^o + 2,5^o (c = 1,5 %, CHCl₃)

11/β-(1,2-propadienyyli)-17/β-hydroksi-17/β-

(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni

sp. 133^oC

[α]_D = +122^o + 2^o (c = 0,9 %, CHCl₃)

11/β-tert-butyli-17/β-hydroksi-17/β-

(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-oni

sp. = 168^oC

[α]_D = -152^o + 2,5^o (c = 1 %, CHCl₃)

11/β-(2-furyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-

ynyl)estra-4,9-dien-3-oni sp. = 208^oC

[α]_D = +2,5^o + 1^o (c = 1 %, CHCl₃)

11/β-[(4-metyyli)-fenyyli]-17/β-hydroksi-17/β-

(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni.

sp. = 232^oC

[α]_D = +70^o + 1,5 (c = 1 %, CHCl₃)

1 tunti *

30 min

Esimerkki 9: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(3-metyylifenyyli)-17/β-(1-propynyli)-estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 9)

Esimerkki 10: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(4-kloorifenyyli)-17/β-(1-propynyli)estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 10)

Esimerkki 11: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(5-kloorifenyyli)-17/β-(1-propynyli)-estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 11)

Esimerkki 12: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(3-kloorifenyyli)-17/β-(1-propynyli)estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 12)

Esimerkki 13: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(3-metoksifenyyli)-17/β-(1-propynyli)-estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 13)

Esimerkki 14: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(4-metoksifenyyli)-17/β-(1-propynyli)-estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 14)

Esimerkki 15: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β-(3,4-bis-metoksifenyyli)-17/β-(1-propynyli)estr-9-en-5/β,17/β-dioli (valmiste 15)

11/β-(3-metyyli)-fenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 182°C
[α]_D = +35° + 1° (1 % CHCl₃:ssa)

11/β-(4-kloorifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp = 214°C
[α]_D = +87° + 2,5° (c = 0,5 %, CHCl₃)

11/β-(3-kloorifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi:
Laskettu C%: 77,03, H%: 6,94, Cl%: 8,42
Havaittu : 76,8 7,0 8,4
[α]_D = +44° + 2,5° (c = 0,5 %, CHCl₃)

11/β-(3-kloorifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi:
Laskettu C% : 77,03, H%: 6,94, Cl%: 8,42
Havaittu : 76,8 7,0 8,4
[α]_D = +44° + 2,5° (c = 0,5 %, CHCl₃)

11/β-(3-metoksifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 120°C
[α]_D = +45° + 1° (c = 1 %, CHCl₃)

11/β-(4-metoksifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 120°C
[α]_D = -73° + 2° (c = 1 %, CHCl₃)

11/β-(3,4-bis-metoksifenyyli)-17/β-hydroksi-17/β-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 209°C
[α]_D = +53,5° + 1,5° (c = 1,2 %, CHCl₃)

2 tuntia

45 minuuttia

45 minuuttia

45 minuuttia

1 tunti

30 min

1 tunti

30 min.

1 tunti

15 min

Kuennusaika
pystyjäähdyttäjän
alla

Lopputuotteet

Lähtöaineet

Lähtöaineet	Lopputuotteet	Kuennusaika pystyjäähdyttäjän alla
Esimerkki 16: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - [(3-trifluorimetyyli)fenyyli]-17 α -(1- propynyli)estr-9-en-5 α ,17/ β -dioli (valmiste 16)	11/ β -[(3-trifluorimetyyli)-fenyyli]-17/ β - hydroksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3- oni sp = 202 $^{\circ}$ C (α) _D = +21,5 $^{\circ}$ - 1 $^{\circ}$ (c = 0,9 %, CHCl ₃)	45 minuuttia
Esimerkki 17: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - [(3-trifluorimetyyli)-4-kloori)fenyyli]- 17 α -(1-propynyli)estr-9-en-5 α ,17/ β -dioli (valmiste 17)	11/ β -[(3-trifluorimetyyli)-4-kloori)-fenyyli]- 17/ β -hydroksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estr-4,9- dien-3-oni sp ₀ = 188 $^{\circ}$ C (α) _D = sp +69 $^{\circ}$ - 2,5 $^{\circ}$ (c = 0,7 %, CHCl ₃)	1 tunti
Esimerkki 18: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - (2-naftyyli)-17 α -(1-propynyli)-estr-9- en-5 α ,17/ β -dioli (valmiste 18)	11/ β -(2-naftyyli)-17/ β -hydroksi-17 α -(prop- 1-ynyl)estra-4,9-dien-3-oni sp. = 170 $^{\circ}$ C (α) _D = -252 $^{\circ}$ + 4 $^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl ₃)	30 minuuttia
Esimerkki 19: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - (4-fenoksi)fenyyli)-17 α -(1-propynyli)-estr- 9-en-5 α ,17/ β -dioli (valmiste 19)	11/ β -(4-fenoksi)-fenyyli)-17/ β -hydroksi-17 α - (prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni (α) _D = +73,5 $^{\circ}$ - 1,5 $^{\circ}$ (c = 0,8 %, CHCl ₃)	1 tunti
Esimerkki 20: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - fenyyli)-17 α -(1-propynyli)estr-9-en- 5 α ,17/ β -dioli (valmiste 20)	11/ β -fenyyli)-17/ β -hydroksi-17 α -(prop-1-ynyl)- estra-4,9-dien-3-oni sp. = 190 $^{\circ}$ C. (α) _D = +35,5 $^{\circ}$ - 2 $^{\circ}$ (c = 0,5 %, CHCl ₃)	1 tunti
Esimerkki 21: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - (3-bromi)fenyyli)-17 α -(1-propynyli)-estr- 9-en-5 α ,17/ β -dioli	11/ β -(3-bromi)fenyyli)-17/ β -hydroksi-17 α - (prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni Analyysi: Laskettu: C%: 69,67, H%: 6,28, Br%: 17,17 Havaittu: 69,7 6,3 17,2 (α) _D = +45,5 $^{\circ}$ - 1,5 $^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl ₃)	1 tunti
Esimerkki 22: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/ β - (4-bromi)fenyyli)-17 α -(1-propynyli)-estr- 9-en-5 α ,17/ β -dioli (valmiste 22)	11/ β -(4-bromi)fenyyli)-17/ β -hydroksi-17 α - (prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 214 $^{\circ}$ C (α) _D = +88,5 $^{\circ}$ - 2 $^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl ₃)	15 minuuttia

Lähtöaineet

Lopputuotteet

Esimerkki 23: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(4-tienetyyli-fenyli)-17 α -(1-propylyli)-
estr-9-en-5 α ,17 β -dioli (valmiste 23)

Esimerkki 24: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(3-tienetyli)-17 α -(1-propylyli)estr-9-en-
5 α ,17 β -dioli (valmiste 24)

Esimerkki 25: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
propylyli-17 α -(1-propylyli)estr-9-en-
5 α ,17 β -dioli

Esimerkki 26: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(3-fluorifenyli)-17 α -(1-propylyli)-
estr-9-en-5 α ,17 β -dioli

Esimerkki 27: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(3-fenylioksi)fenylyli-17 α -(1-propy-
nyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli
(valmiste 27)

Esimerkki 28: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(4-fenyli)fenylyli-17 α -(1-propylyli)estr-
9-en-5 α ,17 β -dioli (valmiste 28)

Esimerkki 29: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11 β -
(2-metyyli-1-propenyli)-17 α -etylyliestr-
9-en-5 α ,17 β -dioli (valmiste 29A)

11 β -[4-metylytio)-fenylyli]-17 β -hydroksi-
17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni
p. = 148-150°C

[α]_D = +135° ± 2,5 (c = 1 %, CHCl₃)

11 β -(3-tienetyli)-17 β -hydroksi-17 α -(prop-1-
ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 202°C

[α]_D = +91,5° ± 2° (1 %, CHCl₃)

11 β -propylyli-17 β -hydroksi-17 α -(prop-1-ynyl)-
estr-4,9-dien-3-oni sp. = 141°C

[α]_D = -146,5° ± 2,5 (c = 0,75 %, CHCl₃)

11 β -[3-fluorifenyli]-17 β -hydroksi-17 α -
(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 172°C

[α]_D = +25° ± 2 (0,5 %, CHCl₃)

11 β -[3-fenylioksi)fenylyli]-17 β -hydroksi-
17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi

Laskettu: C%: 82,81, H%: 7,16

Havaittu: 82,6 7,3

[α]_D = +51° ± 1,5° (c = 0,95 %, CHCl₃)

11 β -[4-fenyli)fenylyli]-17 β -hydroksi-17 α -
(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 240°C

[α]_D = +181,5° ± 3° (c = 1 %, CHCl₃)

11 β -(2-metyyli-1-propenyli)-17 β -hydroksi-
17 α -etylyli-estra-4,9-dien-3-oni sp. = 150°C

Analyyysi: laskettu C%: 82,24 H%: 8,63

havaittu : 82,1 8,5

[α]_D = -212,5° ± 3° (c = 1 %, CHCl₃)

1 tunti

2 tuntia

1 tunti

1 tunti
30 min

1 tunti
30 min

1 tunti

35 minuuttia

1 tunti

11/β-(3-metoksifenyyli)-17~~α~~-hydroksi-19-nor-
pregna-4,9-dien-3,20-dioni sp = 173°C
(~~α~~)_D = +108,5° + 2,5° (c = 0,5 %, CHCl₃)

1 tunti

11/β-propyyli-17~~α~~-metyyli-19-norpregna-4,9-
dien-3,20-dioni sp. = 122°C. Analyysi:
laskettu: C%: 81,31, H%: 9,67
havaittu: 81,3 9,7
(~~α~~)_D = -105° + 2° (c = 1 %, CHCl₃)

2 tuntia

11/β-(4-metyylitiofenyyli)-17~~α~~-metyyli-19-
norpregna-4,9-dien-3,20-dioni. Analyysi:
laskettu: C % 77,37, H %: 7,88, S % 7,38
havaittu: 77,6 8,0 7,4
(~~α~~)_D = +263° + 4,5° (c = 0,6 %, CHCl₃)

38

1 tunti

11/β,16~~α~~-dimetyyli-19-norpregna-4,9-dien-
3,20-dioni sp = 155°C, rf = 0,26

1 tunti

16~~α~~-metyyli-11/β-(4-metyylitiofenyyli)-19-nor-
pregna-4,9-dien-3,20-dioni. Analyysi:
laskettu: C%: 77,37, H%: 7,88, S%: 7,38
havaittu: 77,6 8,0 7,4
(~~α~~)_D = -290° + 5° (c = 0,6 %, CHCl₃)

1 tunti

11/β-syklopropyyli-17/β-hydroksi-17~~α~~(1-pro-
pynyyli)estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi:
laskettu: C%: 82,24, H%: 8,63
havaittu: 82,2 8,7
rf = 0,28

80049

Esimerkki 30: 3,3-etylenei-bis(oksi)-5~~α~~,17~~α~~-
dihydroksi-11/β-(3-metoksifenyyli)-19-
norpregn-9-en-20-oni (valmiste 30A)

Esimerkki 31: 17~~α~~-metyyli-5~~α~~-hydroksi-
11/β-propyyli-19-norpregn-9-en-3,20-
dionin 3,20-bis-etylenei-ketaali

Esimerkki 32: 3,3-20,20-bis-etylenei-bis-
oksi-17~~α~~-metyyli-11/β-(4-metyylitiofenyy-
li)-19-norpregn-9-en-5~~α~~-oli (valmiste 32)

Esimerkki 33: 3,3-20,20-bis-etylenei-bis-
oksi-11/β,16~~α~~-dimetyyli-19-norpregn-9-en-
5~~α~~-oli (valmiste 33)

Esimerkki 34: 3,3-20,20-bis-etylenei-bis-
oksi-16~~α~~-metyyli-11/β-(4-metyylitio-
fenyyli)-19-norpregn-9-en-5~~α~~-oli
(valmiste 34)

Esimerkki 35: 11/β-syklopropyyli-3,3-
etylenei-bis-oksi-17~~α~~(1-propynyyli)-
estr-9-en-5~~α~~,17/β-dioli (valmiste 35)

Esimerkki 36: tert-butyyli-11 β -(3-metoksifenyyli)-3-okso-17 α -(1-propynyli)-(17 β)-estra-4,9-dien-17-yyli α asettaatti:

Valmistessa 36 saatu tert-butyyli- α -(3,3-ety-
 5 leeni-bis(oksi)-11 β -(3-metoksifenyyli)-17 α -(1-propynyli) (17 β)-estr-9-en-5 α -hydroksi-17-yyli α asettaatti liuotetaan 40 cm³:iin metanolia ja 4 cm³:iin 2N kloorivetyhappoa. Tunnin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa liuos kaadetaan puoliksi kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen, sekoitetaan 5 minuuttia,
 10 uutetaan eetterillä, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa.

Jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluantti: petrolieetteri kp. 60-80°C-etyyliasettaatti 7-3.
 15 Lopuksi saadaan 720 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan.

Esimerkki 37: α -(11 β -(3-metoksifenyyli)-3-okso-17 α -(1-propynyli) (17 β)-estra-4,9-dien-17-yyli- α etikahappo:

Kuumennetaan pystyjäädyttäjän alla 5 tuntia seosta, jossa on 5 g samaa kuin esimerkissä 36 saatua yhdistettä, 500 mg paratolueenisulfonihappoa ja 100 cm³
 bentseeniä. Saatu hartsi haihdutetaan kuiviin, ja kromatografoidaan silikageelillä (eluantti: metyleenikloridi - metanoli 92,5-7,5). Haluttua yhdistettä saa-
 25 daan 886 mg. $[\alpha]_D^{25} = +50,5$, C = 0,3 % CHCl₃:ssa.

Esimerkki 38: α -(11 β -(3-metoksifenyyli)-3-okso-17 α -(1-propynyli) (17 β)-estra-4,9-dien-17-yyli- α etikahapon natriumsuola:

Sekoitetaan, kunnes on saatu liukenemaan seos, jossa on 305 mg esimerkissä 37 saatua happoa ja 3 cm³
 etanolipitoista NaOH:a (0,2 M/l), suodatetaan pieni liukenematon jäännös. Haihdutetaan kuiviin alennetussa

paineessa, jäännös hienonnetaan isopropyylieetterissä, kunnes se jähmettyy. Sekoitetaan, kuivataan ilmassa ja huuhdellaan isopropyylieetterillä. Kuivataan, jolloin saadaan 280 mg haluttua yhdistettä, jonka sp. $>270^{\circ}\text{C}$.

5

Laskettu Na-%: 4,63

Havaittu: 4,45

Lähtöaineet

Lopputuotteet

Esimerkki 39: 3,3-etyleeni-bis(oksi)-11 β -
(4-isopropyyli)fenyli)-17 α -(1-propyyli)-
estr-9-en-5 α ,17 β -dioli (valmiste 39)

Esimerkki 40: 3,3-etyleeni-bis(oksi)-11 β -
(3-metyylitiofenyyli)-17 α -(1-propyyli)-
estr-9-en-5 α ,17 β -dioli (valmiste 40)

Esimerkki 41: 3,3-etyleeni-bis(oksi)-11 β -
3-(2-propyylioksi)-fenyyli)-17 α -(prop-
1-ynyl)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli
(valmiste 41)

Esimerkki 42: 3,3-etyleeni-bis(oksi)-11 β -
tienyyli)-17 β -metyyli-5 α ,21-dihydroksi-
19-norpregn-9-en-20-oni (valmiste 42)

Esimerkki 43: 3,3-etyleeni-bis(oksi)-11 β -
syklopentyyli-17 α -(1-propyyli)estr-9-en-
5 α ,17 β -dioli (valmiste 43)

11 β -[4-isopropyyli)-fenyyli]-17 β -hydroksi,
17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni
sp. 192°C

$[\alpha]_D^{20} = +73^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,7 %, CHCl₃)

11 β -[3-metyylitiofenyyli]-17 β -hydroksi-
17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi:

laskettu: C%: 77,73, H%: 7,45

havaittu: 77,7 7,6

$[\alpha]_D^{20} = +52^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl₃)

11 β -3-(2-propenylioksi)-fenyyli)-17 β -
hydroksi-17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni

Analyyysi: laskettu: C%: 81,41 H%: 7,74

havaittu: 81,7 7,9

$[\alpha]_D^{20} = +52,5 \pm 2,5^{\circ}$ (c = 0,7 % CHCl₃:ssa)

11 β -tienyyli-17 α -metyyli-21-hydroksi-19-nor-
pregna-4,9-(10)-dien-3,20-dioni. Analyysi:

laskettu: C%: 73,3, H%: 7,5, S%: 7,6

havaittu: 73,13 7,36 7,81

$[\alpha]_D^{20} = +138,5^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$ (c = 0,57 %, C₂H₅OH)

11 β -syklopentyyli-17 β -hydroksi-17 α -(prop-
1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-oni. Analyysi:

laskettu: C%: 82,49 H%: 9,05

havaittu: 82,2 9,3

45 minuuttia

1 tunti

40 minuuttia

30 minuuttia

60°C:ssa

1 tunti

Kuumennusaika
pystyjäähdyttäjän
alla

Lopputuotteet

Lähtöaineet

Esimerkki 48: 20R-asetoksi-3,3-etylenei-bis- (oksi)-11/β-(3-metoksifenyyli)-17α-metyyli-19- norpregn-9-en-5α-oli (valmiste 48)	20R-asetoksi-11/β-(3-metoksifenyyli)-17α- metyyli-19-norpregna-4,9-dien-3-oni sp. = +145°C. Analyysi: laskettu C%: 77,88, H%: 8,28 havaittu : 77,6 8,2 [α]_D = +168° ± 2,5° (1 %, CHCl₃:ssa)	2 tuntia
Esimerkki 49: 3,3-etylenei-bis(oksi)-11/β- 74(3-metyyli)butyyli-5α,17/β-dioli (valmiste 49).	11/β-74-(3-metyyli)butyyli/tiofenyyli/- 17/β-hydroksi-17α-(1-propynyli)estra-4,9- dien-3-oni.	45 minuuttia

Esimerkki 44: 9 β -10 β -epoksi-17 β -hydroksi-11 β -(4-metoksifenyyli)-17 β -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

Lisätään sekoittaen pienissä erissä 700 mg 85%:sta metaklooriperbentsoehappoa 0°C:ssa liuokseen, jossa on 1,3 g samalla tavoin kuin esimerkissä 14 valmistettua 11 β -(4-metoksi)fenyyli-17 β -hydroksi-17 β -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia 25 cm³:ssä metyleenikloridia.

Kun liuos on ollut yhden tunnin 0°C:ssa, sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, pestään 0,5 N natriumtiosulfaattiliuoksella, sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kuivataan, sitten haihdutetaan liuotin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluantti: metyleenikloridi-asetoni 95-5, jolloin saadaan 1,075 g haluttua yhdistettä, joka kiteytetään uudestaan metanolin ja isopropyylieetterin seoksesta. Sp. = 185-189°C.

Esimerkki 45: 9 β -10 β -epoksi-17 β -hydroksi-11 β -(4-metyylisulfonyyli)fenyyli-17 β -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

Lisätään 5 minuutin aikana pienissä erissä 960 mg 85% metaklooriperbentsoehappoa liuokseen, jossa on 570 mg samalla tavalla kuin esimerkissä 23 saatua 11 β -(4-tiometyyli)fenyyli)-17 β -hydroksi-17 β -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia 13 cm³:ssä 0°C:seen jäädytettyä metyleenikloridia.

Sekoitetaan 1 tunti 30 minuuttia 0°C:ssa typpi-atmosfäärissä, kaadetaan sitten sekoittaen 100 cm³ 0,5 N natriumtiosulfaattiliuosta ja sekoitetaan jonkin aikaa huoneen lämpötilassa.

Uutetaan metyleenikloridilla, pestään natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan ja konsentroidaan kuiviin.

Saatu yhdiste kromatografoidaan silikageelillä

(eluantti: bentseenietyyliasettaatti 1:1). Saadaan 750 mg haluttua yhdistettä, joka kiteytetään uudestaan isopropylietterin ja metyleenikloridin seoksesta.

Sp. = 205-208°C.

5 $[\alpha]_D = 67,5 \pm 1,5$ (c = 1%, CHCl₃).

Esimerkki 46: 3-metoksi-imino-11 β -(4-bromifenyyli)-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-17 β -olin syn (Z) ja anti (E)-isomeerit:

10 Lisätään 170 mg metyylhydroksyyliamiinin hydrokloridia liuokseen, jossa on noin 700 mg samalla tavoin kuin esimerkissä 22 saatua 11 β -(4-bromi)fenyyli)-17 α -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia 10 cm³:ssä etanolia ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Kaadetaan veteen, uutetaan eetterillä, sitten metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluantti: bentseeni-etyyliasettaatti 9:1).

15 Näin saadaan 408 mg yhdisteen anti-isomeeriä (E), jonka sp. = 185°C, sitten 200 mg yhdisteen syn-isomeeriä Z, jonka sp. = 217°C.

Anti-isomeerin analyysi:

Laskettu C%: 68,01, H%: 6,54, N%: 2,83, Br%: 16,16

Havaittu : 68,3 6,6 2,9 16,0.

20 Esimerkki 47: 11 β -(3-fluorifenyyli)-3-hydroksi-imino-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-17 β -oli (syn-(Z) ja anti-(E)isomeerit:

25 Lisätään kerralla 1,27 g hydroksyyliamiinin hydrokloridia liuokseen, jossa on samalla tavalla kuin esimerkissä 26 saatua 11 β -(3-fluori)fenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia 44,4 cm³:ssä absoluuttista etanolia ja 7,6 cm³:ssä pyridiiniä:

30 Kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 1 tunti, jäähdytetään 0°C:seen, kaadetaan sitten sekoittaen 450 cm³:iin jää-vesi-seokseen. Uutetaan metyleenikloridilla, orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan sitten alennetussa paineessa.

Raakatuote kromatografoidaan korkeapaineella (eluantti: sykloheksaani-etyyliasetatti 7-3). Lopulta saadaan 2,7 g anti-isomeeriä (E) ja 857 mg syn-isomeeriä (Z).

5 Anti-yhdiste kiteytetään uudestaan seoksesta, jossa on 20 cm³ isopropyylieetteriä ja 10 cm³ metyleenikloridia. Saadaan 2,145 g puhdasta yhdistettä. sp. = 210°C.

$[\alpha]_D = +35 \pm 2,5$ (c = 0,5 %, CHCl₃)

10 Analyysi + Laskettu C%: 77,3 H%: 7,21, N%: 3,34

Havaittu 77,3 7,5 3,3

Esimerkki 50: 11 β -tert-butyli-9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-4-en-3-oni:

15 Tekemällä kuten esimerkissä 44 ja käyttämällä lähtöaineina 2,11 g:aa esimerkissä 6 saatua 11 β -tert-butyli-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-dien-3-onia ja 2,92 g:aa metaklooriperbentsoehappoa, jolloin saadaan kromatografian jälkeen 0,55 g haluttua yhdistettä, jonka sp. = 186-187°C.

20 Analyysi: Laskettu C%: 78,49, H%: 8,96

Havaittu : 78,4 9,0.

$[\alpha]_D = +38 \pm 1^{\circ}$ (c = 1 %, CHCl₃).

Esimerkki 51: 11 β -syklopentyli-9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

25 Toimitaan kuten esimerkissä 44 käyttämällä lähtöaineina 1,5 g:aa esimerkissä 43 saatua 11 β -syklopentyli-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia ja 0,8 g:aa metaklooriperbentsoehappoa. Saadaan kromatografian jälkeen 0,7 g haluttua yhdistettä, sp. = 170°C.

30 Analyysi: Laskettu C%: 79,15 H%: 8,68

Havaittu 79,6 8,7

$[\alpha]_D = +6,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (C = 1 %, CHCl₃).

Esimerkki 52: 11 β -(3-metoksifenyyli)-9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

Tehdään kuten esimerkissä 44 käyttämällä lähtöaineina 1,05 g:aa esimerkissä 13 saatua 11 β -(3-metoksifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia ja 0,608 g metaklooriperbentsoehappoa. Kromatografian jälkeen saadaan 0,65 g haluttua yhdistettä.

$$[\alpha]_D = +43^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 0,6\%, \text{CHCl}_3).$$

Esimerkki 53: 11 β -fenyyli-9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

Tehdään kuten esimerkissä 44 käyttämällä lähtöaineina 1,15 g:aa esimerkissä 20 saatua 11 β -fenyyli-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estr-4,9-dien-3-onia ja 0,608 g metaklooriperbentsoehappoa.

Kromatografian jälkeen saadaan 0,85 g kiteitä, joiden sp. = 186-187°C.

Analyysi: Laskettu C%: 80,56 H%: 7,51

Havaittu 80,6 7,3

$$[\alpha]_D = 47,5^\circ \pm 1,5 \quad (c = 1\%, \text{CHCl}_3).$$

Esimerkki 54: 11 β -(4(3-metyyli)butyyli)sulfonyyli/fenyyli)-9 α ,10 α -epoksi-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estr-4-en-3-oni:

Tehdään kuten esimerkissä 45 käyttämällä lähtöaineena esimerkissä 49 saatua 11 β -(4-(3-metyyli)tio-butyyli)fenyyli-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-onia. Saadaan haluttu yhdiste, jonka sp. = 174°C.

$$[\alpha]_D = +62^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 0,6\%, \text{CHCl}_3).$$

Esimerkki 55: 23-N,N-dimetyyliamino-17 β -hydroksi-11 β -(3-metoksifenyyli)-19,21,24-trinor-17 α -kola-4,9-dien-20-yn-3-oni:

Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa 4,3 g:aa esimerkissä 55 saatua 17 α -(3-dimetyyliamino-1-propynyli)-5 α ,17 β -dihydroksi-11 β -(3-metoksifenyyli)estr-9-en-3-onin syklistä 1,2-etandiiyliasetaaliala 100 cm³:ssä metanolia ja 3 cm³ 2 N kloorivetyhappoa.

Liuos kaadetaan seokseen, jossa on 300 cm³ etyyliasettaattia ja 200 cm³ 0,25 M natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Dekantoidaan, uutetaan uudelleen etyyliasettaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään. Pestään
 5 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan sili-
 kageelillä (eluantti: metyleenikloridi-metanoli 95:5) (asetoni-etyyliasettaatti 3:1). Eristetään 1,7 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

$[\alpha]_D^{20} = +40^{\circ} \pm 1$ (c = 1 %, CHCl₃).

Esimerkki 56: 23-N,N-dimetyyliamino-17 β -hydroksi-11 β -(3-metoksifenyyli)-19,21,24-trinor-17 Δ -kola-4,9-dien-20-yn-3-onin hydrokloridi:

15 Liuotetaan 1,5 g esimerkissä 55 saatua yhdistettä 50 cm³:iin eetteriä, sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja poistetaan vähäinen liukenematon aines. Lisätään sitten tipottain 16,5 cm³ eetteriliuosta, jossa on kaasumaista kloorivetyhappoa. Sekoitetaan suspensiota 10 minuuttia, sitten kuivataan ilmassa, huuhdellaan eetterillä, jolloin saadaan 1,4 g haluttua yhdistettä, jonka sp. = 190°C.

$[\alpha]_D^{20} = 49^{\circ} \pm 2$ (c = 0,5 %, vesi)

Analyyysi: Laskettu: 72,63, H%: 7,72, N% 2,82

25 Havaittu 72,5 7,7 2,7.

Esimerkki 57: 17 β -hydroksi-17 Δ -(1-propynyli)-11 β -(4-hydroksifenyyli)estra-4,9-dien-3-oni:

Sekoitetaan kaksi tuntia huoneen lämpötilassa liuosta, jossa on 90 mg 3,3-etyleni-bis(oksi)-11 β -(4-hydroksifenyyli)-17 Δ -(1-propynyli)estr-9-en-5 α ,17 β -diolia (valmisteessa 57 saatua) 2 cm³:ssä metanolia ja 0,3 cm³:ssä 2N kloorivetyhappoa. Seos kaadetaan jääkylmään puoliksi kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, uutetaan eetterillä ja sitten metyleenikloridilla.
 35 la.

Orgaaninen faasi pestään kuivasta natriumklo-

ridista tehdyllä kyllästetyllä vesiliuoksella, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluantti: metyleenikloridi-asetoni 92,5 - 7,5). Saadaan 71 mg haluttua yhdistettä.

5 $[\alpha]_D = + 67^\circ$ (c = 0,25 %, CHCl_3).

Esimerkki 58: 11 β -(3-hydroksifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni.

Vaihe A: 3,3-etyleenidioksi-11 β -[3-(2-tetrahydropyranyylioksi)fenyyli]-17 α -(1-propynyli)estr-9-en-5 α ,17 β -dioli.

a) Magnesiumliuoksen valmistus

Sekoitetaan typpiatmosfäärissä 20,6 g metabromifenolin tetrapyranyylieetteriä ja 160 cm³ tetrahydrofuraania. Kaadetaan 10 cm³ liuosta 2,2 g:n päälle magnesiumlastuja, sitten reaktion alettua kaadetaan hitaasti loput liuoksesta ja lämpötila pidetään $52 \pm 2^\circ\text{C}$:ssa. Kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 30 minuuttia ja jäähdytetään 20°C :seen .

b) Magnesiumliuoksen lisäys

20 Liuotetaan inertissä kaasuatmosfäärissä 5,55 g 3,3-etyleenidioksi-5 α ,10 α -epoksi-17 α -(1-propynyli)-estr-9(11)-en-17 β -olia 55 cm³:ssä tetrahydrofuraania ja lisätään 0,36 g vedetöntä kupari(II)kloridia ja 0,18 g litiumkloridia. Liuokseen lisätään 30 minuutin aikana 25 0- $+3^\circ\text{C}$:ssa 102 cm³ edellä saatua magnesiumliuosta. Sekoitetaan 1 tunti 0°C :ssa, sitten lisätään 50 cm³ ammoniumkloridin vesiliuosta. Dekantoidaan, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoi- 30 daan silikageelillä käyttämällä eluanttina seosta, jossa on metyleenikloridi-asetonia (95-5) ja 1 % trietyyliamiinia. Saadaan 6,3 g haluttua yhdistettä, joka kiteytetään etyylieetteristä. Sp. = 216°C .

Vaihe B: 11 β -(3-hydroksifenyyli)-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni

35 Suspendoidaan 20°C :ssa inertissä kaasuatmosfäärissä

sä 5,42 g vaiheessa A saatua yhdistettä 100 cm³:iin
95% etanolia. Lisätään 5,5 g Redex CF-hartsia, sitten
pidetään pystyjäähdyttäjän alla 1 tunti 30 minuuttia.
Suodatetaan, liuotin haihdutetaan ja jäännös kromato-
5 grafoidaan silikageelillä käyttämällä eluanttina syklo-
heksaanin ja etyyliasetaatin seosta (1-1). Saadaan 3,8 g
haluttua yhdistettä, joka kiteytetään ensin etyyliase-
taatista, sitten asetonista. Sp. = 215°C.

$[\alpha]_D = +34,5 \pm 1^\circ$ (c = 1 % CHCl₃).

10 Analyysi: C₂₇H₃₀O₃ (40a,51)

Laskettu C% 80,56 H% 7,51

Havaittu 80,5 7,5.

Keksinnön yhdisteiden farmakologinen tutkimus

I Keksinnön yhdisteiden vaikutuksen tutkiminen
15 hormonireseptoreihin

Rotan munuaisten mineralokortikoidireseptori:

Sprague-Dawley EOPS-koirasrotat, joiden paino on
140-160 g ja joiden lisämunuaiset on poistettu 4-8 päi-
vää aikaisemmin, tapetaan ja niiden munuaiset perfu-
20 soidaan in situ 50 ml:aan 10 mM tris-puskuria, jossa
on 0,25 M sakkaroosia ja jonka pH = 7,4. Sitten munuai-
set otetaan pois liuoksesta, munuaiskotelot poistetaan
ja ne homogenisoidaan 0°C:ssa Potter-homogenisaatto-
rissa (teflon-lasi) (1 g kudosta 3 ml:aan kohti pusku-
25 ria). Homogenaatti sentrifugoidaan 10 minuuttia 800 g:ssä
0°C:ssa.

Jotta ei tapahtuisi tritoidun aldosteronin
kiinnittymistä glukokortikoidireseptoriin, lisätään
supernatanttiin 11 β ,17 β -dihydroksi-21-metyylipregna-
30 1,4,6-trien-20-yn-3-onia, joka kiinnittyy ainoastaan
glukokortikoidireseptoriin, niin paljon, että lopulli-
nen konsentraatio on 10⁻⁶ M. Tämä supernatantti sent-
rifugoidaan ultrasentrifuugissa 105 000 g:ssä 60 minuut-
tia 0°C:ssa. Näin saadusta supernatantista otettuja
35 näytteitä inkuboidaan 0°C:ssa vakiokonsentraatiossa
trituoitua aldosteronia yhdessä kasvavien määrien kanssa

(0-2500 10^{-9} M) kylmää aldosteronia tai tutkittavaa kylmää yhdistettä. Inkubaatioajan jälkeen (t) sitoutuneen tritiodun aldosteronin konsentraatio (B) mitataan kustakin näytteestä käyttämällä adsorptiota dekstraanilla päällystettyyn hiileen.

Rotan eturauhasen androgeenireseptori:

Sprague Dawley E0PS -koirasrotat, joiden paino on 160-200 g, kastroidaan. 24 tuntia kastration jälkeen eläimet tapetaan, eturauhaset poistetaan, punnitaan ja homogenisoidaan 0°C :ssa Potter-homogenisaattorilla (teflon-lasi) puskuroidussa TS-liuoksessa (10 mM Tris, 0,25 M sakkarooosi, HCl pH 7,4) (1 g kudosta 5 ml kohti TS:ää). Sitten homogenaatti ultrasentrifugoidaan (105 000 g 60 minuuttia) 0°C :ssa. Näin saaduista supernatanteista otettuja näytteitä inkuboidaan 0°C :ssa inkubaatioajan (E) verran vakiokonsentraatiossa (T) trituoitua testosteronia kasvavien konsentraatioiden kanssa (0-1000 10^{-9} M) joko kylmää testosteronia tai tutkittavaa yhdistettä. Sidotun tritiodun testosteronin konsentraatio (B) mitataan sitten jokaisesta näytteestä käyttämällä adsorptiota dekstraanilla päällystettyyn hiileen.

Kanin kohdun progestogeenireseptori

Noin 1 kg:n painoisille naaraskaneille, jotka eivät ole sukukypsiä, annetaan ihon alle 25 μg estradiolia. 5 päivää tämän käsittelyn jälkeen eläimet tapetaan, kohdut poistetaan, punnitaan ja homogenisoidaan 0°C :ssa Potter-homogenisaattorissa (teflon-lasi) puskuroidussa TS-liuoksessa (10 mM Tris, 0,25 M sakkarooosi, HCl pH 7,4) (1 g kudosta 50 ml:aa kohti). Sitten homogenaatti ultrasentrifugoidaan (105 000 g 90 min) 0°C :ssa. Näin saaduista supernatanteista otettuja näytteitä inkuboidaan 0°C :ssa ajan t verran vakio-konsentraatiossa trituoitua yhdistettä R:ää (17,21-dimetyyli-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dioni) yhdessä kasvavien määrien kanssa (0-2500 10^{-9} M) joko kylmää R:ää tai kyl-

mää progesteronia tai tutkittavaa kylmää yhdistettä. Sidotun tritiodun R:n konsentraatio (B) mitataan sitten kustakin näytteestä käyttämällä adsorptiota dekstraanilla päällystettyyn hiileen.

5 Rotan kateenkorvan glukokortikoidireseptori:

Sprague Dawley E0PS-koirasrotilta, jotka painavat 160-200 g, poistetaan lisämunuaiset. 4-8 päivää tämän poiston jälkeen eläimet tapetaan ja kateenkorvat poistetaan ja homogenisoidaan 0°C:ssa 10 mM Tris-puskurissa, jossa on 0,25 M sakkaroosia, 2 mM ditiotreitolia, 10 HCl ja jonka pH on 7,4, Potter-homogenisaattorilla (polytetrafluorietyyleeni-lasi) (1g kudosta 10 ml:aa kohti TS:ää). Sitten homogenaatti ultrasentrifugoidaan (105 000 g 90 min) 0°C:ssa. Näin saaduista supernatanteista otettuja näytteitä inkuboidaan 0°C:ssa ajan (t) verran vakio-konsentraatiossa tritioitua deksametasonia yhdessä kasvavien määrien (0-2500 10⁻⁹M) kanssa joko kylmää deksametasonia tai tutkittavaa kylmää yhdistettä. Sidotun tritiodun deksametasonin konsentraatio (B) kustakin 15 näytteestä mitataan sitten käyttämällä adsorptiota dekstraanilla päällystettyyn hiileen. 20

Hiiren kohdun estrogeenireseptorit:

18-21 päivän ikäiset naarashiiret, jotka eivät vielä ole sukukypsiä, tapetaan, kohdut poistetaan ja 25 homogenisoidaan Potter-homogenisaattorilla (teflon-lasi) puskuroidussa TS-liuoksessa (10 mM Tris, 0,25 M sakkaroosi, HCl pH 7,4 (1 g kudosta 25 ml:aa kohti TS:ää). Sitten homogenaatti ultrasentrifugoidaan (105 000 g 90 min) 0°C:ssa. Näin saaduista supernatanteista otettuja näytteitä inkuboidaan 0°C:ssa tai 25°C:ssa ajan (t) verran 30 vakiokonsentraatiossa tritioitua estradiolia (T) kasvavien määrien kanssa (0-1000 10⁻⁹ M) joko kylmää estradiolia tai tutkittavaa yhdistettä. Sidotun tritiodun estradiolin konsentraatio (B) kustakin näytteestä 35 määritetään sitten käyttämällä adsorptiota dekstraanilla päällystettyyn hiileen.

Sitoutumisen suhteellisen affiniteetin laskeminen:

Sitoutumisen suhteellisen affiniteetin laskeminen (ARL) on samanlainen kaikille reseptoreille.

Piirretään kaksi käyrää seuraavasti: sidotun tritiodun hormonin osuus (B/T) kylmän vertailuhormonin konsentraation logaritmin funktiona ja B/T tutkittavan yhdisteen konsentraation logaritmin funktiona.

Määritetään suoran $I_{50} = (B/T_{maks} + B/T_{min})/2$ yhtälö.

10 B/T_{maks} = sidotun tritiodun hormonin osuus yhdessä näytteessä tritiodusta hormonista konsentraatiossa (T).

B/T_{min} = sidotun tritiodun hormonin osuus yhdessä näytteessä tritiodusta hormonista konsentraatiossa (T), kun läsnä on suuri ylimäärä kylmää hormonia ($2500 \cdot 10^{-9} M$).

15 Suoran I_{50} ja käyrien leikkauspisteistä voidaan määrittää kylmän vertailuhormonin (CH) ja tutkittavan kylmän yhdisteen (CX) konsentraatiot, jotka inhiboivat 50 % tritiodun hormonin sitoutumista reseptoriin.

20 Tutkittavan yhdisteen sitoutumisen suhteellinen affiniteetti (ARL) määritetään yhtälöstä

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$$

Saadut tulokset ovat seuraavat:

Yhdis- teet esimer- keissä	Inkubaatio- aika 0°C:ssa		Mineralo- kortikoi- di		Androgeeni		Progesto- geeni		Glukokor- tikoidi		Estro- geeni	
	1 H	24 H	1/2H	24 H	2 H	24 H	4 H	24 H	2 H	5 H (25°C)		
10	0,9	0,01	1,3	3	274	536	213	217	≤	0,01		
11	1	0,1	11,5	1	160	80	274	249	≤	0,01		
12	3,4	0,4	9,6	0,3	63	126	189	125	≤	0,01		
23	0,4	0,04	6,3	12,4	236	910	210	227	<	0,01		
26	3,1	0,2	7,7	2,0	33	129	210	106	≤	0,01		
28	≤0,01		≤0,1	0,6	108	513	164	204	≤	0,01		
32	1,9	0,7	1,1	3,0	66	230	42	27	≤	0,01		
34	0,5	0,1	0,4	1,6	38	176	65	43	≤	0,01		
35	0,02	0,02	0,6	0,4	11	9	186	128	≤	0,01		
41	0,3	0,1	18	6,4	8,2	3,6	171	117	≤	0,01		
44	1,4	0,1	13	5,6	41	67	136	140	≤	0,01		
45	0,5	0,07	8,3	2,4	24	62	40	64	≤	0,01		
47	0,35	0,04	0,13	0,05	19	16	160	100	3,5	0,80		

Johtopäätös:

Tutkituilla yhdisteillä, erityisesti esimerkin 23 yhdisteellä on hyvin suuri affiniteetti glukokortikoidi- ja progestogeenireseptoreihin sekä kohtalainen affiniteetti androgeenireseptoriin. Saaduista tuloksista voidaan päätellä, että näillä yhdisteillä voi olla agonistisia tai antagonistisia glukokortikoidi-, progestogeeni- ja androgeenivaikutuksia.

II / Antiglukokortikoidivaikutukset:

Käytetty tekniikka perustuu Dausse'in ja Collin menetelmään Molecular Pharmacologyssa no 13, 948-955 (1977) ("the relationship between glucocorticoid structure and effects upon Thymocytes") hiiren kateenkorvasoluille.

Rottien, joiden lisämunuaiset on poistettu, kateenkorvasoluja inkuboidaan 37°C:ssa 3 tunnin ajan ravintoliuoksessa, jossa on $5 \cdot 10^{-8}$ M deksametasonia ilman tutkittavaa ainetta tai sen läsnäollessa eri konsentraatioissa. Lisätään tritioitua uridiinia ja jatketaan inkubaatiota tunnin ajan. Näytteet jäähdytetään, niihin lisätään 5 % trikloorietikkahappoa, suodatetaan Whatman GF/A-paperin läpi, pestään kolme kertaa 5 %:lla trikloorietikkahapolla. Suodattimeen jäänyt radioaktiivisuus määritetään.

Glukokortikoidit ja erityisesti deksametasoni aiheuttavat tritioidun uridiinin inkorporoitumisen vähenemistä. Yhdisteet esimerkeissä 10, 11, 12, 23, 26, 32, 34, 35, 41, 44, 45, 47 vastustavat tätä vaikutusta.

Yhdiste esimerkissä	$5 \cdot 10^{-8}$ Deksa- metasonia + tutkittavaa yhdistettä konsentraatioissa:	% inhibiitio deksa- metasonin vaikutuk- selle
10	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	9 42 89
11	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	19 61 75
12	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	11 54 85
23	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	26 64 85
26	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	11 45 93
32	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	0 4 100
34	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	0 11 68
35	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	7 22 61
41	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	15 21 100
44	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	0 23 65,5
45	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	13 17 49
47	$10^{-8}M$ $10^{-7}M$ $10^{-6}M$	26 76 72

Muuten on voitu todeta, että yksinään käytettyinä tutkituilla yhdisteillä ei ole minkäänlaista glukokortikoidityyppistä vaikutusta.

Tutkituilla yhdisteillä on hyvin huomattava antiglukokortikoidivaikutus eikä lainkaan glukokortikoidivaikutusta.

FARMAKOLOGISET VERTAILUKOKEET

Keksinnön mukaisesti valmistettujen uusien yhdisteiden farmakologisia vaikutuksia verrattiin US-patentista 4 233 296 esimerkeistä 30 (yhdiste X), 34 (yhdiste Y) ja 15 (yhdiste Z) tunnettujen yhdisteiden vastaaviin vaikutuksiin.

Vertailuyhdisteet ovat tarkemmin sanottuna seuraavat:

X = 11 β - (p-metoksifenyyli) - 17 α - metyyli $\Delta^{4,9}$ estradieeni-
 15 17 β - oli-3-oni;
 Y = 11 β - (p-fluorifenyyli) - 17 α - etynyyli $\Delta^{4,9}$ estradieeni-
 17 β - oli-3-oni;
 Z = 11 β - (2-tienyyli) - 17 α - etynyyli $\Delta^{4,9}$ estradieeni-
 17 β - oli-3-oni.

Tutkitut uudet yhdisteet oli valmistettu esimerkeissä 2, 10, 11, 12, 19, 23, 26, 28 ja 39.

Mainittujen yhdisteiden suhteellinen affiniteetti progesteronin- ja glukokortikoidireseptoreihin sekä antiglukokortikoidiaktiiviteetti määritettiin edellä selitetyillä kokeilla.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

T A U L U K K O I

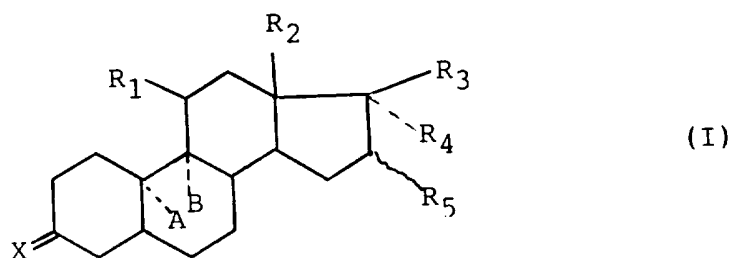
5	Yhdiste	Progesto- geeni 2H	Glukokor- tikoidi 4H	Antiglukokortidiakti- viteetti: % est ₈ vastaan 5.10 ⁻⁸ deksametasoni +10 ⁻⁷ mol tutkittavaa yhdistettä
10	X	66	56	10
	Y	36	55	13
	Z	71	136	12
15	Uudet yhdisteet			
	esim. 2	46	216	32
	esim. 10	274	213	42
	esim. 11	160	274	61
	esim. 12	63	189	54
20	esim. 14	136	279	66
	esim. 19	105	167	70
	esim. 23	236	210	64
	esim. 26	33	210	45
	esim. 28	108	164	100
25	esim. 39	105	167	100

Tuloksista ilmenee, että

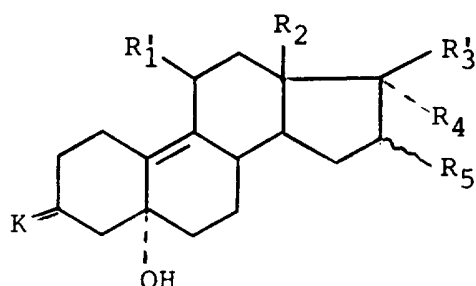
- 1) uusien yhdisteiden, varsinkin esimerkeistä 11 ja 14, affiniteetti glukostikoidi- ja progestogeenireseptoreihin on suurempi kuin tunnettujen yhdisteiden X, Y ja Z affiniteetti;
- 2) uusien yhdisteiden, varsinkin esimerkistä 39, antiglukokortikoidiaktiviteetti on suurempi kuin tunnettujen yhdisteiden X, Y, Z aktiviteetti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 19-nor- $\Delta^4,9$ -steroidien valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

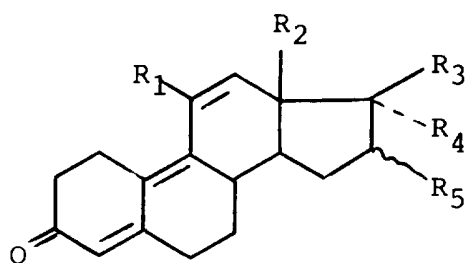


- jossa R_1 tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: hydroksi, halogeeni, trifluorimetyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -tioalkyyli, joka voi olla hapetettu sulfokside- tai sulfonimuotoon, enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkenyylioksi ja fenyylioksi, tai R_1 tarkoittaa fenyyli-fenyyli-ryhmää,
- R_2 tarkoittaa metyyli- tai etyyli-ryhmää,
- R_3 on vetyatomi tai hydroksi-, asetyyli- tai hydroksiasetyyli-ryhmä tai tert-butoksikarbonyylimetoksiryhmä,
- R_4 on propynyyliryhmä,
- R_5 on vetyatomi,
- X on happiatomi tai syn- tai anti-muodossa oleva, 1-4 hiiliatomia sisältävä hydroksi-imino- tai alkoksi-iminoryhmä,
- A ja B tarkoittavat α -epoksiryhmää tai toista sidosta hiiliatomien 9 ja 10 välillä, sillä edellytyksellä, että A ja B eivät yhdessä muodosta toista sidosta hiiliatomien välillä, joihin ne ovat kiinnittyneet, kun X on happiatomi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on (II)



(II)

jossa K on ketoniryhmä, joka on suojattu ketaalin, tioke-
 10 taalin, oksiimin tai metyylioksiimin muodossa, R₃' tarkoittaa samaa kuin R₃ edellä ja lisäksi se voi olla suojattu asetyyliiryhmä, R₁' tarkoittaa samaa kuin R₁ edellä ja lisäksi se voi olla suojatulla hydroksiryhmällä substituoitu fenyyliiryhmä, R₂, R₄ ja R₅ tarkoittavat samaa kuin edellä,
 15 saatetaan reagoimaan dehydratointiaineen kanssa, joka helposti vapauttaa suojatun tai suojatut ryhmät, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_A)

(I_A)

ja joka alistetaan yhteen tai useampaan seuraavista reaktioista missä tahansa järjestyksessä:

30 a) hapetusreaktio siten, että saadaan yhdisteitä, joissa A ja B muodostavat epoksidiryhmän, ja kun R₁ sisältää rikkiatomin, se hapetetaan sulfoksidiksi tai sulfoniksi;

35 b) reaktio hydroksyyliamiinin tai hydroksyyliamiinin alkyloidun johdannaisen kanssa siten, että saadaan yhdisteitä, joissa X on hydroksi-imino- tai alkoksi-imino-

ryhmä;

c) sellaisten yhdisteiden mahdollinen hydrolyysi ja mahdollinen suolan muodostus, joissa R_3 on tert-butoksikarbonyylimetoksiryhmä.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R'_1 on hydroksiryhmä, R_4 on propynyyliryhmä, R_2 on metyyliiryhmä ja R_5 on vetyatomi.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R'_1 on fenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu jollakin seuraavista ryhmistä: kloori, fluori, tiometyyli, metyyliisulfonyyli, metoksi, hydroksi tai allyylioksi.

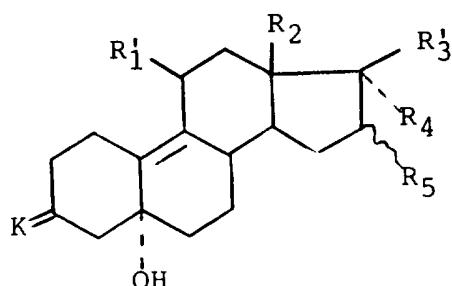
15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan jompikumpi seuraavista yhdisteistä:

11 β -[(4-fenyyli)fenyyli]-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)-estra-4,9-dien-3-oni;

20 11 β -[(4-tiometyyli)fenyyli]-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-oni.

25 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 11 β -[(4-tiometyyli)fenyyli]-17 β -hydroksi-17 α -(1-propynyli)estra-4,9-dien-3-oni.

6. Yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina valmistettaessa terapeuttisesti aktiivisia 19-nor- Δ 4,9-steroideja ja joiden kaava on (II)



(II)

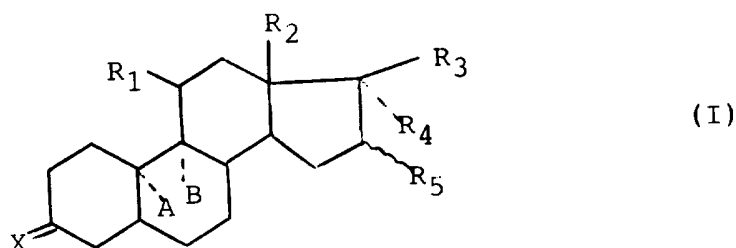
jossa K on ketoniryhmä, joka on suojattu ketaalin, tioke-
taalin, oksiimin tai metyylioksiimin muodossa, R_3' tarkoit-
taa samaa kuin R_3 vaatimuksessa 1 ja lisäksi se voi olla
suojattu asetyyliiryhmä, R_1' tarkoittaa samaa kuin R_1 vaati-
5 muksessa 1 ja lisäksi se voi olla suojatulla hydroksiryh-
mällä substituoitu fenyyliiryhmä ja R_2 , R_4 ja R_5 tarkoit-
tavat samaa kuin vaatimuksessa 1.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 19-nor- $\Delta^4,9$ -steroider med formeln (I)

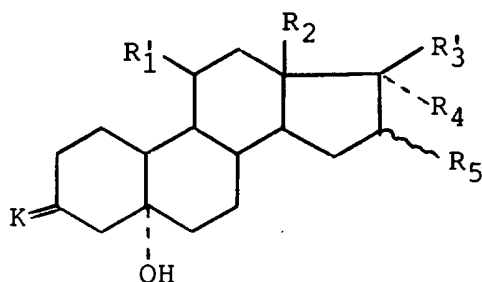
5

10



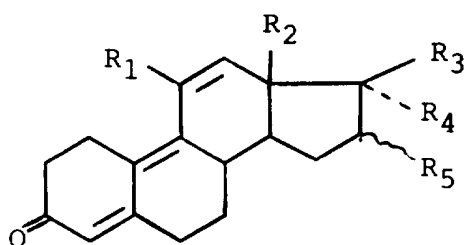
- 15 vari R_1 betecknar en fenylgrupp, vilken kan vara substituerad med en eller flera av följande grupper: hydroxi, halogen, trifluormetyl, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, C_{1-6} -tioalkyl som eventuellt är oxiderad till sulfoxid- eller sulfonformen, högst 6 kolatomer innehållande alkenyloxi och
- 20 fenyloxi, eller R_1 betecknar en fenyl-fenylgrupp, R_2 betecknar en metyl- eller etylgrupp, R_3 är en väteatom eller en hydroxi-, acetyl- eller hydroxiacetylgrupp eller en tert-butoxikarbonylmetoxigrupp, R_4 är en propynylgrupp,
- 25 R_5 är en väteatom, X är en syreatom eller en hydroxiimino- eller alkoxiimino-grupp i syn- eller antiformen, A och B betecknar en α -epoxigrupp eller en annan bindning mellan kolatomerna 9 och 10, under förbehåll, att A och B tillsammans inte bildar en annan bindning mellan de kol-
- 30 atomer som de är bundna vid, då X är en syreatom, k ä n - n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln (II)

35



(II)

vari K är en ketongrupp, vilken är skyddad i form av en ketal, tioketal, oxim eller metyloxim, R_3 har samma betydelse som R_3 ovan och den kan ytterligare vara en skyddad acetylgrupp, R_1 har samma betydelse som R_1 ovan och den kan ytterligare vara en fenylgrupp substituerad med en skyddad hydroxigrupp, R_2 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, omsätts med ett dehydratiseringsmedel, vilket lätt frigör den skyddade gruppen eller de skyddade grupperna, för erhållande av en förening med formeln (I_A)

(I_A)

och vilken underkastas en eller flera av följande reaktioner i vilken som helst ordningsföljd:

a) oxidationsreaktion sålunda, att man erhåller föreningar, vari A och B bildar en epoxidgrupp, och då R_1 innehåller en svavelatom oxideras densamma till sulfoxid eller sulfon;

b) reaktion med hydroxylamin eller ett alkylerat derivat av hydroxylamin sålunda, att man erhåller föreningar, vari X är en hydroxiimino- eller alkoxiiminogrupp;

c) eventuell hydrolys och eventuell saltbildning av föreningar, vari R_3 är en tert-butoxikarbonylmetoxigrupp.

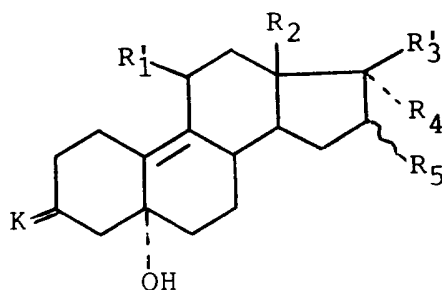
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
5 t e c k n a t därav, att man använder föreningar med formeln (II), vari R'_3 är en hydroxigrupp, R_4 är en propynylgrupp, R_2 är en metylgrupp och R_5 är en väteatom.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man använder föreningar med formeln (II), vari R'_1 är en fenylgrupp, vilken kan vara substituerad med någon av följande grupper: klor, fluor, tiometyl, metylsulfonyl, metoxi, hydroxi eller allyloxi.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer någondera av
15 följande föreningar:
11 β -[(4-fenyl)fenyl]-17 β -hydroxi-17 α -(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on;
11 β -[(4-tiometyl)fenyl]-17 β -hydroxi-17 α -(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on.

20 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 11 β -[(4-tiometyl)fenyl]-17 β -hydroxi-17 α -(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on.

25 6. Föreningar, vilka är användbara såsom mellanprodukter vid framställning av terapeutiskt aktiva 19-nor- Δ 4,9-steroider och vilka har formeln (II)



35 vari K är en ketongrupp, vilken är skyddad i form av en ketal, oxim eller metyloxim, R'_3 har samma betydelse som i

kravet 1 och den kan ytterligare vara en skyddad acetylgrupp, R_1' har samma betydelse som i kravet 1 och den kan ytterligare vara en fenylgrupp substituerad med en skyddad hydroxigrupp och R_2 , R_4 och R_5 har samma betydelse som i

5 kravet 1.