(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 900925 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 900925

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07J 41/00
C07J 43/00
C07J 21/00
C07J 31/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.02.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.02.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.08.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

24.02.1989 FR 8902384

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Roussel-Uclaf,** 35, Bd des Invalides 75007 Paris, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Claussner, André,** Villemomble, RANSKA, (FR)
2 •**Nedelec, Lucien,** France, RANSKA, (FR)
3 •**Philibert, Daniel,** France, RANSKA, (FR)
4 •**Van de Velde, Patrick,** Paris, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

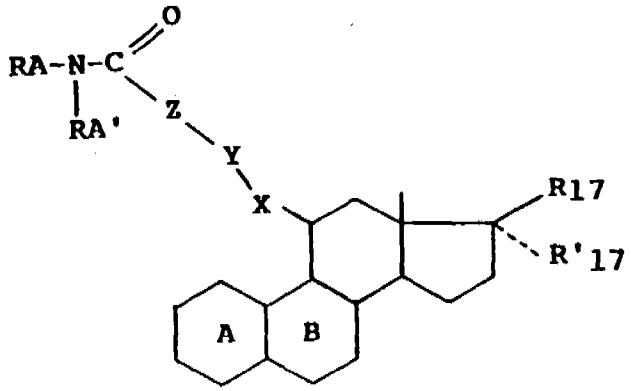
Menetelmä uusien 19-nor-steroidien valmistamiseksi joiden 11B-asemassa on hiilivetyketju, joka sisältää amidi- tai karbaattiryhmän

Förfarande för framställning av nya 19-nor-steroider med en kolvätekedja i 11B-ställningen och innehållande en amid- eller karbamatgrupp

23

Menetelmä uusien 19-nor-steroidien valmistamiseksi, joiden 11-beta-asemassa on hiilivetyketju, joka sisältää amidi- tai karbamaattiryhmän

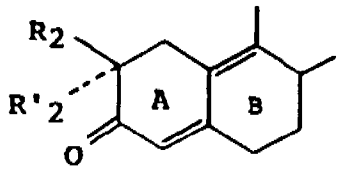
Kyseinen keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on (I):



(I)

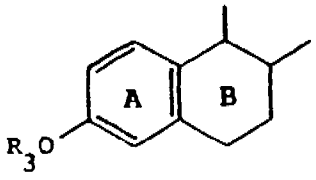
jossa renkaiden A ja B rakenne on jokin seuraavista:

a) A ja B ovat joko ryhmittymä:



jossa R_2 ja R'_2, jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali;

b) tai A ja B ovat ryhmittymä:



jossa R_3 on vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, tai asyyliradikaali,

R_{17} ja R'_{17} ovat:

joko R_{17} ja R'_{17} muodostavat yhdessä ketonifunktion,

tai R_{17} on hydroksyyliradikaali tai asyylioksiradikaali ja R'_{17} on vetyatomi, korkeintaan 8 hiiliatomia käsittävä ja valinnaisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaali,

X, Y ja Z ovat:

X on metyleeniradikaali, aryleeniryhmittymä, CH_2-O- tai aryleenioksiradikaali, joka on sidottu steroidiin hiiliatomin välityksellä,

Y on yksinkertainen sidos tai suoraketjuinen tai haarautunut, tyydytetty tai ei-tyydytetty ja 1 - 18 hiiliatomia käsittävä alifaattinen ketju, jonka valinnaisesti katkaisee yksi tai useampi radikaali, joka/jotka valitaan aryleeni-, happi- tai valinnaisesti sulfoksidin tai sulfonin muotoon hapetetuista rikkiradikaaleista, ja jonka valinnaisesti päättää aryleeniradikaali,

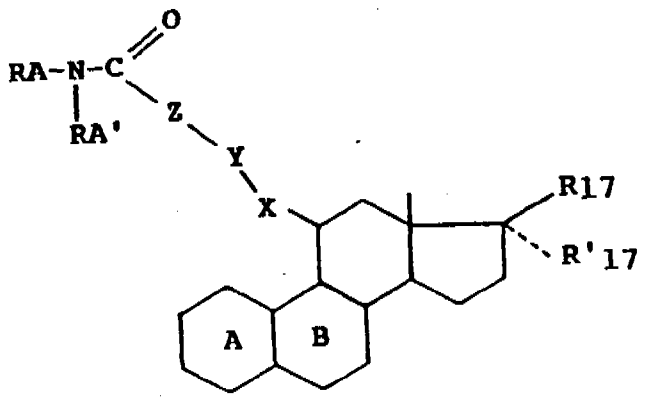
Z on yksinkertainen sidos tai CH_2-O-radikaali, joka on sidottu radikaaliin Y hiiliatomin välityksellä,

jolloin kun Y ja Z ovat tahollaan yksinkertainen sidos, X ei voi olla metyleeni- tai CH_2-O-radikaali,

RA ja RA', jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka valitaan aryyli-, alkyyli- tai dialkyyliamino-, hydroksyyli-, halogeeni- ja esteröidyistä karboksyyliradikaaleista, tai RA ja RA' muodostavat sitomansa typpiatomin kanssa tyydytetyn tai ei-tyydytetyn, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää valinnaisesti yhden tai useamman muun heteroatomin, joka/jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat happi-, typpi- ja rikkiatomit, ja joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliradikaalilla, jolloin

substituenteista RA ja RA' ainakin toinen on muu kuin vetyatomi.

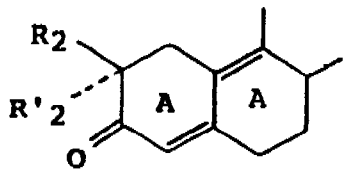
Keksintö koskee erityisesti menetelmää kaavan (I) piiriin kuuluvien yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on alla määritellyn mukaisesti (I'):



(I')

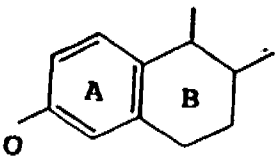
jossa renkaiden A ja B rakenne on jokin seuraavista:

a) A ja B ovat joko ryhmittymä:



jossa R_2 ja R'_2, jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali;

b) tai A ja B ovat ryhmittymä:



R_{17} ja R'_{17} ovat:

joko R_{17} ja R'_{17} muodostavat yhdessä ketonifunktion,

tai R_{17} on hydroksyyliradikaali tai asyylioksiradikaali ja R'_{17} on vetyatomi, korkeintaan 8 hiiliatomia käsittävä ja valinnaisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaali,

X, Y ja Z ovat:

X on metyleeniradikaali, aryleeniryhmittymä, CH_2-O- tai aryleenioksiradikaali, joka on sidottu steroidiin hiiliatomin välityksellä,

Y on yksinkertainen sidos tai suoraketjuinen tai haarautunut, tyydytetty tai ei-tyydytetty ja 1 - 18 hiiliatomia käsittävä alifaattinen ketju, jonka valinnaisesti katkaisee yksi tai useampi radikaali, joka/jotka valitaan aryleeni-, happi- tai valinnaisesti sulfoksidin tai sulfonin muotoon hapetetuista rikkiradikaaleista, ja jonka valinnaisesti päättää aryleeniradikaali,

Z on yksinkertainen sidos tai CH_2-O-radikaali, joka on sidottu radikaaliin Y hiiliatomin välityksellä,

jolloin kun Y ja Z ovat tahollaan yksinkertainen sidos, X ei voi olla metyleeni- tai CH_2-O-radikaali,

RA ja RA', jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka valitaan aryyli-, alkyyli- tai dialkyyliamino-, hydroksyyli-, halogeeni- ja esteröidyistä karboksyyliradikaaleista, tai RA ja RA' muodostavat sitomansa typpiatomin kanssa tyydytetyn tai ei-tyydytetyn, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää valinnaisesti yhden tai useamman muun heteroatomin, joka/jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat happi-, typpi- ja rikkiatomit, ja joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliradikaalilla, jolloin substituenteista RA ja RA' ainakin toinen on muu kuin vetyatomi.

Kun R_3, R_2 ja/tai R'_2 on/ovat tahollaan alkyyliradikaali, kyseessä voi olla metyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert-butyyliradikaali ja on edullisesti metyyliradikaali.

Kun R_3 on asyyliradikaali, kyseessä voi olla asetyyli-, propionyyli-, butyryyli- tai bentsoyyliradikaali.

Kun R_{17} on asyylioksiradikaali, kyseessä voi olla erityisesti alifaattisen tai sykloalifaattisen, tyydytetyn tai ei-tyydytetyn hapon johdannainen, ja erityisesti alkaanihapon, kuten esimerkiksi etikkahapon, propionihapon, voihapon tai isovoihapon, valeriaanahapon tai undesyylihapon johdannainen; hydroksialkaanihapon, kuten esimerkiksi hydroksietikkahapon johdannainen; sykloalkyylikarboksyyli- tai (sykloalkyyli)alkaanihapon, kuten esimerkiksi syklopropyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyylikarboksyylihapon, syklopentyyli- tai sykloheksyylietikkahapon, syklopentyyli- tai sykloheksyylipropionihapon johdannainen, bentsoehapon, salisyylihapon johdannainen tai fenyylialkaanihapon kuten fenyylietikkahapon tai fenyylipropionihapon johdannainen, aminohapon kuten dietyyliaminoetikkahapon tai -asparagiinihapon johdannainen tai muurahaishapon johdannainen. Edullisesti kyseessä on etikka-, propioni- tai voihappojohdannainen.

Kun R'_{17} on alkyyliradikaali, kyseessä voi olla metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, n-pentyyli-, n-heksyyli-, 2-metyylipentyyli-, 2,3-dimetyylibutyyli-, n-heptyyli-, 2-metyyliheksyyli-, 2,2-dimetyylipentyyli-, 3,3-dimetyylipentyyli-, 3-etyylipentyyli-, n-oktyyli-, 2,2-dimetyyliheksyyli-, 3,3-dimetyyliheksyyli-, 3-metyyli-3-etyylipentyyli.

Edullisesti kyseessä on metyyliradikaali.

Kun R'_{17} on alkenyyliradikaali, kyseessä voi olla vinyyli-, propenyyli-, isopropenyyli-, allyyli-, 2-metyyliallyyli-, butenyyli- tai isobutenyyliradikaali. Edullisesti kyseessä on vinyyli- tai propenyyliradikaali.

Kun R'_{17} on alkynyyliradikaali, kyseessä voi olla etynyyli-, propynyyli-, propargyyli-, butynyyli- tai isobutynyyliradikaali. Edullisesti kyseessä on etynyyli- tai propynyyliradikaali.

Ilmaisulla "valinnaisesti substituoitu" alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaalien yhteydessä tarkoitetaan yhtä tai useampaa keskenään identtistä tai toisistaan poikkeavaa radikaalia, joka/jotka valitaan edullisesti seuraavista radikaaleista:

halogeeni kuten fluori, kloori, bromi tai jodi,

alkoksi kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butyylioksi,

alkyylitio kuten metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio,

amino, alkyyliamino kuten metyyliamino tai etyyliamino, dialkyyliamino kuten dimetyyliamino, dietyyliamino tai metyylietyyliamino, jolloin kukin dialkyyliaminoradikaali on valinnaisesti hapetetussa muodossa,

aminoalkyyli kuten aminometyyli tai aminoetyyli,

dialkyyliaminoalkyyli kuten dimetyyliaminometyyli tai -etyyli,

dialkyyliaminoalkyylioksi kuten dimetyyliaminoetyylioksi,

valinnaisesti asyloitu hydroksyyli, esimerkiksi asetoksi tai radikaali, jonka kaava on $-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-(CH_2)_n-CO_2H$,

jossa n = 2 - 5 erityisesti,

asyyli kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli, bentsoyyli,

vapaa tai esteröity karboksyyli kuten alkoksikarbonyyli, esimerkiksi metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli,

syaani,

trifluorimetyyli,

aryyli kuten fenyyli, furyyli, tienyyli tai aralkyyli kuten bentsyyli, jolloin itse nämä radikaalit ovat valinnaisesti substituoituja alkyyliradikaaleilla, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, tai radikaaleilla alkoksi, alkyyli-

tio, alkyyliamino tai dialkyyliamino edellä esitetyn mukaisesti.

Kun X on aryleeniryhmittymä, kyseessä on edullisesti fenyleeniradikaali.

Kun X on aryleenioksiryhmittymä, kyseessä on edullisesti fenyleenioksiradikaali.

Kun Y on suoraketjuinen tai haarautunut, tyydytetty tai ei-tyydytetty alifaattinen ketju, kyseessä voi olla metyleeni-, etyleeni-, propyleeni-, isopropyleeni-, butyleeni-, isobutyleeni-, tai tert-butyleeni-, n-pentyleeni-, n-heksyleeni-, 2-metyylipentyleeni-, 2,3-dimetyylibutyleeni-, n-heptyleeni-, 2-metyyliheksyleeni-, 2,2-dimetyylipentyleeni-, 3,3-dimetyylipentyleeni-, 3-etyylipentyleeni-, n-oktyleeni-, 2,2-dimetyyliheksyleeni-, 3,3-dimetyyliheksyleeni-, 3-metyyli-3-etyylipentyleeni-, nonyleeni-, 2,4-dimetyyliheptyleeni-, n-desyleeni-, n-undesyleeni-, n-dodesyleeni-, n-tridesyleeni-, n-tetradesyleeni-, n-pentadesyleeni-, n-heksadesyleeni-, n-heptadesyleeni- tai n-oktadesyleeniradikaali, edullisesti n-nonyleeni- tai n-desyleeniradikaali. Kyseessä voivat samoin olla vinyleeni-, isopropenyleeni-, allyleeni-, 2-metyyliallyleeni- tai isobutenyleeniradikaalit, ja kun ketjun katkaisee tai päättää yksi tai useampi aryleeniradikaali, kyseessä on edullisesti fenyleeniradikaali, jolloin "päättymisellä" viitataan Y:n jompaankumpaan päätyyn.

Kun RA tai RA' on alkyyliradikaali, kyseessä voi olla metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli- tai tert-butyyli-, n-pentyyli-, n-heksyyli-, 2-metyylipentyyli-, 2,3-dimetyylibutyyli-, n-heptyyli-, 2-metyyliheksyyli-, 2,2-dimetyylipentyyli-, 3,3-dimetyylipentyyli-, 3-etyylipentyyli-, n-oktyyli-, 2,2-dimetyyliheksyyli-, 3,3-dimetyyliheksyyli-, 3-metyyli-3-etyylipentyyli.

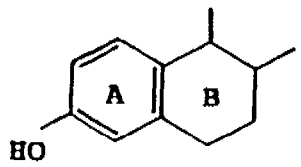
Mainitut radikaalit voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla aryyliradikaalilla, kuten fenyyli-,

furyyli-, tienyyliradikaalilla, edullisesti fenyyliradikaalilla, yhdellä tai useammalla alkyyliamino- tai dialkyyliaminoradikaalilla kuten dimetyyliamino, tai yhdellä tai useammalla karboksyylilla, joka/jotka on esteröity esimerkiksi metoksikarbonyylilla tai etoksikarbonyylilla, yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, esimerkiksi fluorilla, kloorilla tai bromilla.

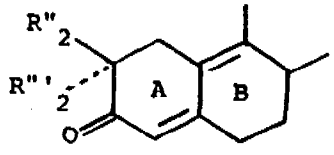
Voidaan mainita erityisesti radikaalit 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli ja 2-kloori-2-metyylipropyyli.

Kun RA ja RA' muodostavat sitomansa typpiatomin kanssa 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, kyseessä on tyydytetty heterosykli, edullisesti pyrrolidiini tai piperidiini, joka on valinnaisesti substituoitu alkyyliradikaalilla kuten metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyliradikaalilla, edullisesti metyylillä tai etyylillä, tai ei-tyydytetty heterosykli, edullisesti pyrroli tai pyridiini, joka on valinnaisesti substituoitu alkyyliradikaalilla, kuten metyylillä, joka sisältää valinnaisesti toisen heteroatomin, edullisesti morfoliini, piperatsiini tai pyrimidiini, joka on valinnaisesti substituoitu alkyyliradikaalilla, edullisesti metyylillä tai etyylillä.

Edullisia keksinnön mukaisella menetelmällä saatuja kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa renkaat A ja B ovat ryhmittymä:



ja yhdisteet, joissa A ja B ovat ryhmittymä:



jossa R''_2 tai R'''_2 on vetyatomi tai metyyliradikaali, edullisesti vetyatomi.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saaduista yhdisteistä voidaan mainita erityisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z on yksinkertainen sidos, ja erityisesti yhdisteet, joissa R_{17} on hydroksyyliradikaali.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saaduista yhdisteistä voidaan mainita etenkin kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R'_{17} on vetyatomi, etynyyliradikaali tai propynyyliradikaali.

Keksintö koskee aivan erityisesti menetelmää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on metyleeniradikaali ja Y on tyydytetty suora ketju, joka käsittää 5 - 10 hiiliatomia, ja jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi, ja yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on fenyleeniradikaali ja Y on tyydytetty suora ketju, joka sisältää 3 - 10 hiiliatomia, ja jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi, ja yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on fenyleenioksiradikaali ja Y on tyydytetty suora ketju, joka sisältää 3 - 10 hiiliatomia, ja jonka valinnaisesti katkaisee happi- tai rikkiatomi.

Edullisista keksinnön mukaisella menetelmällä saaduista yhdisteistä voidaan mainita yhdisteet, joissa:

joko RA ja RA' ovat identtiset ja tahollaan metyyliradikaali,

tai RA on vetyatomi tai metyyliradikaali ja RA' on butyyliradikaali,

tai RA on metyyliradikaali ja RA' on isopropyyli-, dimetyyliaminoetyyli-, bentsyyli- tai heptafluoributyyliradikaali,

tai RA ja RA' muodostavat yhdessä piperatsiinin, joka on valinnaisesti N-substituoitu, tai pyrrolidiinin.

Edullisina keksinnön mukaisella menetelmällä saatuina yhdisteinä voidaan siis luonnollisesti mainita yh-

disteet, joiden valmistus esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa, ja erityisesti:

N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekanamidi,

N-butyyli-4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyylibentseenioktanamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeni-undekanamidi,

N-butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-19-Nor-11-beta-(17alfapregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni)undekanamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni-11beta-undekanamidi,

[[8-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11-beta-yyli)oktyyli]oksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-asetamidi,

N-butyyli-8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi,

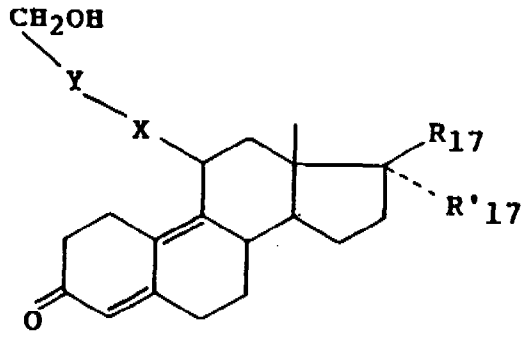
N-butyyli-[5-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyli-asetamidi,

2-[[7-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-6-heptylyyli]oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli-undekanamidi,

8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-N-butyyli-N-metyyli-oktynamidi.

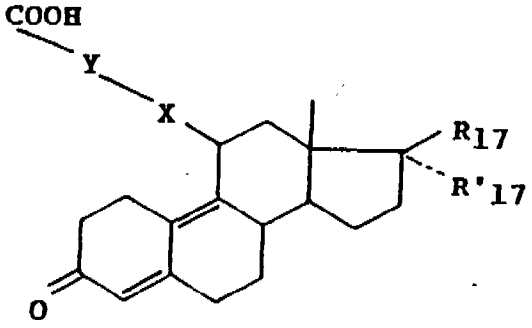
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että lähdetään yhdisteestä, jonka kaava on (II):



(II)

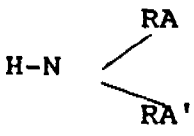
jossa X, Y, R_{17} ja R'_{17} ovat kuten edellä, jolloin R_{17} ei voi olla hydroksyyliradikaali,

jota joko käsitellään hapettimella yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (III):



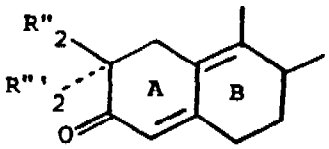
(III)

jossa X, Y, R_{17} ja R'_{17} ovat kuten edellä, jota yhdistettä käsitellään karboksyylifunktion aktivoivalla aineella ja sitten yhdisteellä, jonka kaava on (IV):



(IV)

jossa RA ja RA' ovat kuten edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (Ia) ja joka vastaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa Z on yksinkertainen sidos ja renkaat A ja B muodostavat ryhmittymän



jossa R_2 ja R'_2 ovat taholla kumpikin vetyatomi,

tai joka saatetaan reagoimaan radikaalin

RA
>N-CO- lisäämiseksi kaavan (I'a) mukaisen yhdisteen
RA'

saamiseksi, joka vastaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa Z on metyleenioksiradikaali ja renkaat A ja B ovat kuten kaavan (Ia) mukaisissa yhdisteissä,

joita yhdisteitä (Ia) ja (I'a) käsitellään haluttaessa edelleen seuraavasti:

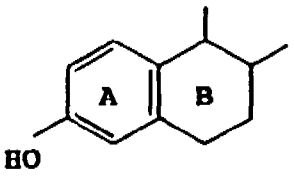
joko R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion niitä pelkistetään, minkä jälkeen tarvittaessa näin saatua asemassa 17 hydroksyloitua johdannaista käsitellään asyloivalla aineella,

tai R_{17}:n ollessa asyylioksifunktio niitä käsitellään saippuoivalla aineella,

kaavan (Ia) tai (I'a) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_{17} on edellä määritellyn mukainen, minkä jälkeen haluttaessa jotakin kaavan (Ia) tai (I'a) mukaista yhdistettä jatkokäsitellään seuraavasti:

joko se alkyloidaan asemassa 2 ainakin toisen radikaaleista R_2 ja R'_2 ollessa vetyatomi,

tai sitä käsitellään renkaan A aromatisoivalla aineella, ja sitten saippuoivalla aineella, jota käytetään kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden sekä kaavan (I'a) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (I'b) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa renkaat A ja B ovat ryhmittymä:



joita kaavan (Ib) ja (I'b) mukaisia yhdisteitä jatkokäsitellään haluttaessa alkyloimalla tai asyloimalla hydroksyyliradikaali asemassa 3, minkä jälkeen haluttaessa

joko R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion niitä pelkistetään tai niitä käsitellään metallikompleksilla, jonka kaava on (V):

$$M\text{-}R'_{17} \qquad (V)$$

jossa M on metalliatomi ja R'_{17} on kuten edellä, varauksella, ettei se ole vetyatomi,

tai R_{17}:n ollessa hydroksyyliradikaali niitä käsitellään selektiivisellä asyloivalla aineella asemassa 17, minkä jälkeen haluttaessa jotain edellä saatua kaavan (I) mukaista yhdistettä käsitellään RA:n tai RA':n ollessa vetyatomi sopivalla alkyloivalla aineella.

Kaavan (I) tai (I_A) mukaiset yhdisteet ovat 19-Norsteroideja, jotka omaavat:

joka substituoidun amidifunktion käsittävän 11beta-ketjun; nämä yhdisteet valitaan siis edellä määritellyistä kaavan (Ia) ja (Ib) mukaisista yhdisteistä,

tai substituoidun karbamaattifunktion käsittävän 11beta-ketjun; nämä yhdisteet valitaan siis edellä määritellyistä kaavan (I'a) ja (I'b) mukaisista yhdisteistä.

Kaavan (I'a) mukaiset yhdisteet saadaan saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan joko hydroksyylifunktion aktivoivan aineen kanssa, esimerkiksi fosgeenin kanssa, ja sen jälkeen kaavan (IV) mukaisen primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa

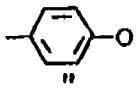
emäksen kuten kaliumkarbonaatin tai metyyliamiinin läsnäollessa, tai kaavan RA-N=C=O mukaisen isosyanaatin kanssa, jolloin saadaan siis yhdiste, jossa radikaali RA' on vetyatomi.

Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet saadaan saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste, joka on aktivoitu esimerkiksi seka-anhydridiksi esimerkiksi kloroformiaatin, kuten isobutyylikloroformiaatin, kaltaisella aineella emäksen kuten tertiäärisen amiinin, esimerkiksi N-metyylimorfoliinin, läsnäollessa vedettömässä liuottimessa kuten klooratussa liuottimessa, esimerkiksi metyleenikloridissa, reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa.

Kaavan (III) mukainen yhdiste saadaan käyttämällä hapetinta kuten esimerkiksi seosta CrO_3-rikkihappo neutraalissa liuottimessa kuten esimerkiksi asetonissa.

Keksinnön mukaisessa edullisessa suoritusmuodossa:

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet käsittävät 11beta-asemassa seuraavan taulukon mukaan valitun alkoholifunktioon päättyvän ketjun:

X	Y	$-CH_2OH$
	$-(CH_2)_7$	$-CH_2OH$
"	$-C\equiv C-(CH_2)_5$	$-CH_2OH$
"	$-C\equiv C-(CH_2)_5-O-CH_2$	$-CH_2OH$
	$-(CH_2)_5-O-CH_2$	$-CH_2OH$
"	$-(CH_2)_7$	$-CH_2OH$
$-CH_2$	$-(CH_2)_9$	$-CH_2OH$
"	$-(CH_2)_7\ -O-CH_2)$	$-CH_2OH$

kuten havainnollistetaan esimerkeissä jäljempänä,

kaavan (III) mukaiset yhdisteet käsittävät asemassa 11beta karboksyylihappofunktioon päättyvän ketjun, joka

vastaa jonkin edellä mainitun alkoholifunktioon päättyvän 11beta-ketjun hapetustuotetta,

kaavan (IV) mukainen yhdiste valitaan seuraavista amiineista:

butyyliamiini, metyylibutyyliamiini, dimetyyliamiini, metyyli-isopropyyliamiini, metyylidimetyyliaminoetyyliamino, metyylibentsyyliamino, pyrrolidiini ja N-metyylipiperatsiini, jotka ovat entuudestaan tuttuja yhdisteitä.

(Ia):n tai (I'a):n käsittäessä ketonin asemassa 17 vastaava 17beta-hydroksyloitu steroidi saadaan käyttämällä pelkistintä kuten natriumborohydridiä neutraalissa liuottimessa kuten metanolissa tai tritertbutoksilitium-aluminiumhydridiä tetrahydrofuraanissa.

(Ia):n tai (I'a):n käsittäessä hydroksyylifunktion asemassa 17 vastaava 17beta-asyylioksyloitu steroidi saadaan käyttämällä asyloivaa ainetta, kuten asetyloimalla esimerkiksi asetanhydridillä pyridiinissä valinnaisesti 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa.

(Ia):n tai (I'a):n käsittäessä asyylioksifunktion asemassa 17 vastaava 17beta-hydroksyloitu steroidi saadaan käyttämällä saippuoivaa ainetta kuten potaskaa alkoholiväliaineessa.

(Ia):n tai (I'a):n käsittäessä yhden tai kaksi vetyatomia asemassa 2 tai (ja) 2' vastaava 2- ja/tai 2'-mono/dialkyloitu steroidi saadaan käyttämällä alkyloivaa, edullisesti metyloivaa ainetta, kuten metyylijodidia.

Kaavan (Ib) ja (I'b) mukaiset yhdisteet, jotka ovat estradiolisteroidijohdannaisia, jotka omaavat vastaavasti substituoidun amidifunktion tai substituoidun karbamaattifunktion käsittävän ketjun asemassa 11beta, saadaan käyttämällä lähtöaineina vastaavasti kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisia yhdisteitä, joita käsitellään aromatisoivalla aineella kuten palladiumhydroksidilla magnesiumoksidilla metanolissa tai asetyylibromidi-asetanhydridiseosta ympä-

ristön lämpötilan ei ylittävässä lämpötilassa, mitä seuraa saippuoimisreaktio, jossa käytetään esimerkiksi potaskaa metanolissa, natriumbikarbonaattia tai metanolia kloorivetyhapon läsnäollessa.

(Ib):n tai (I'b):n käsittäessä hydroksyloidun ryhmittymän asemassa 3 vastaava alkyloitu steroidi saadaan käyttämällä alkyloivaa reagenssia kuten alkyylijodidia tai alkyylisulfaattia, esimerkiksi metyylisulfaattia, tai vastaava asyloitu steroidi käyttämällä asyloivaa reagenssia kuten asyylihalogenidia, esimerkiksi asetyylikloridia.

(Ib):n tai (I'b):n käsittäessä ketonifunktion asemassa 17 saadaan:

vastaava 17beta-hydroksyloitu steroidi Ia:lle tai I'a:lle edellä kuvatuissa olosuhteissa, esimerkiksi käyttämällä pelkistintä kuten natriumborohydridiä neutraalissa liuottimessa kuten metanolissa,

vastaava kaavan Ib tai I'b mukainen yhdiste, joka käsittää radikaalina R'_{17} valinnaisesti substituoidun alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaalin, käyttämällä kompleksina esimerkiksi litiumkompleksia menetelmän mukaan, jota kuvataan EP-patenttijulkaisussa 57 115.

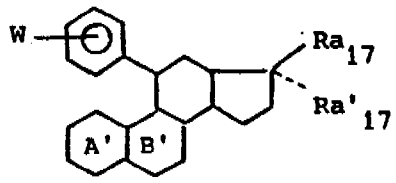
(Ib):n tai (I'b):n käsittäessä hydroksyylifunktion asemassa 17 vastaava 17beta-asyylioksyloitu steroidi saadaan käyttämällä selektiivistä asyloivaa ainetta, esimerkiksi asetanhydridiä pyridiinissä.

R_A:n tai R'_A:n ollessa vetyatomi vastaava alkyloitu yhdiste saadaan käyttämällä alkyylihalogenidia, esimerkiksi metyyli- tai etyylijodidia, metyyli- tai etyylibromidia liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa.

Huomattakoon, että R'_{17}:n käsittäessä reaktiivisella funktiolla substituoidun alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaalin funktio voidaan tilapäisesti suojata tavanomaisilla menetelmillä.

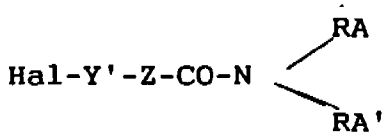
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on samoin tunnusomaista, että yhdisteiden (I') valmistamiseksi, jotka

vastaavat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X on aryleeniradikaali ja Y on alifaattinen ketju, joka on valinnaisesti sidottu aryleeniryhmään kaksois- tai kolmoissidoksella ja käsittää vähintään 3 hiiliatomia, tai sidottu aryleeniryhmään happiatomin välityksellä, yhdistettä, jonka kaava on (X):



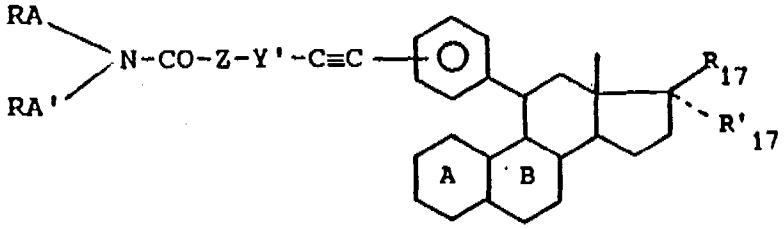
(X)

jossa W on joko radikaali OH tai radikaali -C=CH, jolloin renkaiden A' ja B', Ra_{17}:n ja Ra'_{17}:n merkitykset ovat kuten edellä mainittu renkaille A ja B, R_{17}:lle ja R'_{17}:lle ja jolloin niissä reaktiiviset funktiot asemissa 3 ja 17 on valinnaisesti suojattu käsitellään - jos W on radikaali -C=CH - halogenoidulla aineella, jonka kaava on (XI):



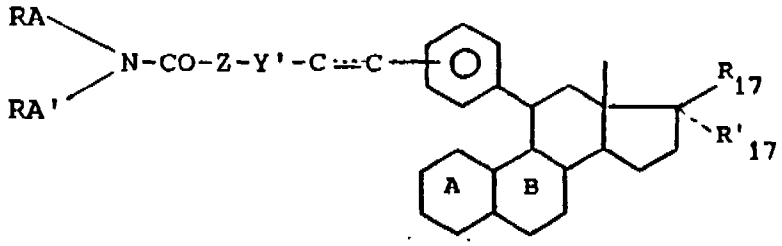
(XI)

jossa Hal on halogeeniatomi, Z, RA ja RA' ovat kuten edellä ja Y' on edeltävä alifaattinen Y-ketju, joka käsittää vähintään 2 hiiliatomia, voimakkaan emäksen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa suojaryhmä/-t poistetaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I'_A):



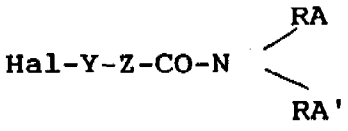
(I'_A)

joka yhdiste haluttaessa pelkistetään osittain tai kokonaan kolmoissidoksessa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I'_B):



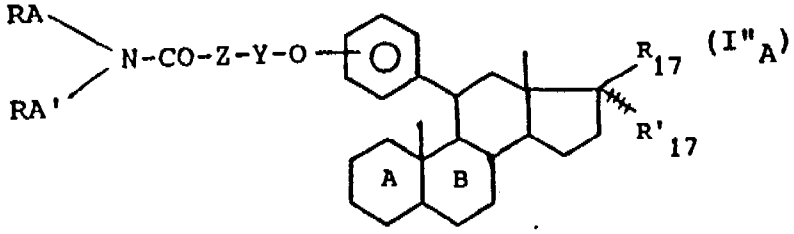
(I'_B)

<u>tai</u> jos W on radikaali -OH, halogeenijohdannaisella, jonka kaava on (XII):



(XII)

jossa Hal, Y, Z, RA ja RA' ovat kuten edellä, alkalisen aineen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa suojaryhmä/-t poistetaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I''_A):



(I''_A)

joka yhdiste haluttaessa Y:n ollessa ei-tyydytetty alifaattinen ketju pelkistetään osittain tai kokonaan, jolloin haluttaessa kaavojen (I'_A), (I'_B), (I''_A) mukaisilla yhdisteillä suoritetaan jokin edellä (Ia):lle, (I'a):lle, (Ib):lle, (I'b):lle mainittu reaktio.

Edellä kuvatun keksinnön mukaisen menetelmän edullisen suoritusmuodon mukaan:

mahdolliset 3- ja 17-hydroksyylifunktioiden suojaryhmät valitaan tavanomaisista ryhmistä kuten tetrahydropyranyyli ja tertiobutyyli,

Hal:n edustama halogeeniatomi on esimerkiksi bromi-, kloori- tai jodiatomi,

käytettävä voimakas emäs on esimerkiksi butyylilitium tai natriumhydridi,

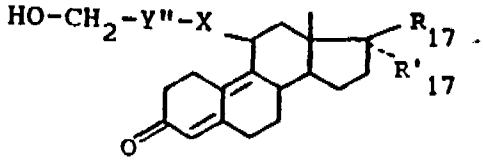
käytettävä alkaalinen aine on alkaalihydroksidi, esimerkiksi natriumhydroksidi,

suojaryhmät poistetaan suojatuista funktioista käyttämällä hydrolysoivaa ainetta, kuten kloorivetyhappoa,

kolmoissidoksen mahdollinen pelkistäminen suoritetaan joko käyttämällä vetyä palladiumin aktiivihiilellä, bariumsulfaatilla ja valinnaisesti emäksen kuten pyridiinin tai kinoleiinin läsnäollessa, kun kyseessä on osittainen pelkistäminen, tai käyttämällä pelkkää palladiumhydroksidia kun kyseessä on täydellinen pelkistäminen,

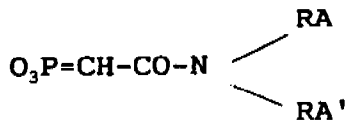
lähtöaineina käytettävissä kaavan (X) mukaisissa yhdisteissä radikaali W on para-asemassa.

Edellä kuvattujen menetelmien erään muunnoksen mukaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z on yksinkertainen sidos ja Y on suora alifaattinen ketju, joka päättyy amidifunktiota edeltävään vinyleeniradikaaliin, voidaan saada käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on (II'):



(II')

joka vastaa kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa Y" on edeltävä alifaattinen ketju Y, joka käsittää vähintään 2 hiiliatomia, hapettimella vastaavan aldehydin saamiseksi, jota käsitellään fosforaanilla, jonka kaava on:



;

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Y on haarautunut alifaattinen ketju, voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on suora alifaattinen ketju, kun tarvittaessa reaktiiviset funktiot asemissa 3 ja 17 on ensin salvattu. Alkylointi suoritetaan esimerkiksi käyttämällä alkyylihalogenidia kuten metyylijodidia litiumdi-isopropyyliamidin läsnäollessa.

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa alkaalihydrolyysillä vastaavista yhdisteistä, jotka käsittävät asemassa 11 ketjun -X-Y-CN, jotka yhdisteet saadaan käyttämällä lähtöaineena edellä määritellyn mukaisia kaavan (II') mukaisia yhdisteitä, joiden hydroksyylifunktiot suojataan, minkä jälkeen niitä käsitellään halogenoivalla aineella kuten alkalihalogenidilla, esimerkiksi natriumjodidilla, ja sen jälkeen alkalisyanidilla kuten kaliumsyanidilla.

Esimerkkejä näistä valmistuksista esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet osoittavat kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia. Tutkimalla näiden yhdisteiden vaikutuksia hormonireseptoreihin on voitu osoittaa, että:

kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisilla yhdisteillä on glukokortikoidiaktiivisuutta ja glukokortikoidivastaista aktiivisuutta, progesteronia jäljittelevää ja progesteronin vaikutuksia vastustavaa aktiivisuutta, androgeeniaktiivisuutta ja androgeenivastaista aktiivisuutta, mineraalikortikoidivastaista aktiivisuutta, estrogeeniaktiivisuutta ja estrogeenivastaista aktiivisuutta;

kaavan (Ib) ja (I'b) mukaisilla yhdisteillä on erityisesti merkittävää esterogeenivastaista aktiivisuutta sekä lisääntymistä estäviä ominaisuuksia;

kuten osoittavat jäljempänä esitellyt kokeet.

Näiden ominaisuuksien ansiosta kaavan (Ia) ja (I'a) mukaiset yhdisteet soveltuvat käytettäviksi taistelussa glukokortikoidien sekundäärivaikutuksia vastaan; niiden avulla voidaan niinikään vastustaa häiriöitä, jotka johtuvat glukokortikoidien liiallisesta erityksestä, sekä erityisesti vastustaa vanhenemista yleensä ja erityisesti liian korkeaa verenpainetta, valtimokovettumatautia, luun huokoistumista, sokeritautia, liikalihavuutta sekä vastustuskyvyn laskua ja unettomuutta.

Nämä yhdisteet saattavat osoittautua kiinnostaviksi myös tiettyjen hormoniriippuvaisten kasvaimien hoidossa.

Kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisia yhdisteitä, joilla on progesteronin vaikutusta vastustavia ominaisuuksia, voidaan käyttää varsinaisten ehkäisyaineiden valmistamiseksi tai raskaudenkeskeytysaineina.

Näitä yhdisteitä voidaan niinikään käyttää naisilla menstruaation käynnistävinä aineina ja yleisemmin lämminveristen eläinten naaraspuolisilla yksilöillä.

Yhdisteitä annetaan siis aikajaksoina, joina progesteronilla on keskeinen fysiologinen rooli, eli etenkin menstruaatiokierron luteaalivaiheessa, hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisen (tai alkiokiinnityksen) ajankohtana sekä raskauden aikana. Keksinnön menetelmän mukaan hedelmöittymisen estämiseksi naishenkilölle annetaan ainakin yhtä kaavan (Ia) tai (I'a) mukaista yhdistettä 1 - 5 päivän aikana edullisesti kierron lopussa. Tämä yhdiste annetaan edullisesti suun kautta tai emättimeen, mutta sitä voidaan yhtä hyvin käyttää ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää myös nenän sisäisesti.

Kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisia yhdisteitä, joilla on progesteronin vaikutuksia vastustavia ominaisuuksia, voidaan käyttää niinikään hormoniepätasapainoja vastaan ja sitä paitsi ne voivat osoittautua kiinnostaviksi hormoniriippuvaisten kasvainten hoidossa.

Vaikutukset aivolisäke-erityksiin tekevät näistä yhdisteistä soveliaita vaihdevuosien yhteydessä käytettäviksi.

Näitä yhdisteitä voidaan käyttää niinikään karjaeläinten, erityisesti nautojen ja lampaiden, kiima-ajan synkronoimiseksi.

Yhdisteitä voidaan käyttää myös kotieläinten kuten koirien tai kissojen hedelmällisyyden säätelemiseksi.

Kaavan (Ia) ja (I'a) mukaiset yhdiseet voivat osoittaa myös progesteronia jäljitteleviä ominaisuuksia, jolloin niitä voidaan käyttää menstruaation poisjäännin, kivuliaan menstruaation ja luteaalipuutoksien hoitamiseksi.

Kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisia yhdisteitä, joilla on androgeenivastaisia ominaisuuksia, voidaan käyttää eturauhasen liikakasvun ja syövän hoitamiseksi, androgenian, anemian, liiallisen karvaisuuden ja aknen hoitamiseksi. Niitä voidaan käyttää niinikään miesten ehkäisyaineena.

Estrogeeniominaisuuksia omaavista kaavan (Ia) ja (I'a) mukaisista yhdisteistä nämä ominaisuudet tekevät soveliaita myös liian alhaiseen follikkeliaktiivisuuteen liittyvien häiriöiden hoitamiseksi, esimerkiksi menstruaation poisjäännin, kivuliaan menstruaation, toistuvien raskauden keskeytymisien, menstruaatiota edeltävien ongelmien sekä vaihdevuosien ja luun huokoistumisen hoitamiseksi.

Kaavan (Ib) ja (I'b) mukaisten yhdisteiden esterogeenivastaiset ja lisääntymistä estävät ominaisuudet tekevät yhdisteistä hyödyllisiä hormoniriippuvaisten syöpien

hoidossa, kuten esimerkiksi rintasyöpien ja sen etäpesäkkeiden sekä rinnan hyvänlaatuisten kasvaimien hoidossa.

Nämä ominaisuudet perustelevat kaavan (I), tai tarvittaessa (I_A), mukaisten yhdisteiden käytön lääkkeinä.

Keksinnön mukaisista lääkkeistä voidaan mainita erityisesti kokeellisessa osassa kuvatut yhdisteet ja aivan erityisesti esimerkkien 8, 16, 19, 21, 35, 37, 43, 46, 55, 71 ja 75 mukaiset yhdisteet.

Käyttökelpoinen annostus vaihtelee riippuen hoidettavasta sairaustilasta sekä antotiestä; se voi olla esimerkiksi 1 mg - 100 mg päivässä täysikasvuiselle henkilölle suun kautta.

Kaavan (I), tai tarvittaessa (I_A), mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka sisältävät mainittuja vaikuttavana ainesosana.

Näitä koostumuksia voidaan antaa ruoansulatuskanavan kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai paikallisesti, esimerkiksi ihon kautta. Niitä voidaan määrätä yksinkertaisina tabletteina tai rakeistettuina tabletteina, gelatiinikapseleina, granulaatteina, peräpuikkoina, ovuleina, ruiskevalmisteina, pomadoina, voiteina, geeleinä, mikropalloina, istutteina, laastareina, jotka kaikki valmistetaan tavanomaisten menetelmien mukaan.

Yksi tai useampi vaikuttava ainesosa voidaan sisällyttää tämäntapaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa tavanomaisesti käytettäviin täyteaineisiin, kuten talkki, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, kaakaovoi, vesi- ja muut nestemäiset kantajat, eläin- tai kasviperäiset rasvat, parafiinijohdannaiset, glykolit, erilaiset kostutusaineet, dispergoimisaineet tai emulgaattorit, säilytysaineet.

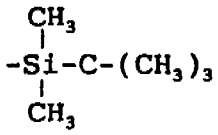
Kaavan (II) tai (III) mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet valmistetaan suoritustavalla, josta esitetään jäljempänä esimerkki. Yleisesti kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavasti:

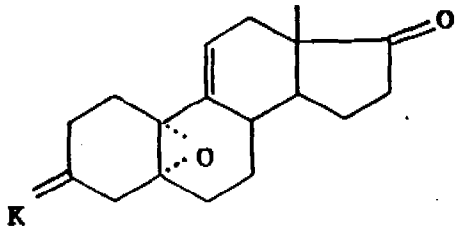
Jonkin kuparisuolan läsnäollessa saatetaan reagoimaan keskenään kaavan (VI) mukaisen halogenoidun alkoholin magnesiumjohdannainen:

$$hal\text{-}X\text{-}Y\text{-}CH_2OR \qquad (VI)$$

jossa X ja Y ovat kuten aiemmin määritelty, hal on halogeeniatomi, edullisesti kloori- tai bromiatomi, ja R on joko vetyatomi tai alkoholifunktion suojaryhmä, esimerkiksi ryhmä:

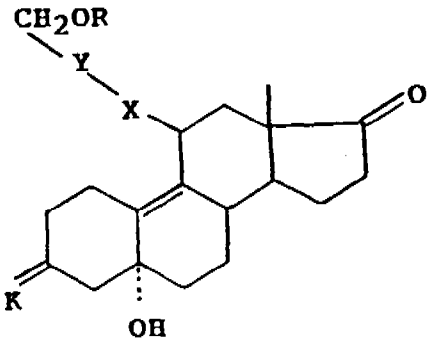


ja yhdiste, jonka kaava on (VII):



(VII)

jossa K on ketonifunktion asemassa 3 suojaryhmä, kuten syklinen ketaali, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII):



(VIII)

jota käsitellään haluttaessa seuraavasti:

kaavan (IX) mukaisen yhdisteen litiumjohdannaisella:

$$H\text{-}R'_{17} \qquad (IX)$$

jossa R'_{17} on kuten edellä määritelty, kuitenkin varauksella, ettei se ole vetyatomi;

pelkistimellä, ja sen jälkeen valinnaisesti asyloivalla aineella;

ja jota käsitellään vettä poistavalla ja hydrolyysin aikaansaavalla aineella funktion 3-keto-delta-4 ja alkoholifunktion vapauttamiseksi kaavan (II) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Menetelmän suorittamiseksi tarvittavat kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä. Niiden valmistusta kuvataan esimerkiksi EP-patenttijulkaisussa 0 057 115.

Menetelmän suorittamiseksi tarvittavia kaavan (X) mukaisia yhdisteitä kuvataan etenkin EP-hakemusjulkaisussa 0 245 170. Spesifisiä esimerkkejä kaavan (X) mukaisten yhdisteiden valmistuksesta kuvataan jäljempänä esimerkeissä.

Esimerkkejä yhdisteiden (XI) ja (XII) valmistuksesta esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa.

Edullisina kaavan (II) mukaisina uusina yhdisteinä, jotka saadaan edellä kuvatun menetelmän mukaan, voidaan mainita yhdisteet, joiden valmistus esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa, sekä erityisesti:

17beta-asetyylioksi-11beta-[(8-hydroksioktyyli)fenyyli]estra-4,9-dien-3-oni,

11beta-(12-hydroksidodesyyli)estra-4,9-dieeni-3,17-dioni,

11beta-(8-hydroksioktyyli)estra-4,9-dieeni-3,17-dioni.

Edullisista kaavan (III) mukaisista uusista yhdisteistä, jotka saadaan välituotteina keksinnön mukaisessa

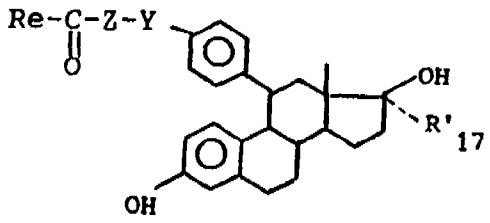
menetelmässä, voidaan mainita yhdisteet, joiden valmistus esitetään jäljempänä kokeellisessa osassa, ja erityisesti:

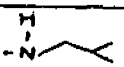
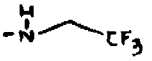
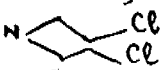
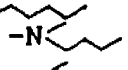
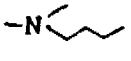
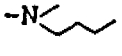
17beta-asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappo,

3,17-diokso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappo,

17beta-hydroksi-3-okso-17-(1-propynyyli)-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappo.

Seuraavien esimerkkien, jotka havainnollistavat keksintöä sitä kuitenkaan rajaamatta, ohella seuraavat yhdisteet voidaan saada kyseisen keksinnön piirissä pysytellen:



Y	Z	Re	R'17
C≡C-$(CH_2)_5$	-		H
"	-		H
"	-		H
"	-		H
"	-		H
C=C-CH2-O-O-CH2	-		H
C=C-CH2-O-O-CH2	-		H
-(CH2)7	-		

Valmistus 1: 17beta-Asetyylioksi-11beta-[4-(2-hydroksimetyyli)fenyyli]-estra-4,9-dien-3-oni

Vaihe A: 5-Hydroksi-11-[4-[2-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]metyyli]fenyyli]-estr-9-eeni-

3,17-dionin syklinen (5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyli-asetaali)

Magnesiumjohdannaisen valmistus:

Lietteeseen, jossa on 1,4 g magnesiumlastuja 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain 19,9 g valmistuksessa 9 saatua bromijohdannaista, joka on liuotettu 60 ml:aan tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan tunnin ajan 50°C:ssa. Tiitteri: 0,85 mol/litra.

Kondensointi:

Seosta, jossa on 4,5 g EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esim. 7) mukaan saatua 5alfa,10alfa-epoksi-estr-9,11-eeni-3,17-dionin syklistä 3-(1,2-etaanidiyyli-asetaalia) ja 0,4 g kuparikloridia 45 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitetaan 10 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisätään 20 minuutin aikana 50 ml edellä saatua magnesiumjohdannaista siten, ettei lämpötila kohoa yli 27°C:n. Kun seosta on sekoitettu 1,5 tunnin ajan, se kaadetaan jääkylmään ammoniumkloridiliuokseen.

Vesifaasi erotetaan ja sitä uutetaan kerran etyyliasetaatilla ja 3 kertaan metyleenikloridilla, jolloin saadaan 15,423 g yhdistettä, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3). Saadaan 6,29 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}
aromaatti	1510 cm^{-1}
mahdollinen O-Si	

Vaihe B: 5,17-Dihydroksi-11-[4-[2-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]metyyli]fenyyli]-estr-9-en-3-onin syklinen (5alfa,11beta,17beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Liuokseen, jossa on 6,15 g vaiheessa A saatua yhdistettä 100 ml:ssa metanolia, lisätään 15 minuutin aikana 6 g natriumborohydridiä. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan,

minkä jälkeen se kaadetaan 500 ml:aan vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Seos kuiviin haihduttamalla saadaan 6,17 g yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri ($CHCl_3$)

OH asemassa 17	3611 cm^{-1}
OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
aromaatti	1509 cm^{-1}
O-Si mahdollinen	

Vaihe C: (11beta,17beta)-17-Asetyylioksi-11-[4-(2-metyyli)fenyyli]-estra-4,9-dien-3-oni

a) Asetylointi

Liuokseen, jossa on 6,1 g vaiheessa B saatua yhdistettä ja 1,15 g dimetyyliaminopyridiiniä 52 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 5,2 ml asetanhydridiä. Seosta sekoitetaan 20 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 200 ml:aan jääkylmää natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitetaan 10 minuutin ajan ja uutetaan sitten metyleenikloridilla, minkä jälkeen erotettu orgaaninen faasi kuiviin haihduttamalla saadaan 6,828 g amorfista lopputuotetta.

b) Hydrolyysi

Edellä saatu tuote lietetään seokseen, jossa on 40 ml 2 N kloorivetyhappoa ja 50 ml etanolia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se haihdutetaan puoleen tilavuuteen alipaineessa. Jäännöstä laimennetaan lisäämällä 100 ml vettä, minkä jälkeen uutetaan metyleenikloridilla. Suoritetaan kuiviinhaihdutus alipaineessa, minkä jälkeen suorittamalla jäännöksen kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 3,39 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

OH	3618 cm^{-1}
C=O	1728 cm^{-1} OAC
dienoni	1656
	1602
aromaatti	1509 cm^{-1}

Valmistus 2: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieeni-pentaanihappo

Vaihe A: 5alfa-Hydroksi-11beta-(5-hydroksipentyyli)-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli-asetaali)

1-Kloori-5-pentanolin magnesiumjohdannaisen valmistus:

Liuokseen, jossa on 24,6 ml 1-kloori-5-propanolia 246 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 20 minuutin aikana -20°C:ssa 300 ml liuosta, joka sisältää 2-klooripropaanin magnesiumjohdannaista 0,67 mol/litra tetrahydrofuraanissa ja seosta sekoitetaan 20 minuutin ajan -20°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään 7,3 g magnesiumlastuja ja sitten 0,5 ml dibromietaania, seosta keitetään palautusjäähdyttäen tunnin ajan, siihen lisätään toistamiseen 0,5 ml dibromietaania ja jatketaan keittämistä palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan. Saadaan haluttu magnesiumjohdannainen liuoksena, jonka tiitteri on 0,18 mol/litra.

Kondensointi:

Seokseen, jossa on 12 g EP-patenttijulkaisun 0057115 (esim. 7) mukaan saatua 5,10alfa-epoksiyhdistettä ja 600 mg kuparikloridia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -5°C:ssa tipoittain 570 ml edellä valmistettua magnesiumyhdistettä, sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan ja kaadetaan seos sitten seokseen, jossa on 250 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja 250 g jäitä. Seosta uutetaan kloroformilla, uute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa

sa. Jäännöksellä (35 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 85:15), jolloin saadaan 13,5 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ketoryhmä asemassa 17	1733 cm^{-1}
primäärinen OH	3623 cm^{-1}
OH asemassa 5	3567 cm^{-1}
C=C	1625 cm^{-1}

Vaihe B: 11beta-(5-Hydroksipentyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Seosta, jossa on 5 g vaiheessa A saatua yhdistettä, 110 ml etanolia ja 28 ml 2 N kloorivetyhappoa, sekoitetaan 1,5 tunnin ajan. Seos tehdään emäksiseksi pH:hon noin 9 lisäämällä konsentroitua ammoniakkia. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös lietetään etyyliasetaattiin, minkä jälkeen liuos pestään vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (4,8 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 85:15), jolloin saadaan 3,97 g odotusten mukaista yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

primäärinen OH-ryhmä	3264 cm^{-1}
ketoni asemassa 17	1736 cm^{-1}
dienoni	1656 cm^{-1} - 1602 cm^{-1}

Vaihe C: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieenipentaanihappo

Liuokseen, jossa on 2,9 g vaiheessa B saatua yhdistettä 140 ml:ssa -4°C:seen jäähdytettyä asetonia, lisätään 25 minuutin aikana 0° - -4°C:ssa 7 ml Heilbron-Jones-reagenssia, minkä jälkeen seosta sekoitetaan vielä 5 minuutin ajan 0°C:ssa, ja tuhotaan sitten reagenssiylimäärä lisäämällä 2,5 ml metanolia sekä lisätään liuos, jossa on 22 g bariumkarbonaattia 220 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, mineraalisuo-

lat erotetaan suodattamalla ja pestään 5 kertaan 200 ml:lla asetonia. Asetoni poistetaan haihduttamalla ja vesifaasia uutetaan 4 kertaan 200 ml:lla metyleenikloridia, uute pestään vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan 3,4 g yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ketoryhmä asemassa 17	1736 cm^{-1}
C=O	1709 cm^{-1}
konjugoitu ketoni	1657 cm^{-1}
C=C	1602 cm^{-1}

Valmistus 3: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieeni-heptaanihappo

Vaihe A: 5alfa-Hydroksi-11beta-(7-hydroksiheptyyli)-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli-asetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa A käyttäen 14,4 g 1-kloori-7-heptanolia (joka on saatu valmistuksen 10 mukaan) ja lähtien 13,9 g:sta EP-patenttijulkaisun 0057115 (esim. 7) mukaan saatua 5(10)alfa-epoksidia.

Saadaan 26,9 g raakatuotetta, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä eluoiden metyleenikloridi-asetoni-trietyyliamiinilla, 85:15:0,4, jolloin saadaan 9 g haluttua yhdistettä, jolla suoritetaan toistamiseen kromatografia-ajo (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani-trietyyliamiini, 60:40:0,4. Saadaan 8,17 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ketoryhmä asemassa 17	1733 cm^{-1}
primäärinen alkoholi	3622 cm^{-1}
tertiäärinen alkoholi, OH	3508 cm^{-1}

Vaihe B: 11beta-(7-Hydroksiheptyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa B lähtien 2,5 g:sta edeltävässä vaiheessa saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,935 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri:

CH_2OH	3626 cm^{-1}
ketoryhmä asemassa 17	1734 cm^{-1}
dienoni	1654 cm^{-1} - 1602 cm^{-1}

Vaihe C: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieeniheptaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa C lähtien 3,2 g:sta vaiheen B mukaisesti saatua yhdistettä. Saadaan 3,04 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Valmistus 4: 17beta-Asetyylioksi-11beta-[4-(8-hydroksioktyyli)fenyyli]-estra-4,9-dien-3-oni

Vaihe A: 5-Hydroksi-11-[4-[8-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]oktyyli]fenyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen (5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa A lähtien 3,171 g:sta EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esim. 7) mukaan saatua epoksidia ja käyttäen 9,9 g valmistuksen 11 mukaista dimetyyli-tert-butyylisilyylioktanyylioksibromibentseeniä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 4,127 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH, tyyppiä 5-OH	3510 cm^{-1}
aromaatti	1510 cm^{-1}
O-Si +	836 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}

Vaihe B: 5,17-Dihydroksi-11-[4-[8-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]oktyyli]fenyyli]-estr-9-en-3-onin syklinen (5alfa,11beta,17beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa B lähtien 2,62 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 2,6 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$) kromatografiatuotteelle

ei C=O-ryhmiä	
OH asemassa 17	3612 cm^{-1}
OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
aromaatti	1509 cm^{-1} - 1472 cm^{-1}
O-Si	

Vaihe C: 17-Asetyylioksi-5-hydroksi-11-[4-[8-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]oktyyli]fenyyli]-estr-9-en-3-onin syklinen (5alfa,11beta,17beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheen C kohdassa a). Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 2,58 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1728 cm^{-1}
OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
aromaatti	1508 cm^{-1}
O-Si	

Vaihe D: (11beta,17beta)-17-Asetyylioksi-11-[4-(8-hydroksioktyyli)fenyyli]-estra-4,9-dien-3-oni

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheen C kohdassa b), jolloin silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) jälkeen saadaan 1,2 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei O-Si-ryhmittymää	
OH	3622 cm^{-1}
C=O	1728 cm^{-1}
dienoni	1656 cm^{-1}
	1602 cm^{-1}
aromaatti	1509 cm^{-1}

Valmistus 5: 17beta-Asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo

Vaihe A: 11beta-[11-[[Dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]undesyyli]-5alfa-hydroksi-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa A lähtien 17,5 g:sta EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esim. 7) mukaan saatua epoksidia ja käyttäen 500 ml lietettä, jossa on 0,32 M 11-(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)undesyylimagnesiumbromidia (joka on valmistettu ICI:n patenttijulkaisun 85-100658 mukaan) tetrahydrofuraanissa. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: syklo-heksaani-etyyliasetaatti: 95:5, sitten 5:5) saadaan 15,3 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

5-hydroksi	3510 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}

Vaihe B: 5alfa,17beta-Dihydroksi-11beta-[11-[[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]undesyyli]-estr-9-en-3-onin syklinen (1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa B lähtien 15,2 g:sta vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 14,863 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 17	3613 cm^{-1}
OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
O-Si	
intensiivisiä alifaattisia ryhmiä	

Vaihe C: 17beta-Asetyylioksi-11beta-[11-[[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]undesyyli]-5alfa-hydroksi-estr-9-en-3-onin syklinen (1,2-etaanidiyyliasetaali)

Seosta, jossa on 13,335 g vaiheessa B saatua yhdistettä, 53 ml pyridiiniä ja 26 ml asetanhydridiä, sekoitetaan 4,5 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seosta jäähdytetään jäissä ja se neutraloidaan lisäämällä 45 minuutin aikana natriumbikarbonaattia. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Saadaan 15 g tuotetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 5	3515 cm^{-1}
C=O	1728 cm^{-1}

Vaihe D: 17beta-Asetyylioksi-11beta-(11-hydroksiundesyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

Seosta, jossa on 15 g vaiheessa C saatua tuotetta, 300 ml metanolia ja 75 ml 2 N kloorivetyhappoa, sekoitetaan 2 3/4 tunnin ajan. Siihen lisätään 20 ml konsentroitua ammoniakkia, minkä jälkeen metanoli poistetaan tyhjössä haihduttamalla. Jäännöstä uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumkloridilla kyllästetyllä vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin.

Saadaan 12,75 g haluttua yhdistettä, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) ja saadaan 8,37 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH, vapaa + liittynyt	3613 cm^{-1}
C=O	1729 cm^{-1}
dienoni	1654 cm^{-1}
	1601 cm^{-1}

Vaihe E: 17beta-Asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa C lähtien 8,37 g:sta edellä vaiheessa D saatua tuotetta, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 6,67 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

happo OH-alueen jälkeen

C=O	1728 cm^{-1}
	1712 cm^{-1}
dienoni	1654 cm^{-1}
	1600 cm^{-1}

hyvin voimakkaita alifaattisia ryhmiä

Valmistus 6: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappo

Vaihe A: 11beta-(11-Hydroksiundesyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Seosta, jossa on 1 g valmistuksen 5 vaiheen A mukaan saatua yhdistettä, 20 ml metanolia ja 5 ml 2 N kloorivetyhappoa, sekoitetaan 1 1/4 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seos tehdään alkaliseksi pH:hon noin 9 lisäämällä konsentroitua ammoniakkia, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännös lietetään etyyliasetaattiin, liuos pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Kuivalla uutteella suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4), jolloin saadaan 670 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

happo OH-alueen jälkeen

OH	3623 cm^{-1}
ketoryhmä asemassa 17	1736 cm^{-1}
dienoni	1656 cm^{-1}
	1602 cm^{-1}

Vaihe B: 3,17-Diokso-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa C lähtien 10,4 g:sta edeltävän vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä, ja saadaan 12,4 g haluttua yhdistettä, jota käytetetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei alkoholia

C=O	1736 cm^{-1}
	1709 cm^{-1}
dienoni	1656 cm^{-1}
	1601 cm^{-1}

happo OH-alueen jälkeen

Valmistus 7: 17beta-Hydroksi-3-okso-17-(1-propynyyli)-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo

Vaihe A: 5alfa,10alfa-epoksi-estr-9,11-eeni-3,17-dionin 3,3-dimetyyliasetaali (BF 1514086)

Liuokseen, jossa on 5 kg 3,3-dimetyyliasetaali-estra-4,9-dien-17-onia 25 litrassa metyleenikloridia ja 25 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 430 g heksaklooriasetonia ja 1,3 litraa 200x tilavuudella hapetettua vettä. Liuosta sekoitetaan 24 tunnin ajan 16° - 18°C:ssa, minkä jälkeen se kaadetaan seokseen, jossa on 1,400 kg natriumtiosulfaattia 50 litrassa demineralisoitua vettä. Seosta uutetaan metyleenikloridilla ja uute haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jolloin saadaan 7,29 kg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 11beta-(11-Dimetyyli-tert-butyylisilyyli-oksiundesyyli)-5beta-hydroksi-9-eeni-3,17-dionin 3,3-dimetyyliasetaali

Seokseen, jossa on 600 ml bromiundesyylioksidimetyyli-tert-butyylisilaanin magnesiumjohdannaista (ICI-patentti 85-100658) 500 ml:ssa 0°C:seen jäähdytettyä tetrahydrofuraania, lisätään 1,58 g kuparikloridia, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja jäähdytetään sitten -30°C:seen, minkä jälkeen lisätään 15 minuutin aikana liuos, jossa on 18,17 g vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä 87 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 3,5 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan 0°C:seen jäähdytettyyn ammoniumkloridiliuokseen, sekoitetaan 10 minuutin ajan ja uutetaan etyyliasetaatilla ja sen jälkeen metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit erotetaan, yhdistetään ja pestään natriumkloridilla kyllästetyllä vedellä, kuivataan ja haihdutetaan sitten kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (123 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 9:1, + 1 % trietyyliamiinia). Saadaan 5,19 g haluttua yhdistettä, jota voidaan käyttää sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe C: 17beta-Hydroksi-11beta-(11-hydroksiundesyyli)-17alfa-(1-propynyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

Seos, jossa on 84 ml butyylilitiumia heksaanissa (1,6 mol/litra), jäähdytetään -70°C:seen ja siihen lisätään hitaasti 84 ml tetrahydrofuraania, minkä jälkeen metyyliasetyleenia keitetään kevyesti siten, että lämpötila pysyy alle -50°C:ssa, jolloin 10 minuutin kuluttua lämpötila on palannut -70°C:seen. Keittäminen lopetetaan ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -70°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään 4,18 g vaiheessa B saatua yhdistettä liuotettuna 80 ml:aan tetrahydrofuraania. Seoksen lämpötilan annetaan kohota ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen sitä sekoitetaan tunnin ajan näissä olosuhteissa, ja kaadetaan sitten

0°C:seen jäähdytettyyn ammoniumkloridiliuokseen. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla ja sitten metyleenikloridilla, uute pestään, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Saatu kuiva uute (6 g) lietetään 50 ml:aan etanolia ja 10 ml:aan 2 N kloorivetyhappoa ja sekoitetaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Liuosta laimennetaan lisäämällä 100 ml vettä, minkä jälkeen sitä uutetaan kloroformilla ja saatu uute haihdutetaan kuiviin. Saadulla jäännöksellä (4,9 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5). Saadaan 2,25 g haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{32}H_{48}O_3$:lle

	C %	H %
laskettu, %	79,95	10,06
todettu, %	79,9	10,1

Vaihe D: (11beta,17beta)-17-Asetyylioksi-11-(11-hydroksiundesyyli)-17-(1-propynyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

a) Diasetylointi

Liuosta, jossa on 5,07 g esimerkin 9 vaiheen C mukaisesti saatua yhdistettä, 1 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 17,6 ml asetanhydridiä 48 ml:ssa pyridiiniä, sekoitetaan 18 tunnin ajan 20°C:ssa.

Sitten seokseen lisätään 200 ml jäitä, minkä jälkeen se neutraloidaan lisäämällä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä uutetaan metyleenikloridilla ja uute haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Saadulla jäännöksellä, 8 g, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5), jolloin saadaan 2,83 g haluttua yhdistettä.

b) Monosaippuointi

2,8 g diasetyloitua yhdistettä ja 0,7 g kaliumbikarbonaattia liuotetaan 28 ml:aan metanolia. Seosta kuumennetaan 70°C:ssa 1,5 tunnin ajan, lisätään 100 ml jäävettä ja uutetaan sitten metyleenikloridilla. Liuottimet

poistetaan haihduttamalla ja jäännöksellä (2,6 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5). Saadaan 1,18 g haluttua yhdistettä, jota voidaan käyttää sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe E: (11beta,17beta)-17-Asetyylioksi-3-okso-17-(1-propynyyli)-11-estra-4,9-dieeniundekaanihappo

Liuokseen, jossa on 460 mg vaiheessa A saatua yhdistettä 24 ml:ssa asetonia, lisäätään 1 tunnin aikana 0°C:ssa 0,8 ml liuosta, joka on valmistettu yhdistämällä 57 ml konsentroitua rikkihappoa, 67 g kromioksidia ja täyttämällä lopuksi vedellä 250 ml:n tilavuuteen.

Reaktioliuokseen lisätään 0°C:ssa 8 tippaa metanolia, 28 ml vettä ja 8 g bariumkarbonaattia. Liuosta sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen liukenematon aines poistetaan suodattamalla ja jäännöstä uutetaan metyleenikloridilla sekä haihdutetaan uute kuiviin alipaineessa. Saadulla jäännöksellä (334 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaanietyyliasetaatti, 5:5), jolloin saadaan 198 mg haluttua yhdistettä.

Vaihe F: (11beta,17beta)-17-Hydroksi-3-okso-17-(1-propynyyli)-11-estra-4,9-dieeniundekaanihappo

Liuosta, jossa on 722 mg vaiheen B mukaisesti saatua yhdistettä 8 ml:ssa 1 M kalilipeäliuosta metanolissa, sekoitetaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Sitten siihen lisätään 10 g jäitä ja sen jälkeen 10 ml 1 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutetaan metyleenikloridilla ja haihdutetaan sitten uute kuiviin alipaineessa. Saadaan 593 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Valmistus 8: 11beta-(12-Hydroksidodesyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Vaihe A: 5-Hydroksi-11-[12-[[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyyli]oksi]dodesyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen (5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa A lähtien 2,97 g:sta EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esim. 7) mukaan saatua epoksidia ja käyttäen 12 g bromidodekanoksidimetyyli-tert-butyylisilaanin (valmistus 13) magnesiumjohdannaista, jolloin silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) suoritetusta kromatografia-ajo saadaan 5,24 g haluttua tuotetta.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3510 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}
O-Si +	836 cm^{-1}

Vaihe B: 11beta-(12-Hydroksidodesyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 6 vaiheessa A lähtien 5,2 g:sta vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 2,78 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3625 cm^{-1}
C=O	1736 cm^{-1} (17-asetaatti)
dienoni	1656 cm^{-1}
	1602 cm^{-1}

Valmistus 9: Fenetoksidimetyyli-tert-butyylisilyylibromidi

Liuokseen, jossa on 15 g 4-bromifenetyylialkoholia 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0°/+5°C:ssa 10,6 g imidatsolia, minkä jälkeen 30 minuutin aikana lisätään liuos, jossa on 14,33 g dimetyyli-tert-butyylikloorisilaania 20 ml:ssa tetrahydrofuraania 0°C:ssa +/- 2°, ja laimennetaan väliainetta lisäämällä 40 ml tetrahydrofuraania sekä sekoitetaan sitten ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. Liukenematon aines poistetaan suodattamalla, ja jäljelle jäävä osa haidutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (32,89 g) suoritetaan kromatografia-ajo silika-

geelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 95:5), jolloin saadaan 24 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä

läsnä O-Si + -ryhmiä

Valmistus 10: 7-Klooriheptanoli (käytetään esimerkin 5 vaiheessa A)

Seosta, jossa on 44 g heptaanidiolia, 400 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, 150 ml tolueenia ja 50 ml vettä, keitetään palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 2,5 tunnin ajan. Tolueenifraktio otetaan talteen ja vesifraktioon lisätään 200 ml tolueenia. Seosta kuumennetaan toistamiseen 5 tunnin ajan 85°/90°C:ssa, minkä jälkeen toistetaan sama menettely kuin edellä lisäten tällä kerralla 200 ml tolueenia ja 100 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Seosta kuumennetaan toistamiseen 5 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytetään, orgaaninen fraktio erotetaan ja yhdistetään edeltäviin kahteen fraktioon, yhdistetyt fraktiot pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin, minkä jälkeen jäännös 70°C:ssa 0,5 mmHg:n paineessa tislaamalla saadaan 37 g haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_7H_{15}ClO$:lle, mp. 150,65

	C %	H %	Cl %
laskettu	55,81	10,03	23,53
todettu	55,8	10,2	23,8

IR-spektri:

primäärinen OH 3615 cm^{-1}

Valmistus 11: Dimetyyli-tert-butyylisilyylioktyylioksibromibentseeni

Vaihe A: Klooriheksyylioksidimetyyli-tert-butyylisilyyli

Seokseen, jossa on 40,93 g 1-klooriheksanolia, 42,9 g imidatsolia ja 102 ml tetrahydrofuraania, lisätään 15°/-18°C:ssa liuos, jossa on 56,07 g dimetyyli-tert-butyylisi-

lyylikloridia 114 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitetaan 15 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Sakka suodatetaan eroon ja sillä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 95:5), jolloin saadaan 74,28 g haluttua yhdistettä.

Vaihe B: Dimetyyli-tert-butyylisilyylioktyylioksi-bromibentseeni

a)Klooriheksyylioksidimetyyli-tert-butyylisilyylin magnesiumjohdannainen

Lietteeseen, jossa on 0,871 g magnesiumia ja 271 ml tetrahydrofuraania, lisätään liuos, jossa on 74,82 g vaiheessa A saatua yhdistettä 300 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 4 tunnin ajan. Seos jäähdyttämällä saadaan haluttu magnesiumyhdiste, jonka tiitteri on noin 0,375 mol/litra.

b) Kondensointi

640 ml:aan edellä saatua magnesiumyhdisteliuosta lisätään -70°C:ssa 15 minuutin aikana liuos, jossa on 50 g jodietyylibromibentseeniä (valmistus 12) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan antaen lämpötilan samanaikaisesti kohota ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen sekoittamista jatketaan 15 tunnin ajan. Lisätään 500 ml ammoniumkloridilla kyllästettyä vettä, sekoitetaan 15 minuutin ajan, dekantoidaan orgaaninen faasi eroon, pestään ja kuivataan se sekä haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (101,3 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani), jolloin saadaan 39,5 g haluttua yhdistettä.

Valmistus 12: 1-p-bromifenetyylijodidi

Vaihe A: 1-p-Bromifenetyylialkoholi

Liuokseen, jossa on 95,2 g 4-bromifenyylietikkahappoa 950 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 35 minuutin aikana 15°/20°C:ssa 49 ml 10 M boori-dimetyylisulfidikompleksiliuosta. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 20 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä seisotetaan 10 minuutin

ajan, jäähdytetään se sitten ja lisätään 50 ml vettä. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, ja saatu uute haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä, 102 g, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4).

Vaihe B: 1-p-Bromifenetyyli-para-tolueenisulfonaatti

Liuokseen, jossa on 41 g vaiheessa A saatua alkoholia 102 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 35 minuutin aikana 5°C:ssa +/- 1° 77,72 g tosyylikloridia. Seosta sekoitetaan edelleen 30 minuutin ajan +5°C:ssa, minkä jälkeen sen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan. Tuote saostetaan 500 ml:lla natriumbikarbonaatilla kyllästettyä vettä ja uutetaan etyyliasetaattiin. Haihduttamalla uute kuiviin alipaineessa saadaan 71,4 g haluttua yhdistettä; sp. 92°C.

Vaihe C: 1-p-Bromifenetyylijodidi

Liuokseen, jossa on 71,4 g vaiheessa B saatua p-tolueenisulfonaattia 1400 ml:ssa asetonia, lisätään 45,12 g natriumjodidia ja seosta kuumennetaan, kunnes se kiehuu kevyesti, mitä jatketaan 2 tunnin ajan. Seos jäähdytetään, sakka suodatetaan eroon ja pestään asetonilla sekä haihdutetaan suodos kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä, 80,5 g, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 8:2), jolloin saadaan 60,54 g haluttua yhdistettä, sp. noin 40°C, jota käytetään edelleen sellaisenaan.

Valmistus 13: Bromidodekanoksidimetyyli-tert-butyylisilaani

Liuokseen, jossa on 10 g 12-bromi-1-dekanolia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 5,48 g imidatsolia ja 10 minuutin aikana 7,058 g dimetyyli-tert-butyylikloorisilaania, joka on liuotettu 10 ml:aan tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen liukenematon aines poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöstä

puhdistetaan kromatografisesti silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 95:5), jolloin saadaan 13,57 g haluttua yhdistettä, jota voidaan käyttää sellaisenaan esimerkin 15 vaiheessa A.

IR-spektri: ($CHCl_3$)
vähän tai ei OH-ryhmiä
O-Si mahdollinen { 1257 cm^{-1} ; 837 cm^{-1}
intensiivisiä alifaattisia ryhmiä

Esimerkki 1

4-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeniasetamidi

Vaihe A: 4-(17beta-Asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeniasetamidi

a) Hapetus: liuos, jossa on 3,3 g valmistuksen 1 vaiheessa C saatua yhdistettä 200 ml:ssa asetonia, jäähdytetään 0°C:seen ja lisätään 20 minuutin aikana +2°/-+3°C:ssa 6,36 ml liuosta, joka on valmistettu yhdistämällä 67 g kromioksidia, 57 ml rikkihappoa ja täyttämällä demineralisoidulla vedellä 250 ml:n tilavuuteen. Seosta sekoitetaan 5 minuutin ajan, minkä jälkeen lisätään 4 ml metanolia ja 16 g bariumkarbonaattia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan antaen sen lämmetä huoneen lämpötilaan. Seos suodatetaan, pestään asetonilla ja poistetaan liuottimet haihduttamalla kuiviin, jolloin saadaan 3,282 g:n jäännös.

b) Amidointi

-10°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 3,282 g edellä saatua yhdistettä 150 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 3 ml N-metyylimorfoliinia ja 3,3 ml isobutyylikloroformiaattia, seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -10°C:ssa ja lisätään 3,3 ml N-isopropyylimetyyliamiinia. Lämpötilan annetaan kohota jälleen ja sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen seos kaadetaan jääkylmään natriumbikarbonaattiliuokseen, sekoitetaan 10 minuutin ajan

ja uutetaan metyleenikloridilla. Liuottimet poistetaan haihduttamalla kuiviin, minkä jälkeen suorittamalla jäännöksellä (7,6 g) kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 2,151 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

C=O	1728 cm^{-1} OAC
dienoni	1654 cm^{-1}
	1608 cm^{-1}
C=O	1624 cm^{-1}, tert. amidi
aromaatti	1509 cm^{-1}

Vaihe B: 4-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeniasetamidi

Liuosta, jossa on 0,5 g vaiheessa A saatua yhdistettä ja 336 mg potaskaa 15 ml:ssa metanolia, sekoitetaan tunnin ajan. Liuos jäähdytetään 0°C:seen ja neutraloidaan lisäämällä 7,4 ml 2 N kloorivetyhappoa.

Liuosta uutetaan metyleenikloridilla ja uute haihdutetaan alipaineessa kuiviin, minkä jälkeen suorittamalla jäännöksellä (459 mg) kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 9:1) saadaan 0,288 g haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{30}H_{39}NO_3$:lle, mp. 461, 65

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,05	8,52	3,03
todettu, %	77,8	8,6	3,1

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

OH	3612 cm^{-1}
C=O	1653 cm^{-1}
	1623 cm^{-1}
aromaatti	1570 cm^{-1}
	1509 cm^{-1}

Esimerkki 2

4-(3,17-beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-bentseeniasetamidi

Liuokseen, jossa on 1,045 g esimerkin 1 vaiheessa A saatua yhdistettä 20 ml:ssa metanolia, lisätään 2 g katalysaattoria 20 % palladiumhydroksidia magnesiumoksidilla. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 30 minuutin ajan. Katalysaattori poistetaan suodattamalla ja pestään metanolilla, minkä jälkeen suodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa ja jäännös, 1,03 g, lietetään 30 ml:aan metanolia, saatuun liuokseen lisätään 980 mg kalilipeäpastilleja ja sekoitetaan 45 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisätään 50 g jäitä ja 20 ml 2 N kloorivetyhappoa. Seosta uutetaan metyleenikloridilla ja uute haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä, 1,1 g, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 8:2), jolloin saadaan 467 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{30}H_{39}NO_3$:lle, mp. 461,641

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,05	8,51	3,03
todettu, %	78,2	8,5	2,9

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

OH	3602 cm^{-1} + liittyvät
C=O	1620 cm^{-1}
	1580 cm^{-1} (lev.)
aromaatti	1513 cm^{-1}
	1501 cm^{-1} (maks.)

Esimerkki 3

N-Butyyli-3,17-beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-3,17-diokso-11beta-estra-4,9-dieenipentanamidi

Liuokseen, jossa oli 3,4 g valmistuksen 2 vaiheessa C saatua yhdistettä 64 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain -10°/-15°C:ssa 3,25 ml N-metyylimorfoliinia ja sen jälkeen 3,8 ml isobutyylikloroformiaattia. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -10°/-15°C:ssa, minkä jälkeen tässä lämpötilassa lisätään 4,1 ml N-butyyliamiinia. Lämpötilan annetaan kohota ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen 40 minuutin kuluttua lisätään 100 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sekoitetaan 10 minuutin ajan. Orgaaninen faasi dekantoidaan eroon ja vesifaasia uutetaan metyleenikloridilla, uute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (7 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 8:2). Kuiviin haihduttamalla saadaan 2,3 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ketoryhmä asemassa 17	1736 cm^{-1}
NH	3349 cm^{-1}
amidi-II	1519 cm^{-1}
dienoni + C=C	1602 cm^{-1}
	868 cm^{-1}
dienoni + amidi	1658 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetyylioksi-N-butyyli-17-okso-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Liuokseen, jossa on 2,3 g vaiheessa C saatua yhdistettä 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0°/-5°C:ssa 2,5 ml asetanhydridiä ja 1,25 ml asetyylibromidia, minkä jälkeen seosta sekoitetaan 1 1/3 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa ja kaadetaan se sitten seokseen, jossa on 150 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 g jäitä. Seosta sekoitetaan 15 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä uutetaan metyleenikloridilla, uute haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jäännöstä lietetään kahdesti tolueenilla ja saadaan 2,9 g tuotetta, jolla silikageelissä (eluentti:

metyleenikloridi-asetoni, 9:1) suoritetusta kromatografia-ajosta saadaan 2,3 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

aromaatteja	1610 cm^{-1}
	1582 cm^{-1}
	1494 cm^{-1}
sek. amideja:	
NH =	3449 cm^{-1}
amidi-II	1518 cm^{-1}
C=O	1661 cm^{-1}
ketoryhmä asemassa 17	1736 cm^{-1}
	1408 cm^{-1}
asetaatti	1760 cm^{-1}
	1770 cm^{-1}
asetaattimetyyliryhmä	1371 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-3,17-beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Liuokseen, jossa on 1,85 g vaiheessa B saatua yhdistettä 16 ml:ssa metanolia, lisätään 0°/+5°C:ssa 192 mg natriumborohydridiä ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään 640 mg kalilipeäpastilleja ja 20 minuutin kuluttua ympäristön lämpötilassa 50 g vettä ja jäitä (1:1) sekä säädetään pH arvoon 4 - 5 lisäämällä 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen puolestaan seos kyllästetään natriumkloridilla ja sitä uutetaan etyyliasetaatilla. Uute haihdutetaan kuiviin ja jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 75:25). Saadaan 1,56 g haluttua yhdistettä epäpuhtaana ja se liuotetaan 5 ml:aan metanolia, liuokseen lisätään 75 ml metyleenikloridia, suodatetaan, haihdutetaan kunnes kiteytyminen alkaa, jäähdytetään 3 tunnin ajan ja suodatetaan. Saadaan 1,33 g haluttua yhdistettä; sp. noin 100°C (ei tarkka).

$[alfa]_D$ + 117,5° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{27}H_{41}O_3N$:lle, mp. 427,63

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,83	9,66	3,27
todettu, %	75,5	9,8	3,2

IR-spektri: (nujoli-öljy)

voimakasta absorptiota alueella NH/OH:
3389 cm^{-1}
3202 cm^{-1}
C=O amidi 1653 cm^{-1}
amidi-II 1532 cm^{-1}
aromaatteja 1610 cm^{-1}, 1582 cm^{-1}, 1502 cm^{-1}

Esimerkki 4

N-Butyyli-3,17-beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-3,7-diokso-N-metyyli-11beta-estra-4,9-dieenipentanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 3 g:sta valmistuksen 2 vaiheessa C saatua happoa ja käyttäen 4,1 ml N-metyylibutyyliamiinia N-butyyliamiinin asemesta, jolloin saadaan 2,82 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei happoa
17-ketoryhmä 1736 cm^{-1}
tert. amidi 1630 cm^{-1}
tert. amidiin konjugoitu ketoni 1642 cm^{-1}
C=C 1603 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetyylioksi-N-butyyli-N-metyyli-17-okso-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 2,8 g:sta vaiheessa A saatua yhdistettä, jolloin saadaan 2,62 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

17-ketoryhmä + fenoliasetaatti	1736 cm^{-1}
tert. amidi	1627 cm^{-1}
aromaatteja	1586 cm^{-1}
	1493 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenipentanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa C lähtien 2,5 g:sta vaiheessa B saatua yhdistettä. Saadaan 2,026 g haluttua yhdistettä.

Analyysinäyte valmistetaan liuottamalla 1,8 g saatua yhdistettä 100 ml:aan etyyliasetaattia 60°C:ssa, minkä jälkeen liuos suodatetaan ja sitä haihdutetaan kunnes kiteytyminen alkaa, sekoitetaan 3 tunnin ajan 0°C:ssa sekä suodatetaan. Saadaan 1,58 g haluttua yhdistettä; sp. noin 165°C.

$[alfa]_D$ + 113° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{28}H_{43}O_3N$:lle, mp. 441,66

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,15	9,81	3,17
todettu, %	76,0	10,0	3,0

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O tert. amidi	1625 cm^{-1}
OH	3601 cm^{-1}
aromaatteja	1585 cm^{-1} - 1499 cm^{-1}

lievä epäpuhtaus-C=O (etyyliasetaatista)

Esimerkki 5

N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-3,7-diokso-11beta-estra-4,9-dieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 2,6 g:sta valmistuksen 3 vaiheessa C saatua happoa. Saadaan 1,845 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä	
17-ketoryhmä	1736 cm^{-1}
dienoni + amidi	1659 cm^{-1}
jossa C=C:	1602 cm^{-1}
	864 cm^{-1}
NH	3450 cm^{-1}
amidi-II	1519 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetyylioksi-N-butyyli-17-okso-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 2,025 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 1,95 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1735 cm^{-1}
C=O amidi	1660 cm^{-1}
amidi-II	1518 cm^{-1}
NH	345 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa C lähtien 1,68 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä. Kromatografia-ajosta silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 8:2) saadaan 1,277 g haluttua yhdistettä.

Analyysinäyte valmistetaan uudelleenkiteyttämällä 1,2 g epäpuhdasta yhdistettä etyyliasetaatista, ja saadaan 1,04 g haluttua yhdistettä; sp. noin 139°C.

$[alfa]_D$ + 113° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{29}H_{45}O_3N$:lle, mp. 455,65

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,44	9,95	3,07
todettu, %	76,5	10,1	3,0

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH + liittyvät	3604 cm^{-1}
NH	3448 cm^{-1}
C=O	1657 cm^{-1}
amidi-II	1522 cm^{-1}, 1620 cm^{-1}
aromaatteja	1609 cm^{-1}, 1584 cm^{-1}, 1499 cm^{-1}

Esimerkki 6

N-Butyyli-3,17-beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-3,7-diokso-N-metyyli-11beta-estra-4,9-dieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 5 vaiheessa A lähtien 3,04 g:sta valmistuksen 3 vaiheessa C saatua yhdistettä ja käyttäen 3,8 ml N-metyylibutyyliamiinia. Saadaan 3 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä	
17-ketoryhmä	1736 cm^{-1}
C=O kompleksi	1656 cm^{-1} (konj. ketoni), 1629 cm^{-1} (tert. amidi)
C=C	1603 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetyylioksi-N-butyyli-N-metyyli-17-okso-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 5 vaiheessa B lähtien 2,95 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 2,7 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1760 cm^{-1} (lev.), fenolin OAC-alue; 1736 cm^{-1} (maks.) 17-keto; 1627 cm^{-1} amidi-III
aromaatteja	1585 cm^{-1} (lev.), 1493 cm^{-1} (F)

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniheptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 5 vaiheessa C lähtien 2,6 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä. Saadaan 2,067 g haluttua yhdistettä.

Analyysinäyte valmistetaan uudelleenkiteyttämällä 1,8 g edeltävää yhdistettä dikloorietaanista. Saadaan 1,697 g haluttua yhdistettä, sp. 110°C.

$[alfa]_D$ + 106,5° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{30}H_{47}O_3N$:lle, mp. 469,68

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,71	10,09	2,98
todettu, %	76,4	10,03	2,9

Esimerkki 7: N-Butyyli-4-(17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-N-metyylibentseenioktanamidi

Vaihe A: (11beta,17beta)-N-Butyyli-N-metyyli-4-[17-asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dien-11-yyli]-bentseenioktanamidi

a) 11beta-17-Asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-bentseenioktaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa C lähtien 970 mg:sta valmistuksen 4 vaiheessa D saatua yhdistettä. Saadaan 1,219 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan amidoinnissa.

b) Amidointi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 1,219 g:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 1,1 ml N-metyylibutyyliamiinia, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 842 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei happoa

C=O	1728 cm^{-1} (OAC)
aromaatti	1509 cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1652 cm^{-1}
	1628 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-4-[17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli]-N-metyylibentseenioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 716 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 508 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ + 169° +/- 3° (c=0,5 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}NO_3$:lle, mp. 559,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,5
todettu, %	79,2	9,7	2,4

IR-spektri: ($CHCl_3$)

HO + liittyvät	3612 cm^{-1}
dienoni + tert. amidi	1628 cm^{-1} / 1643 cm^{-1}
aromaatti	1508 cm^{-1}

Esimerkki 8

N-Butyyli-4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyylibentseenioktanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-4-[3,17-diasetyylioksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyylibentseenioktanamidi

Liuokseen, jossa on 293 mg esimerkin 7 vaiheessa A saatua yhdistettä 3 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0° - +5°C:ssa 0,15 ml asetyylibromidia ja 0,3 ml asetanhydridiä, minkä jälkeen sekoitetaan 2 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seos kaadetaan kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä (300 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3), jolloin saadaan 217 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri:

C=O	1755 cm^{-1}	
	1728 cm^{-1}	OAC
	1627 cm^{-1}	tert. amidi
aromaatti asemassa 11	1509 cm^{-1}	
aromaattinen A-rengas	1494 cm^{-1}	

Vaihe B: N-Butyyli-4-[3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyylibentseenioktanamidi

Seosta, jossa on 471 mg vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä 3,65 ml:ssa kalilipeäliuosta metanolissa, sekoitetaan 40 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisätään jäitä ja sen jälkeen 2,5 ml 2 N kloorivetyhappoa. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä, 460 mg, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5), jolloin saadaan 264 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +20° +/- 2° (c=0,5 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}O_3N$:lle, mp. 559,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,5
todettu, %	79,8	9,6	2,3

IR-spektri: ($CHCl_3$)

HO	3605 cm^{-1}	+ liittyvät
C=O	1621 cm^{-1}	tert. amidi
aromaatti	1583 cm^{-1}	
	1500 cm^{-1}	

Esimerkki 9

N,N-Dimetyyli-17beta-hydroksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Vaihe A: N,N-Dimetyyli-17beta-asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 2,7 g:sta valmistuksen 5 vaiheessa E saatua yhdistettä ja

käyttäen 2,28 g dimetyyliamiinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, jolloin saadaan 1,6 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei happoryhmää

OAC	1728 cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1336 cm^{-1}
	1603 cm^{-1}

Vaihe B: N,N-Dimetyyli-17beta-hydroksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 780 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 8:2) saadaan 485 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -21,5° +/- 2,5° (c=0,35 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{31}H_{49}NO_3$:lle, mp. 483,74

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,97	10,21	2,89
todettu, %	77,0	10,2	2,7

IR-spektri: ($CHCl_3$)

HO	3616 cm^{-1}
amidi-III	1640 cm^{-1} (kompleksi)
dienoni	1604 cm^{-1} C=O
	964 cm^{-1} C=C

Esimerkki 10

N,N-Dimetyyli-3,17beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: 3,17beta-Diasetyylioksi-N,N-dimetyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 697 mg:sta esimerkin 9 vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 660 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei dienonia	
asetaatti	1726 cm^{-1}
	1745 cm^{-1} (lev.)
amidi-III	1632 cm^{-1}
aromaatteja	1494 cm^{-1}

Vaihe B: 3,17beta-Dihydroksi-N,N-dimetyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B ja eristetään tuote isopropanolista kiteyttämällä. Saadaan 369 mg haluttua yhdistettä, sp. 130°C.

$[alfa]_D$ +100° +/- 2° (c=0,95 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{31}H_{49}O_3N$:lle, mp. 483,74

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,97	10,21	2,89
todettu, %	77,0	10,4	2,7

IR-spektri: ($CHCl_3$)

HO + liittyvät	3605 cm^{-1}
amidi-III	1627 cm^{-1}
aromaatti	1528 cm^{-1} - 1498 cm^{-1}

Esimerkki 11

N-Butyyli-17beta-hydroksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Vaihe A: 17beta-Asetyylioksi-N-butyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 6,67 g:sta valmistuksen 5 vaiheessa E saatua yhdistettä, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 6,911 g haluttua yhdistettä. Edellä saadulla tuotteella suoritetaan toinen kromatografia-ajo käyttäen samaa eluenttia ja saadaan 2,898 g puhdasta yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{55}O_4N$:lle, mp. 553,75

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,9	10,01	2,52
todettu, %	75,6	10,1	2,7

IR-spektri: ($CHCl_3$)

vähän tai ei lainkaan happoryhmiä

-CO-NH, =C-N-H (O)	3450 cm^{-1}
amidi-II	1519 cm^{-1}
C=O	1657 cm^{-1}
asetaatti	1728 cm^{-1}
	1255 cm^{-1}
dienoni	1657 cm^{-1}
	1601 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-17beta-hydroksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 0,5 g vaiheessa A saatua yhdistettä, 5 ml metanolia ja 280 mg kalilipeäpastilleja, sekoitetaan 40 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisätään 20 ml jäitä ja se neutraloidaan sitten lisäämällä 2,5 ml 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen etyyliasetaatilla uuttamalla ja uute sitten kuiviin haihduttamalla saadaan 509 mg tuotetta, jolla silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 287 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

OH	3612 cm^{-1}
=C-NH	3450 cm^{-1}
amidi-II	1518 cm^{-1}
C=O	1657 cm^{-1} (sek. amidi + dienoni)

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}NO_3$:lle, mp. 511,8

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,45	10,44	2,74
todettu, %	77,1	10,7	2,7

Esimerkki 12

N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: 3,17beta-bis(Asetyylioksi)-N-butyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 3 g:sta esimerkin 11 vaiheessa A saatua yhdistettä, ja saadaan 3,66 g haluttua yhdistettä epäpuhtaana, jolloin sitä kuitenkin käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

-CO-	1749 cm^{-1}	(lev.)
O	1726 cm^{-1}	(maks.)
asetaatti	1254 cm^{-1}	(F)
-CO- amidi	1660 cm^{-1}	O -C-NH
=C-NH	3450 cm^{-1}	- " -
amidi-II	1518 cm^{-1}	- " -
aromaatti	1612 cm^{-1}	
	1583 cm^{-1}	
	1494 cm^{-1}	

Vaihe B: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Liuokseen, jossa on 2,96 g vaiheessa A saatua yhdistettä 74 ml:ssa metanolia, lisätään 8,9 ml liuosta, jossa on 11 g % ml kalilipeää metanolissa, ja sekoitetaan 2 tunnin ajan 60°C:ssa.

Seos jäähdytetään ja tehdään neutraaliksi lisäämällä 15 ml 1 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen metanoli poistetaan, seosta laimennetaan lisäämällä natriumkloridilla kyllästettyä vettä ja uutetaan sitten etyyliasetaatilla, minkä jälkeen uute kuiviin haihduttamalla saadaan 2,7 g tuotetta, jolla silikageelissä (eluentti: syklohek-saani-etyyliasetaatti, 5:5) suoritetusta kromatografia-ajosta saadaan 1,841 g haluttua yhdistettä.

Analyysinäyte valmistetaan suorittamalla tuotteella toinen kromatografia-ajo samoissa olosuhteissa. Saadaan 1,547 g haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +85° +/- 3° (c=0,5 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}NO_3$:lle, mp. 511,75

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,45	10,43	2,73
todettu, %	77,5	10,7	2,9

(hävikki tyhjössä 1,5 % 100°C:ssa)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

HO	3605 cm^{-1}
≈C-NH	3448 cm^{-1}
-CO- amidi (O)	1657 cm^{-1}
amidi-II	1524 cm^{-1}
aromaatti	1620 cm^{-1}
	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1} (F)

Esimerkki 13

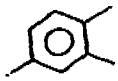
N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-11-3,17beta-bis[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Liuosta, jossa on 226 mg esimerkin 12 vaiheessa B saatua yhdistettä, 6,7 ml etyylieetteriä, 4,7 ml dihydropyraania ja 5 mg para-tolueenisulfonihappoa, sekoitetaan 1,5 tunnin ajan. Liuokseen lisätään 1 ml trietyyliamiinia, se pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan sekä haihdutetaan kuiviin. Jäännöksellä (400 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3), jolloin saadaan 286 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä

läsnä ryhmä THPO-  1606 cm^{-1}, 1574 cm^{-1}, 1497 cm^{-1}

NH 3450 cm^{-1}

amidi-II 1518 cm^{-1}

C=O 1660 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-3,17beta-bis[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 920 mg vaiheessa A saatua yhdistettä ja 14 ml tetrahydrofuraania, 2,27 g tetrabutyyliammoniumbromidia, 1,9 g jauhemaista potaskaa ja 14 ml metyylijodidia, sekoitetaan 18 tunnin ajan 50°C:ssa paineen alaisena.

Seoksen jäähdyttyä liukenematon aines suodatetaan eroon, pestään 5 kertaan 50 ml:lla tetrahydrofuraania ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (3,4 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti-trietyyliamiini,70:30:0,2), jolloin saadaan 850 mg haluttua yhdistettä (jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa).

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei sek. amidiryhmää

C=O 1627 cm^{-1}

OTHP mahdollinen

aromaatti 1605 cm^{-1}, 1572 cm^{-1}, 1497 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 850 mg vaiheessa B saatua yhdistettä, 35 ml metanolia ja 3,5 ml 2 N kloorivetyhappoa, sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seoksen

pH säädetään sitten arvoon 5 - 6 lisäämällä 5 ml konsentroitua ammoniakkia ja seosta laimennetaan lisäämällä metyleenikloridia, minkä jälkeen se pestään vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Saadulla 638 mg:lla tuotetta suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4), jolloin saadaan 520 mg haluttua yhdistettä.

Analyysinäyte valmistetaan lähtien 618 mg:sta yhdistettä (98 mg edeltävästä kokeesta saatua yhdistettä yhdistettiin nyt saatuun 520 mg:aan), ja suoritetusta kromatografia-ajosta silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saatiin 527 mg puhdasta yhdistettä.

$[alfa]_D$ +90,5° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{55}O_3N$:lle, mp. 525,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,67	10,54	2,66
todettu, %	77,0	10,6	2,6

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei amidi-II-ryhmää	
HO	3606 cm^{-1} (+ liittyvät)
C=O	1620 cm^{-1}
aromaatti	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1}

Esimerkki 14

N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: 17beta-Asetyylioksi-N-butyyli-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 88,5 g:sta valmistuksen 5 vaiheessa E saatua yhdistettä ja käyttäen 88,5 ml N-metyylibutyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: heksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 67,3 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OAC	1728	cm^{-1}
	1255	cm^{-1}
dienoni	864	cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1628	cm^{-1}
	1655	cm^{-1}

Vaihe B: 3,17beta-bis(Asetyylioksi)-N-butyyli-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 67,3 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadulla kuivalla uutteella ei suoriteta kromatografia-ajoa, jolloin saadaan 75 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 74 g vaiheessa B saatua yhdistettä, 1,850 litraa metanolia ja 222 ml 11 g % ml kalilipeäliuosta metanolissa, sekoitetaan 2 tunnin ajan 60°C:ssa. Sitten seos jäähdytetään 0° - +5°C:seen ja pH säädetään arvoon 4 - 5 lisäämällä kloorivetyhappoa. Metanoli poistetaan tislaamalla alipaineessa, minkä jälkeen jäännöstä uutetaan metyleenikloridilla, saadut orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jolloin saadaan 68,5 g hartsia, johon lisätään 1,7 g edeltävästä kokeesta.

Puhdistus:

67,5 g epäpuhdasta tuotetta uudelleenkiteytetään 350 ml:sta etyyliasetaattia, jolloin seos 0° - +5°C:ssa suodattamalla saadaan 45 g haluttua yhdistettä, johon lisätään 3 g emänesteistä saatua kertaalleen puhdistettua tuotetta. Nämä uudelleenkiteytetään kuumentaen ja jäähdyttäen 67,5 g epäpuhdasta tuotetta 350 ml:ssa etyyliasetaattia, minkä jälkeen seos 0° - +5°C:ssa suodattamalla saadaan 45 g odotusten mukaista yhdistettä, johon lisätään 3 g emänesteistä saatua kertaalleen puhdistettua yhdis-

tettä. 48 g:n yhdistetty erä uudelleenkiteytetään 4 ti tilavuudesta etyyliasetaattia, jolloin saadaan 46,1 g haluttua yhdistettä, sp. 127°C.

$[alfa]_D$ +90,1° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{55}O_3N$:lle, mp. 525,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,67	10,54	2,66
todettu, %	77,9	10,6	2,6

Esimerkki 15

17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Vaihe A: N-(1-Metyylietyyli)-3,17-diokso-N-metyyli-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 610 mg:sta valmistuksessa 6 saatua happoa ja käyttäen 0,73 ml N-metyyli-N-isopropyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 455 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

17-ketoryhmä	1736 cm^{-1}
dienoni	1656 cm^{-1}
tert. amidi	1621 cm^{-1}

Vaihe B: 17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Liuokseen, jossa on 1,18 g vaiheessa A saatua yhdistettä 18 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0° - -5°C:ssa 707 mg tri-tert-butoksialuminiumlitiumhydridiä. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 0° - -5°C:ssa, minkä jälkeen se kaadetaan 80 g:aan seosta, jossa on samansuuruiset osuudet jäitä ja kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Seosta sekoitetaan 5 minuutin ajan ja uutetaan sitten 3 kertaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen erotettu orgaaninen faasi pestään natriumkloridilla kyllästetyllä vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jolloin saadaan 1,14 g:n jäännös, johon lisätään 256 mg

edeltävän panostuksen saalista ja suoritetaan kromatografia-ajo 1,4 g:lla epäpuhdasta yhdistettä silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), mistä tuloksena saadaan 640 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -43° +/- 2,5° (c=0,4 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}O_3N$:lle, mp. 511,75

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,44	10,44	2,74
todettu, %	77,6	10,7	2,7

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3613 cm^{-1}
C=O	1650 cm^{-1} dienoni
	1621 cm^{-1} tert. amidi

Esimerkki 16

3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: 3-Asetyylioksi-N-(1-metyylietyyli)-17-okso-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 360 mg:sta esimerkin 15 vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 310 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

tert. amidi	1621 cm^{-1}
fenoli-asetaatti	1760 cm^{-1}
	1765 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
aromaatti	1493 cm^{-1}

Vaihe B: N-(1-Metyylietyyli)-3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa C lähtien 272 mg:sta edellä vaiheessa D saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: mety-

leenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 195 mg haluttua yhdistettä epäpuhtaana.

Saatuun tuotteeseen lisätään 460 mg edeltävän kokeen saalista ja yhdistettyä tuotetta puhdistetaan käyttämällä se kolmeen kertaan silikageelissä (eluentti: asetonitriili), jolloin saadaan 460 mg tuotetta, jolla suoritetaan vielä kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1). Saadaan 432 mg haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D$ +85° +/- 2° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}O_3N$:lle, mp. 511,75

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,44	10,44	2,74
todettu, %	77,4	10,7	2,6

IR-spektri:

OH	3606 cm^{-1} + liittyvät
C=O	1618 cm^{-1}
aromaatti	1583 cm^{-1}, 1498 cm^{-1}

Esimerkki 17

N-(Fenyylimetyyli)-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Vaihe A: N-(Fenyylimetyyli)-17beta-asetoksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 2,1 g:sta valmistuksen 5 vaiheen E mukaisesti saatua happoa ja käyttäen 2,2 ml bentsyylimetyyliamiinia, jolloin silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,82 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1728 cm^{-1} (OAC), 1645 cm^{-1} (amidi-III + dienoni)
C=C	864 cm^{-1} (epäm.)
aromaatti	1496 cm^{-1}

Vaihe B: N-(Fenyylimetyyli)-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 1 g:sta esimerkin vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan 670 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}O_3N$:lle, mp. 559,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,39	9,54	2,5
todettu, %	79,3	9,7	2,4

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1603 cm^{-1}
$\diagdown$ C=O	1642 cm^{-1} (dienoni + amidi-III)
C=C	863 cm^{-1}
aromaatti	1496 cm^{-1}

Esimerkki 18

N-(Fenyylimetyyli)-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: 3,17beta-diasetyylioksi-N-(fenyylimetyyli)-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

0° - +5°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 829 mg esimerkin 17 vaiheessa A saatua yhdistettä 8 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,6 ml asetanhydridiä ja 0,3 ml asetyylibromidia ja seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 60 g:aan seosta, jossa on jäitä ja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta (1:1), sekoitetaan 30 minuutin ajan, dekantoidaan orgaaninen faasi ja uutetaan vesifaasia metyleenikloridilla. Orgaaniset fraktiot pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, minkä jälkeen jäännöksellä silikageelissä suoritetusta kromatografiaajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 75:25) saadaan 760 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri:

fenoli-asetaatti	1767 cm^{-1} - 1752 cm^{-1}
asetaatti asemassa 17	1727 cm^{-1}
C=O amidi-III	1632 cm^{-1}
aromaatteja	1494 cm^{-1}
	1585 cm^{-1}

Vaihe B: N-(Fenyylimetyyli)-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 630 mg vaiheessa A saatua yhdistettä, 13 ml metanolia ja 910 mg kalilipeäpastilleja, sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seoksen pH säädetään arvoon 4 - 5 lisäämällä 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen sitä uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (555 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 390 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +85,5° +/- 2° (c=0,9 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}O_3N$:lle, mp. 559,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,5
todettu, %	79,5	9,6	2,4

IR-spektri:

OH	3605 cm^{-1} vapaa + liittynyt
C=O amidi-III	1627 cm^{-1}
aromaatti	1583 cm^{-1}
	1497 cm^{-1}

Esimerkki 19

N-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Vaihe A: N-[2-(Dimetyyliamino)etyyli]-17beta-asetyylioksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 500 mg:sta valmistuksen 5 vaiheen E mukaan saatua yhdistettä ja käyttäen 0,5 ml N,N,N-trimetyylietyleenidiamiinia. Saadulla tuotteella suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 8:2), jolloin saadaan 380 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

asetaatti	1729 cm^{-1}
	1255 cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1644 cm^{-1}
C=C	1604 cm^{-1}

Bohlmanin nauhoja

Vaihe B: N-[2-(Dimetyyliamino)etyyli]-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Seosta, jossa on 800 mg esimerkin vaiheen A mukaan saatua yhdistettä, 8 ml metanolia ja 500 mg kalilipeäpastilleja, sekoitetaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seos haihdutetaan puoleen tilavuuteen ja lisätään jää-vesiseosta sekä uutetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen orgaaniset fraktiot erotetaan, yhdistetään keskenään ja pestään vedellä, sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo ensin silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-isopropanoli-ammoniakki, 80:20:2), sekä saadulla jäännöksellä (645 mg) toistamiseen (eluentti: etyyliasetaatti-trietyyliamiini, 6:4), jolloin saantona saadaan 526 mg haluttua yhdistettä.

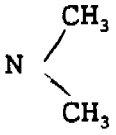
$[\alpha]_D$ -26° +/- 1,5° (c=0,7 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{56}O_3N_2$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,51	10,44	5,18
todettu, %	75,3	10,6	5,2

IR-spektri: ($CHCl_3$)

läsnä OH-ryhmiä ja Bohlman-nauha

tert. amidi ja  1642 cm^{-1}

C=C 1602 cm^{-1}

=C-H epät. 863 cm^{-1}

Esimerkki 20

N-[2-(Dimetyyliamino)etyyli]-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Vaihe A: N-[2-(Dimetyyliamino)etyyli]-3,17beta-diasetyylioksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 800 mg:sta esimerkin 19 vaiheen A mukaan saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 8:2) saadaan 700 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O fenoli-asetaatti 1767 cm^{-1} - 1750 cm^{-1}

C=O asetaatti asemassa 17 1727 cm^{-1}

C=O tert. amidi 1630 cm^{-1}

aromaatteja 1587 cm^{-1} Bohlman-nauhoja

1494 cm^{-1} Bohlman-nauhoja

Vaihe B: N-[2-(Dimetyyliamino)etyyli]-3,17-beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 10 vaiheessa B lähtien 880 mg:sta vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadulla tuotteella suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 8:2), jolloin saadaan 550 mg tuotetta, jolla suoritetaan toinen kromatografia-ajo (eluentti: etyyliasetaatti-isopropanoli-ammoniakki, 80:20:2), josta saadaan 527 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +77,5° +/- 1,5° (c=0,9 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{56}O_3N_2$:lle, mp. 540,80

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,51	10,44	5,18
todettu, %	75,3	10,6	5,2

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3607 cm^{-1}
amidi-III	1627 cm^{-1}
aromaatteja	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1}

Esimerkki 21

N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-19-Nor-11beta-(17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni)undekanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-3,17-diokso-N-metyyli-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 7,5 g:sta valmistuksen 6 vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 6,4 ml N-metyylibutyyliamiinia. Saadaan 5,89 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

tert. amidi	1628 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetyylioksi-N-butyyli-N-metyyli-17-okso-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 2,63 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä, jolloin saadaan 2,91 g epäpuhdasta yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

C=O	1735 cm^{-1} (17-ketoryhmä + fenoli-OAC)
tert. amidi	1627 cm^{-1}
aromaatti	1494 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-19-Nor-11beta-(17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni)undekanamidi

Liuokseen, jossa on 1 g edellä vaiheessa B saatua yhdistettä 10 ml:ssa etyleenidiamiinia, lisätään 1,62 g

litiumasetylidi-etyleenidiamiinikompleksia ja sekoitetaan 4,5 tunnin ajan 50°C:ssa. Seos jäähdytetään ja siihen lisätään 20 g jäitä, 10 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja 30 ml metyleenikloridia. Seos suodatetaan, orgaaninen faasi dekantoidaan eroon ja vesifaasia uutetaan toistamiseen metyleenikloridilla, saadut uutteet pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännökselläl, 0,805 g, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 0,58 g tuotetta, jolla suoritetaan toistamiseen kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5). Saadaan 0,489 g haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +40,5° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{55}O_3N$:lle, mp. 549,80

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,64	10,08	2,54
todettu, %	78,3	10,4	2,4

IR-spektri: $CHCl_3$ (Nicolet)

ei 17-ketoryhmää

OH	3599 cm^{-1} + liittyvät
C=CH	3304 cm^{-1}
amidi	1620 cm^{-1}
aromaatteja	1582 cm^{-1}
	1490 cm^{-1}

Esimerkki 22

N-Butyyli-17beta-hydroksi-3-okso-17alfa(1-propynyyli)-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 1,37 g:sta valmistuksen 7 mukaan saatua yhdistettä ja käyttäen 1,4 ml butyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 744 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{55}NO_3$:lle, mp. 549,844

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,64	10,08	2,55
(2-%:isena etyyli-asetaatti-solvaattina)	78,15	10,46	2,49
todettu, %	78,2	10,4	2,4

IR-spektri: ($CHCl_3$)

sek. amidi =C-NH	3450 cm^{-1}
amidi-II	1519 cm^{-1}
C=O	1657 cm^{-1} + konj. ketoni

Esimerkki 23

N-Butyyli-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-17alfa(1-propynyyli)-11beta-estra-4,9-dieeniundekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 962 mg:sta valmistuksessa 7 saatua happoa ja käyttäen 1 ml N-metyylibutyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 0,79 g haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{57}NO_3$:lle, mp. 563,87

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,81	10,19	2,48
todettu, %	78,5	10,5	2,3

IR-spektri: ($CHCl_3$)

tert. amidi	1630 cm^{-1}
OH	3602 cm^{-1}
konj. ketoni	1643 cm^{-1} + amidi-III

Esimerkki 24

N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenidodekanamidi

Vaihe A: 11beta-N-Butyyli-N-metyyli-3,17-diokso-estra-4,9-dieenidodekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A käyttäen 1 g valmistuksen 8 vaiheessa B saatua alkoholia ja 1,1 ml N-metyylibutyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo

silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 8:2) saadaan 717 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

vähän tai ei lainkaan OH-ryhmiä

C=O	17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
C=O	konj. ketoni	1655 cm^{-1}
		1643 cm^{-1}
	tert. amidi	1628 cm^{-1}
-C=C	(lev.)	1603 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-N-metyyli-17beta-hydroksi-11beta-estra-4,9-dieenidodekanamidi

0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 837 mg vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä 17 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 494 mg litiumaluminiumtri-tert-butoksihydridiä. Seosta sekoitetaan 20 minuutin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään 20 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta sekä uutetaan etyyliasetaatilla ja metyleenikloridilla. Saadut uutteet haihdutetaan alipaineessa kuiviin ja jäännöksellä (836 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 6:4), jolloin saadaan 604 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH		3612 cm^{-1}
C=O		1642 cm^{-1} (lev.)*
kompleksi		1628 cm^{-1} (maks.)*

* voivat käsittää dienonin ja tert. amidin voimakkaita alifaattisia ryhmiä

Vaihe C: N-Butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-11beta-estra-1,3,5(10)-trieenidodekanamidi

0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 0,2 g vaiheessa B saatua yhdistettä 2,6 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0°C:ssa 0,26 ml asetanhydridiä ja 0,13 ml asetyylibromidia, minkä jälkeen seoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan. Tunnin kuluttua lisätään 20 ml

kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja uutetaan metyleenikloridilla, minkä jälkeen saadusta uutteesta poistetaan liuotin alipaineessa kuiviin haihduttamalla, jäännös (250 mg) lietetään 10 ml:aan metanolia ja liuokseen lisätään 150 mg kalilipeäpastilleja. Seosta kuumennetaan 2 tunnin ajan 40°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytetään 0°C:seen, neutraloidaan lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa ja uutetaan metyleenikloridilla. Saatu uute haihdutetaan kuiviin alipaineessa ja jäännöksellä (188 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4), jolloin saadaan 131 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +89° +/- 3° (c=0,6 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{57}NO_3$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,87	10,64	2,59
todettu, %	77,8	10,5	2,5

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3606 cm^{-1} + liittyvät
C=O	1620 cm^{-1}
aromaatteja	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1}

Esimerkki 25

1-[11-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli]pyrrolidiini

Vaihe A: 1-[11-(17beta-Asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli]pyrrolidiini

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 2,76 g:sta valmistuksen 5 vaiheessa E saatua yhdistettä ja käyttäen 2,5 ml pyrrolidiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 4:6) saadaan 2,18 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

vähän tai ei lainkaan happoa

C=O { 1728 cm^{-1} OAC; 1650 cm^{-1} } dienoni + ; 1622 cm^{-1} } tert. amidi

Vaihe B: 1-[11-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli]pyrrolidiini

Liuosta, jossa on 1,265 g vaiheessa A saatua yhdistettä 10 ml:ssa 1 N kalilipeäliuosta etanolissa, sekoitetaan 40 minuutin ajan. Liuokseen lisätään 12 ml 1 N kloorivetyhappoa ja sitten 2 ml konsentroitua ammoniakkia. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksellä (1,164 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 8:2), jolloin saadaan 988 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{51}O_3N$:lle, mp. 509,78

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,75	10,08	2,74
todettu, %	77,4	10,4	2,7

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH + liittyvät	3614 cm^{-1}
C=O konjugoitu	1643 cm^{-1}
tert. amidi	1623 cm^{-1}

Esimerkki 26

1-[11-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli]pyrrolidiini

0° - +5°C:ssa lähtöaineena käytetään 773 mg esimerkin 25 vaiheessa A saatua yhdistettä, joka liuotetaan 8 ml:aan metyleenikloridia. Liuokseen lisätään 0° - +5°C:ssa 0,4 ml asetyylibromidia ja 0,8 ml asetanhydridia. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan antaen sen lämmetä ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen seokseen lisätään jäitä ja se neutraloidaan lisäämällä natriumbikarbonaattia, erotettu orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdute-

taan tyhjössä kuiviin. Saadaan 829 mg diasetaattivälituotetta.

Käyttäen lähtöaineena edellä saadut 829 mg tuotetta menetellään kuten esimerkin 25 vaiheessa B, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: pelkkä etyyliasetaatti, sen jälkeen etyyliasetaatti/20 % metanoli-seos) saadaan 545 mg odotusten mukaista raakatuotetta, joka kiteytetään ensin metyleenikloridin ja isopropyylieetterin seoksesta ja sitten etyyliasetaatista. Saadaan 396 mg haluttua yhdistettä; sp. 150°C.

$[alfa]_D$ +70° +/- 2,5° (c=0,5 % $CHCl_3$)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH vapaa + liittynyt	3607 cm^{-1}
C=O	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1}

Esimerkin 27 mukainen valmistus: 11beta-[4-(8-Hydroksioktyyli)fenyyli]-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 6 vaiheessa A lähtien 8,5 g:sta valmistuksen 4 vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 5,65 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

-OH	3623 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}
ei-konj. ketoni	1712 cm^{-1}
aromaatteja	1605 cm^{-1}
	1506 cm^{-1}

Esimerkki 27

4-[3-Hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli-N-metyyli-N-(1-metyyletyyli)bentseeni]oktanamidi

Vaihe A: 4-(3,17-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseenioktanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 7,05 g:sta valmistuksessa 14 saatua yhdistettä ja käyttäen amidoinnissa 7,9 ml N-metyyli-isopropyyliamiinia, jolloin suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 5,99 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

amidi-III	1621 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
dienoni	1657 cm^{-1}
aromaatteja	1510 cm^{-1}

Vaihe B: 4-(3-Asetyylioksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-bentseenioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 4 g:sta edeltävässä vaiheessa saatua yhdistettä ja käyttäen 1,9 ml asetyylibromidia ja 3,8 ml asetanhydridia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 4,2 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei dienonia	
fenoli-asetaatti	1755 cm^{-1} (lev.)
17-ketoryhmä	1731 cm^{-1}
amidi-III	1621 cm^{-1}
aromaatteja	1513 cm^{-1}
	1493 cm^{-1}

Vaihe C: 4-(3-Hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseenioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 2 hydrolyysissa lähtien 2,3 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 2 g haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -16° +/- 2° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3600 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1732 cm^{-1}
amidi-III	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1583 cm^{-1}
	1510 cm^{-1}
	1501 cm^{-1}

Esimerkki 28

4-[3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseenioktaanamidi

Liuokseen, jossa on 480 mg esimerkissä 27 saatua yhdistettä ja 7,5 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 0° - +5°C:ssa 563 mg litiumaluminiumtri-tert-butoksihydridiä ja sekoitetaan 50 minuutin ajan, minkä jälkeen lisätään vielä 100 mg kyseistä hydridiä. Seos kaadetaan seokseen, jossa on suhteessa 1:1 jäitä ja kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen sitä uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi erotetaan ja sitä pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaanietyyliasetaatti, 1:1) saadaan 472 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -34,5° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
amidi-III	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1583 cm^{-1}
	1499 cm^{-1}

Esimerkki 29

4-[3,17beta-Dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli]-N-metyyli-N-(1-metyyli-etyyli)bentseenioktanamidi

Liuokseen, jossa on 400 mg esimerkissä 27 saatua yhdistettä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 3,5 tunnin aikana 825 mg litiumasetylidi-etyleenidiamiinia. Seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan seokseen, jossa on suhteessa 1:1 jäitä ja kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, erotettu orgaaninen faasi pestään natriumkloridilla kyllästetyllä vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kahdessa erässä kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti kummallakin kerralla: metyleenikloridi-asetoni, 93:7), jolloin saadaan 115 mg haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D$ -105° +/- 2° (c=0,9 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3599 cm^{-1}
C=CH	3304 cm^{-1}
amidi-III	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1583 cm^{-1}
	1500 cm^{-1}

Esimerkki 30

4-[3,17beta-Dihydroksi-17alfa-metyyli-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseenioktanamidi

Liuokseen, jossa on 700 mg esimerkissä 27 saatua yhdistettä 35 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 20° - 25°C:ssa 12,8 ml 0,76 M metyylimagnesiumbromidiliuosta tetrahydrofuraanissa. Seoksen reagoitua tunnin ajan se kaadetaan seokseen, jossa on suhteessa 1:1 jäitä ja kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, erotettu orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja

haihdutetaan kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 411 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}NO_3$:lle, mp. 559,84

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,50
todettu, %	79,4	9,5	2,4

Esimerkin 31 mukainen valmistus A: 4-Trimetyylisilyylietynyylibromibentseeni

Sekoitetaan keskenään 150 g 97-%:ista bromijodibentseeniä, 500 ml vedetöntä dimetyyliformamidia, 100 ml trietyyliamiinia, 50 g trimetyylisilyyliasetyleenia, 2,1 g kuparijodidia ja 2,22 g bis(trifenyylifosfiini)palladium(2)dikloridia. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään 500 ml jäävettä ja sitä uutetaan kolmeen kertaan 500 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään suolavedellä, minkä jälkeen se kuivataan natriumsulfaatilla ja liuottimet poistetaan alipaineessa haihduttamalla. Tällöin saadaan 136,542 g ruskeaa öljyä, jota puhdistamalla alipaineessa tislaamalla saadaan 106,979 g haluttua yhdistettä; kp. 75° - 82°C, 0,2 millibaaria; sp. 62°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei C=CH-ryhmiä

C=C 2160 cm^{-1}

Esimerkin 31 mukainen valmistus B:

Vaihe A: 5-Hydroksi-11-[[4-(1,1-dimetyylietyyli)-dimetyylisilyyli]etynyylifenyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen (5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa A lähtien 30 g:sta 5alfa,10alfa-epoksi-estr-9,11-eeni-3,7-dionin syklistä 3-(1,2-etaanidiyyliasetaalia), joka saadaan EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esimerkki 7) mukaan käyttäen magnesiumjohdannaisen valmistamiseksi 81,254 g bromijohdannaista, joka on saatu valmistuksessa A, sekä

7,96 g magnesiumia, ja sitten kondensoinnissa 1,4 g kuparikloridia. Saadulla raakatuotteella, johon lisätään samalla tavalla suoritetusta menettelystä peräisin oleva, 16,52 g:sta epoksidia lähtien saatu tuote, suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 98:2). Saadaan 50,8 g puhdasta tuotetta A ja 6 g hieman vähemmän puhdasta tuotetta B, joita käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri ($CHCl_3$)

OH	3508 cm^{-1}
C≡C	2156 cm^{-1}
aromaatteja	1602 cm^{-1}
	1555 cm^{-1}
	1502 cm^{-1}

Vaihe B: 11beta-(4-Etynyylifenyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Lietettä, jossa on 46,8 g vaiheessa A saatua yhdistettä, 200 ml etanolia ja 8,1 ml lipeäpesuainetta, sekoitetaan 30 minuutin ajan. Lietteeseen lisätään sitten 16,7 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja sekoitetaan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen seos haihdutetaan puoleen tilavuuteen, sitä uutetaan metyleenikloridilla, saatu uute kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (38,23 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saadaan 31,06 g haluttua yhdistettä; sp. 184°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=CH	3302 cm^{-1}
C=O	1736 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1659 cm^{-1}
	1640 cm^{-1} dienoni
aromaatteja	1556, 1506 cm^{-1}

Vaihe C: 3beta-Hydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-(4-etynyylifenyyli)-17-oni

Asetylointi asemassa 3

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 31 g:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 47,1 ml asetanhydridiä ja 23,8 ml asetyylibromidia. Saadaan 31,2 g asema-3-asetaattia, joka saippuoidaan menetellen kuten esimerkin 1 vaiheessa B. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 27,03 g epäpuhdasta tuotetta, jota eetterissä trituroimalla saadaan 22,852 g haluttua yhdistettä; sp. 163°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3597 cm^{-1}
C=CH	3303 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}
aromaatteja	1606, 1582, 1556, 1503 cm^{-1}

Vaihe D: 3,17-beta-Tetrahydropyranyylioksi-(4-etynyylifenyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta

a) Ketonin asemassa 17 pelkistäminen

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 14 g:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 10 g natriumborohydridiä.

b) Dihydropyranylointi

Menetellään kuten esimerkin 39 vaiheessa A lähtien 17,3 g:sta edellä saatua 17-hydroksyylivälituotetta ja käyttäen 24,4 ml dihydropyraania ja 0,3 g para-tolueenisulfonihappoa. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä saadaan 13,6 g epäpuhdasta tuotetta, jota isopropyylieetterissä liettämällä saadaan 10,23 g haluttua yhdistettä; sp. 213° - 215°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=CH	3302 cm^{-1}
aromaatteja	1607, 1570, 1556, 1498 cm^{-1}

Esimerkin 31 mukainen valmistus C: 1-Okso-6-bromiheksyylimorfoliini

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 5 g:sta 6-bromibentsyylihappoa ja käyttäen 3,4 ml N-metyylimorfoliinia, 3,7 ml isobutyylikloroformiaattia ja 3,35 ml morfoliinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 7 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O 1635 cm^{-1}



1115 cm^{-1}

Esimerkki 31

4-(8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-1-okso-7-oktynyyli)morfoliini

-30°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 800 mg esimerkin 31 mukaisen valmistuksen B mukaan saatua yhdistettä 6,5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 6,5 ml:ssa heksametyylifosfotriamidia, lisätään tipoittain 1,7 ml 1,1 M butyylilitiumliuosta heksaanissa. Seosta sekoitetaan 5 minuutin ajan -30°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään -25° - -30°C:ssa 508 g 1-okso-6-bromiheksyylimorfoliinia, joka on saatu edeltävässä valmistuksessa C ja liuotettu 1 ml:aan tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 30 ml:aan natriumkloridiliuosta. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla, saatu uute pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan 3 g epäpuhdasta tuotetta, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), ja saadaan 760 mg yhdistettä, jota depyranyloidaan tunnin ajan ympäristön lämpötilassa käyttäen seosta, jossa on 8 ml 2 N kloorivetyhappoa ja 40 ml metanolia. Seos kaadetaan 50 g:aan vesi-jääseosta (1:1), uutetaan metyleenikloridilla ja saatu uute

haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (665 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 8:2), jolloin saadaan 502 mg eetterierisisteitä.

$[alfa]_D$ -36,5° +/- 2,5° (c=1 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1}
C=O	1631 cm^{-1}
aromaatteja	1584, 1550, 1505 cm^{-1}
morfoliini	1115 cm^{-1}

Koostumusanalyysi: $C_{36}H_{45}NO_4$:lle, mp. 555,76

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,80	8,16	2,52
todettu, %	77,8	8,3	2,5

Esimerkki 32

4-(8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-1-okso-oktyyli)morfoliini

Liuokseen, jossa on 290 mg esimerkissä 31 saatua yhdistettä 15 ml:ssa etanolia, lisätään 145 mg katalysaattoria 10 % palladiumia aktiivihiilellä, minkä jälkeen seosta hydrataan 1300 millibaarin vetypainetta käyttäen. Seos suodatetaan, liuotin poistetaan kuiviin haihduttamalla ja jäännöksellä (280 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 85:15), minkä jälkeen saalista eetterissä liettämällä saadaan 256 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -30° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
C=O	1629 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1500 cm^{-1}
morfoliini	1115 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{49}NO_4$:lle, mp. 559,8

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,24	8,82	2,56
todettu, %	77,5	9,1	2,5

Esimerkin 33 mukainen valmistus: N-Dibutyyli-6-bromiheksanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 4,41 g:sta 5-bromiheksaanihappoa ja käyttäen 11,1 g dibutyyliamiinia. Haluttu lopputuote saadaan tislaamalla alipaineessa, jolloin saanto on 6,141 g haluttua yhdistettä; kp. 139°C, 0,5 millibaaria.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1623 cm^{-1} (amidi-III)

Esimerkki 33

8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-N,N-dibutyyli-7-oktynamidi

Menetellään kuten esimerkissä 31 lähtien 0,7 g:sta valmistuksessa 33 saatua yhdistettä. Käyttäen 0,463 mg bromidibutyyli-7-oktynamidia (esimerkin 33 mukainen valmistus) saadaan suorittamalla sitten kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) 657 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -26° +/- 2° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1}
C=O	1621 cm^{-1}
aromaatti	1582 cm^{-1}

Koostumusanalyysi: $C_{40}H_{55}NO_3$:lle, mp. 597,89

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,82	9,88	2,33
todettu, %	79,7	10,1	2,4

Esimerkki 34

8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-N,N-dibutyyli-7-oktanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 32 lähtien 381 mg:sta esimerkissä 33 saatua yhdistettä ja käyttäen 0,1 g palladiumia aktiivihiilellä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 241 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -26° +/- 2° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O	1619 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{40}H_{59}NO_3$:lle, mp. 602,92

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,82	9,88	2,33
todettu, %	79,7	10,1	2,4

Esimerkin 35 mukainen valmistus: N-Metyyli-N-butyyli-1-jodiheksanamidi

Liuokseen, jossa on 5,288 g N-metyyli-N-butyyli-1-bromiheksanamidia (esimerkin 33 mukainen valmistus) 105 ml:ssa asetonia, lisätään 4,497 g natriumjodidia, sekoitetaan 18 tunnin ajan, suodatetaan, laimennetaan lisäämällä vettä, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään saatu uute, kuivataan se ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 6,139 g haluttua yhdistettä.

Esimerkki 35

8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-N-butyyli-N-metyyli-7-oktynamidi

Menetellään kuten vaiheessa 33 lähtien 692 mg:sta valmistuksessa 33 saatua yhdistettä ja käyttäen 516 mg N-metyyli-N-butyyli-1-jodiheksanamidia (esimerkin 35 mukainen valmistus). Suorittamalla kromatografia-ajo saadaan 981 mg epäpuhdasta tuotetta, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 2:8), jolloin saadaan 586 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -35,5° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O	1621 cm^{-1}
C=C + aromaatti	1583, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{51}NO_3$:lle, mp. 557,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,66	9,21	2,5
todettu, %	79,5	9,4	2,4

Esimerkki 36

(Z)-8-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)-N-butyyli-N-metyyli-7-okten-amidi

Liuokseen, jossa on 555 mg esimerkissä 35 saatua yhdistettä 11 ml:ssa etyyliasetaattia, lisätään 50 mg palladiumia bariumsulfaatilla ja 0,22 ml pyridiiniä, minkä jälkeen seosta hydrataan 1500 millibaarin vetypaineessa. Seos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan 620 mg:n jäännös, jolla silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 360 mg haluttua yhdistettä, jolla suoritetaan toistamiseen kromatografia-ajo samoissa olosuhteissa. Tällöin saadaan 344 mg yhdistettä puhtaana.

$[alfa]_D$ -32° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

-OH	3605 cm^{-1}
C=O	1621 cm^{-1}
C=C + aromaatti	1583, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{51}NO_3$:lle, mp. 557,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,66	9,21	2,5
todettu, %	79,5	9,4	2,4

Esimerkki 37

2-((7-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11 beta-yyli)fenyyli)-6-heptynyyli)oksi)-N-butyyli-N-metyyliasetamidi

Menetellään kuten esimerkissä 33 lähtien 0,7 g:sta esimerkin 31 mukaisessa valmistuksessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 0,493 g [(5-bromipentyyli)oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidia (valmistus 21). Suorittamalla kromato-

grafia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 8:2) saadaan 460 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1} + liittyvät
C=O	1634 cm^{-1}
aromaatti	1584, 1554, 1505 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{38}H_{51}NO_4$:lle, mp. 585,829

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,91	8,78	2,39
todettu, %	78,2	8,9	2,5

Esimerkki 38

2-((7-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli)heptyyli)oksi)-N-butyyli-N-metyyliasetamidi

Menetellään kuten esimerkissä 34 lähtien 300 mg:sta esimerkissä 37 saatua yhdistettä ja käyttäen 0,1 g palladiumia aktiivihiilellä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 201 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -19° +/- 1° (c=1 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

-OH	3604 cm^{-1}
C=O	1635 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{38}H_{55}NO_4$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,38	9,40	2,37
todettu, %	77,2	9,7	2,4

Esimerkki 39: N-Butyyli-4-[3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-alfa-alfa-N-trimetyylibentseenioktanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-N-metyyli-4-[3,17beta-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]bentseenioktanamidi

Seosta, jossa on 500 mg esimerkissä 8 saatua yhdistettä, 20 ml eetteriä, 15 ml dihydropyraania ja 15 mg para-tolueenisulfonihappoa, sekoitetaan 2,5 tunnin ajan. Sitten seokseen lisätään 1 ml trietyyliamiinia, minkä jälkeen se kaadetaan seokseen, jossa on suhteessa 1:1 jäitä ja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, ja uutetaan eetterillä, suodatetaan ja haihdutetaan uute kuiviin. Suorittamalla jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 640 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä, läsnä tetrahydropyranyylieetteriryhmä

amidi-III 1627 cm^{-1}

aromaatteja 1574 cm^{-1}, 1510 cm^{-1}, 1497 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-alfa-N-dimetyyli-4-[3,17beta-bis-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]bentseenioktanamidi

Liuokseen, jossa on 0,7 ml di-isopropyyliamiinia 5 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 5° - 8°C:ssa 2,8 ml 1,6 M butyylilitiumliuosta heksaanissa. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan +5°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytetään -70°C:seen ja lisätään liuos, jossa on 630 mg vaiheessa A saatua yhdistettä 5 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -70°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään 0,5 ml metyylijodidia, sekoitetaan 45 minuutin ajan, lisätään 20 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja lämmitetään sitten ympäristön lämpötilaan. Seosta uutetaan etyyliasetaatilla ja saatu uute kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 8:2), jolloin saadaan 567 mg haluttua yhdistettä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa sellaisenaan.

nmr-spektri, 300 MHz
metyyli amiinin alfa-asemassa: 1,07 (d) ja 1,08 (d)

Vaihe C: N-Butyyli-4-[3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-alfa-alfa-N-trimetyylibentseenioktanamidi

a) Dimetylointi

Liuokseen, jossa on 516 mg vaiheessa B saatua yhdistettä 11,5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 48°C:ssa +/- 2° 9 ml litiumdi-isopropyyliamidiliuosta, joka on valmistettu +5° - +8°C:ssa lisäämällä 6,2 ml 1,6 M butyylilitiumliuosta heksaanissa liuokseen, jossa on 1,4 ml di-isopropyyliamiinia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun litiumdi-isopropyyliamidiliuos on lisätty, seosta sekoitetaan vielä 15 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään yhdellä kertaa 1,2 ml metyylijodidia. Seosta sekoitetaan 45 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 50 g:aan seosta, jossa on suhteessa 1:1 jäitä ja ammoniumkloridia kyllästettynä liuoksena, ja uutetaan etyyliasetaatilla, pestään saatu uute, kuivataan ja haihdutetaan se kuiviin. Saadaan 560 mg N-butyyli-alfa-alfa-N-trimetyyli-4-[3,17beta-bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]bentseenioktanamidivälituotetta, jota käytetään sellaisenaan depyranyloinnissa.

b) Depyranylointi

Edellä saatu kuiva uute liuotetaan 15 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 2 ml 2 N kloorivetyhappoa ja sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Sitten seos kaadetaan kyllästettyyn natriumkloridiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla, saatu uute kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 465 mg jäännöstä, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5), jolloin eetterissä trituroimalla saadaan 207 mg haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D$ -30° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{39}H_{57}NO_3$:lle, mp. 587,85

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,68	9,77	2,38
todettu, %	79,8	9,9	2,5

Esimerkin 40 mukainen valmistus: 4-(3,7-Diokso-estr-4,9-dien-11beta-yyli)bentseenioktanoli

Menetellään kuten valmistuksessa 6A lähtien 3,6 g:sta valmistuksessa 4A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 2,234 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3623 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1}
dienoni	1658, 1602 cm^{-1}
aromaatteja	1570 (lev.), 1510 cm^{-1}

Esimerkki 40

4-[3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeninonanamidi

Vaihe A: 4-(3,17-Diokso-estr-4,9-dien-11beta-yyli)bentseenioktaanimetaanisulfonaatti

Liuokseen, jossa on 2,234 g esimerkin 40 mukaisessa valmistuksessa saatua yhdistettä 20 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä, lisätään 3,36 g para-tolueenisulfonyylikloridia. Seosta sekoitetaan 1,5 tunnin ajan, siihen lisätään 30 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja uutetaan metyleenikloridilla, minkä jälkeen saadut orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan sitten alipaineessa kuiviin. Saadulla jäännöksellä (2,9 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 2,255 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O (17-ketoryhmä)	1735 cm^{-1}
dienoni	1658, 1600 cm^{-1}
aromaatteja	1510, 1496 cm^{-1}
SO_2	1359, 1496 ?, 1176 cm^{-1}

Vaihe B: 4-(3,17-Diokso-estr-4,9-dien-11beta-yyli)bentseeninonaanijodidi

Seosta, jossa on 2,2 g vaiheessa A saatua yhdistettä ja 0,787 g natriumjodidia 50 ml:ssa asetonia, keitetään 1 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen. Liukenematon aines suodatetaan eroon ja suodos haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännös (3,6 g) lietetään 10 ml:aan eetteriä, liukenematon aines suodatetaan eroon ja suodos haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jolloin saadaan 1,722 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1735 cm^{-1}
dienoni	1658, 1602 cm^{-1}
aromaatti	1510 cm^{-1}

Vaihe C: 4-(3,17-Diokso-estr-4,9-dien-11beta-yyli)bentseenidekaaninitriili

Seosta, jossa on 3,6 g vaiheessa B saatua yhdistettä ja 0,872 g kaliumsyanidia 55 ml:ssa etanolia ja 10 ml:ssa vettä, keitetään palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 2 tunnin ajan. Seokseen lisätään 50 ml jäitä ja sitä uutetaan metyleenikloridilla, saadut uutteet kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jolloin saadaan 1,68 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=N	2245 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1}
dienoni	1658, 1602 cm^{-1}
aromaatti	1500 cm^{-1}

Vaihe D: 4-(3-Asetoksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)bentseenidekaaninitriili

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 1,27 g:sta edellä vaiheessa C saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,281 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=N	2245 cm^{-1}
C=O	1750 cm^{-1} (OAC)
	1735 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
aromaatteja	1606, 1582,
	1512, 1413 cm^{-1}

Vaihe E: 4-(3-Isobutyylikarbonyylioksi-17-oksoestra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeninonanamidi

a) Nitriilin hydrolysointi:

Seosta, jossa on 1,225 g vaiheessa D saatua yhdistettä, 24 ml etanolia ja 1,5 ml lipeäpesuainetta, keitetään palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 60 tunnin ajan. Seos jäähdytetään ja kaadetaan seokseen, jossa on 73 ml 1 N kloorivetyhappoa ja 100 ml jäitä, ja sekoitetaan 10 minuutin ajan, minkä jälkeen seosta uutetaan metyleenikloridilla, saadut uutteet kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Saadaan 1,145 g haluttua yhdistettä.

b) Amidointi

Liuokseen, jossa on 1,145 g edellä saatua yhdistettä 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,3 ml N-metyylimorfoliinia ja 1 ml isobutyylikloroformiaattia. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään 1 ml isopropyylimetyyliamiinia. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan 50 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitetaan 10 minuutin ajan, uutetaan metyleenikloridilla sekä erotetaan orgaaninen faasi ja kuivataan ja haihdutetaan se alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (2 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saadaan 0,778 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1755 cm^{-1} (lev.)
	1737 cm^{-1} (maks.)
	1621 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1513, 1493 cm^{-1}

Vaihe F: 4-[3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)bentseeninonanamidi

a) 17-Ketoryhmän pelkistys

Liuokseen, jossa on 0,778 g edellä vaiheessa E saatua yhdistettä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään pieninä erinä 0,451 g litiumaluminiumtri-tert-butoksihydridiä. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan jääkylmään mononatriumfosfaattiliuokseen, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja uutetaan sitten metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi alipaineessa kuiviin haihduttamalla saadaan 0,9 g 17-hydroksiyhdistettä.

b) Saippuointi

Menetellään kuten esimerkissä 2B lähtien edellä saadusta yhdisteestä, jolloin suorittamalla kromatografiaajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 6:4) saadaan 613 mg haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D$ -17° +/- 1° (c=1 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
C=O	1618 cm^{-1}
aromaatteja	1583 cm^{-1}
	1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{37}H_{53}NO_3$:lle, mp. 559,84

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,50
todettu, %	79,3	9,7	2,5

Esimerkin 41 mukainen valmistus: 5alfa-Hydroksi-11beta-[4-((6-hydroksiheksyyli)oksi)fenyyli]estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Vaihe A: 11beta-(4-Hydroksifenyyli)-5alfa-hydroksi-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

a) Magnesiumjohdannaisen valmistus

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A käyttäen 7,1 g magnesiumlastuja ja 50 g 4-trimetyylisilyylioksibromibentseeniä. Saadaan 0,95 M magnesiumjohdannaisliuos tetrahydrofuraanissa.

b) Kondensointi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A lähtien 10 g:sta 5alfa,10alfa-epoksi-estr-9,11-eeni-3,17-dionin syklistä 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaalia, joka saadaan EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esimerkki 7) mukaan käyttäen 110 ml edeltävää magnesiumjohdannaisliuosta. Saadaan 34,9 g raakatuotetta.

c) Desilylointi

Edellä saatu raakatuote liuotetaan 150 ml:aan tetrahydrofuraania ja liuokseen lisätään 130 ml 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta. Seosta sekoitetaan 15 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan veteen, sitä uutetaan etyyliasetaatilla ja saadut uutteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Saadaan 26,9 g raakatuotetta, jota trituroidaan 40°C:ssa 30 minuutin ajan 100 ml:ssa etyyliasetaatin ja metyleenikloridin 1:1 seosta. Liukenematon aines poistamalla saadaan 5,77 g haluttua yhdistettä. Suorittamalla emänesteiden kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 1:1) saadaan 5,7 g lisää haluttua yhdistettä. Saadut kaksi tuote-erää yhdistetään (11,47 g) ja uudelleenkiteytetään etanolista. Saadaan 8 g haluttua lopputuotetta; sp. 255°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

alue-OH	3464, 3280 cm^{-1}
C=O	1720 cm^{-1}
aromaatteja	1613, 1592, 1511 cm^{-1}

Vaihe B: 5alfa-Hydroksi-11beta-[4-((6-hydroksiheksyyli)oksi)fenyyli]estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Liuokseen, jossa on 3,77 g vaiheessa A saatua yhdistettä 18 ml:ssa asetonia, lisätään 13,3 ml 2 N lipeäliuosta ja sitten 3 ml bromiheksanolia. Seosta kuumennetaan 50°C:ssa 3 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan kyllästettyyn ammoniumkloridiliuokseen, uutetaan metyleenikloridilla sekä haihdutetaan saatu uute alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (7,7 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti 6:4 ja sen jälkeen 1:1), jolloin saadaan 4,11 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

(ketju-) OH-	3620 cm^{-1}
OH asemassa 5alfa	3509 cm^{-1}
aromaatteja	1609, 1578, 1509 cm^{-1}

Esimerkki 41: 7-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)heptanamidi

Vaihe A: 5alfa-Hydroksi-11beta-[4-[(6-[(4-metyylifenyyli)sulfonyylioksi]heksyyli]oksi]fenyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa A lähtien 4,08 g:sta esimerkin 41 mukaisessa valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 2,85 g para-tolueenisulfonyylikloridia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 2:1) saadaan 4,19 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 5alfa-Hydroksi-11beta-[4-[(6-jodiheksyyli)oksi]fenyyli]estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa B lähtien 4,19 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyt-

täen 1,39 g natriumjodidia. Saadaan 3,9 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 5	3508 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}
aromaatteja	1609, 1575, 1508 cm^{-1}

Vaihe C: [4-[3,3-(1,2-Etaanidiyyli)bis-oksi-5alfa-hydroksi-17-okso-estr-9-en-11beta-yyli]fenoksi]heptaaninitriili

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa C lähtien 3,75 g:sta vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 780 mg kaliumsyanidia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 2,9 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 5alfa	3510 cm^{-1}
C=N	2248 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}
aromaatteja	1609, 1576, 1508 cm^{-1}

Vaihe D: [4-(3,20-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]heptaaninitriili

Seosta, jossa on 2,46 g vaiheessa C saatua yhdistettä, 13 ml metanolia ja 4 ml 2 N kloorivetyhappoa, sekoitetaan 2 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seosta laimennetaan lisäämällä vettä, minkä jälkeen sitä uutetaan metyleenikloridilla ja uute tislataan alipaineessa, jolloin saadaan 2,2 g raakatuotetta, jolla silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,875 g haluttua yhdistettä; sp. 176°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=N	2250 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
3-ketoryhmä	1658 cm^{-1}
C=C	1609 cm^{-1}
aromaatteja	1609, 1580, 1509 cm^{-1}

Vaihe E: 7-[4-(3-Asetoksi-17beta-hydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]heptaaninitriili

a) Aromatisointi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 1,693 g:sta edellä vaiheessa D saatua yhdistettä ja käyttäen 1,7 ml asetanhydridiä sekä 0,85 ml asetyylibromidia. Saadaan 2,15 g raakatuotetta.

b) Ketoniryhmän asemassa 17 pelkistys

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa B lähtien 2,15 g:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 280 mg natriumborohydridiä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 40:60) saadaan 1,12 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3612 cm^{-1}
C=N	2250 cm^{-1}
C=O	1753 cm^{-1}
aromaatteja	1610, 1580, 1512, 1494 cm^{-1}

Vaihe F: 7-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]heptaanihappo

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa B lähtien 900 mg:sta edellä vaiheessa E saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-asetoni 65:35 seos, jossa 1 % etikkahappoa, ja sitten pelkkä asetoni) saadaan 779 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3602 cm^{-1}
C=O	1731, 1709 cm^{-1}
aromaatteja	1610, 1581, 1512 cm^{-1}

Vaihe G: 7-(4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-heptanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 400 mg:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 0,34 ml

isopropyylimetyyliamiinia. Saadaan 511 mg raakatuotetta (karbonaatti, asemassa 3, välituote), joka saippuoidaan menetellen kuten esimerin 2 vaiheessa A. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti, sen jälkeen 1 %:n etikkahappoa sisältävä asetoni) saadaan 336 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -39° +/- 2° (c=0,7 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
C=O	1619 cm^{-1} amidi-III
aromaatti	1581, 1511 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{49}NO_4$:lle, mp. 547,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,74	9,01	2,55
todettu, %	77,0	9,0	2,6

Esimerkki 42

N-Butyyli-4-[3,17beta-Dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli]-N-metyylibentseeni

Menetellen kuten esimerkissä 21 lähtien valmistuksen 4 vaiheessa A saadusta yhdisteestä saatiin 250 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=CH	3305 cm^{-1}
OH	3598 cm^{-1}
C=O	1621 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{39}H_{53}NO_3$:lle, mp. 583,86

	C %	H %	N %
laskettu, %	80,23	9,15	2,4
todettu, %	80,1	9,3	2,4

Esimerkin 43 mukainen valmistus: 11beta-(4-Hydroksifenyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 3 vaiheessa B lähtien 1 g:sta esimerkin 41 mukaisen valmistuksen vaiheessa

A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 703 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3596 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1}
C=O	1657 cm^{-1}
aromaatteja	1612, 1593, 1511 cm^{-1}

Valmistuksen 43 mukainen valmistus B: [(5-Bromipentyyli)oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidi

Vaihe A: Bromi-N-butyyli-N-metyyliasetamidi

-20°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 11,9 ml bromiasetyylibromidia 180 ml:ssa eetteriä, lisätään 26 g butyylimetyyliamiinia liuotettuna 120 ml:aan eetteriä. Seos lämmitetään 20°C:seen ja sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen seosta laimennetaan lisäämällä vettä ja uutetaan sitten eetterillä. Saatu orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjössä kuiviin, minkä jälkeen tislaamalla jäännös (27,4 g) alipaineessa (0,05 millibaaria) 79° - 83°C:ssa saadaan 19,36 g haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_7H_{14}BrNO$:lle, mp. 208,105

	C %	H %	N %	Br %
laskettu, %	40,40	6,78	6,73	38,39
todettu, %	40,3	7,0	6,7	38,2

Vaihe B: 5-[[(Dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]pentanoli

Liuokseen, jossa on 10 g 4-pentanolia, 200 ml metyleenikloridia, 19,5 ml trietyyliamiinia ja 566 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä, lisätään samalla jäähdyttäen 19,14 g tert-butyylidimetyylisilyylikloridia. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen sitä laimennetaan lisäämällä vettä ja orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, pestään, kuivataan sekä haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä (42 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliase-

taatti, 95:5), jolloin saadaan 23,3 g silyylioksipenteenia, joka liuotetaan 250 ml:aan tetrahydrofuraania. Seokseen lisätään 20°C:ssa 6 ml boraani-metyylisulfidikompleksia ja sitä sekoitetaan 30 minuutin ajan 20° - 25°C:ssa ja sitten 30 minuutin ajan 35°C:ssa. Seokseen lisätään +10°C:ssa 18 ml lipeäpesuainetta ja sitten 18 ml hapetettua vettä ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Seosta laimennetaan lisäämällä vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen erotettu orgaaninen faasi pestään 10-%:isella natriumtiosulfaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (25,85 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 8:2), jolloin saadaan 22,7 g yhdistettä, joka alipaineessa (0,06 millibaaria) tislaamalla saadaan 18,7 g haluttua yhdistettä; kp. 73° - 75°C, 0,06 millibaaria.

Vaihe C: N-Butyyli-[(5-hydroksipentyyli)oksi]-N-metyyliasetamidi

Liuokseen, jossa on 8 g edellä vaiheessa B saatua alkoholia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 2,16 g natriumhydridiä 50-%:isena öljydispersiona ja liuosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain 15 minuutin aikana liuos, jossa on 9,5 g edellä vaiheessa A saatua bromiyhdistettä 13 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa ja siihen lisätään ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen sitä uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Saadaan 14,8 g N-butyyli-[5-[(dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]pentyyli)oksi]-N-metyyliasetamidivälituotetta, joka liuotetaan 83 ml:aan tetrahydrofuraania ja 46 ml:aan 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla

sekä haihdutetaan saatu uute kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (13,6 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-isopropanoli, 94:6), jolloin saadaan 7,28 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

-OH	3628 cm^{-1}
C=O	1645 cm^{-1}

Vaihe D: [(5-Bromipentyyli)oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidi

Liuokseen, jossa on 7,2 g edellä vaiheessa C saatua yhdistettä 73 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään -10°C:ssa 13 g tetrabromimetaania ja 10,3 g trifenyylifosfiinia. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen sillä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 7:3), jolloin saadaan 7,49 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1644 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{12}H_{24}BrNO_2$:lle, mp. 294,24

	C %	H %	N %	Br %
laskettu, %	48,98	8,22	4,76	27,15
todettu, %	48,6	8,2	4,6	26,3

Esimerkki 43

N-Butyyli-[5-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyliasetamidi

Vaihe A: N-Butyyli-[5-[4-(3,17-diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyliasetamidi

Liuokseen, jossa on 2,5 g esimerkin 41 mukaisen valmistuksen vaiheessa A saatua yhdistettä 26 ml:ssa asetonia ja 6,4 ml:ssa 2 N natriumhydroksidiliuosta, lisätään 3,75 g [(5-bromipentyyli)oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidia (joka saatiin edeltävässä valmistuksessa) liuotettuna 6 ml:aan asetonia. Seosta sekoitetaan 5 tunnin ajan 50°C:ssa, se jäähdytetään ja kaadetaan veteen sekä tehdään

happamaksi lisäämällä 2 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (6,8 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti), jolloin saadaan 2,63 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1735 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1657 cm^{-1}
C=C + aromaatteja	1609, 1580, 1509 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-[5-[4-(3-hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyliasetamidi

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa A lähtien 2,61 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 2,61 g palladiumhydroksidia magnesiumoksidilla. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 9:1) saadaan 1,83 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3598 cm^{-1}
C=O	1732 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1634 (amidi-III)
aromaatteja	1611, 1581, 1511 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-[5-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyliasetamidi

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa B lähtien 500 mg:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 66 mg natriumborohydridiä. Jäännöksellä (514 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-isopropanoli, 95:5) kertaalleen ja sitten toistamiseen (eluentti: etyyliasetaatti), jolloin saadaan 343 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -31,1° (c=1 % kloroformi)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1}
C=O	1634 (amidi-III)
aromaatteja	1611, 1581, 1511 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{51}NO_5$:lle, mp. 577,81

	C %	H %	N %
laskettu, %	74,83	8,89	2,42
todettu, %	74,8	9,0	2,3

Esimerkki 44

N-Butyyli-[5-[4-(3,17beta-Dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli)fenoksi]pentyyli-oksi]-N-metyyliasetamidi

Liuokseen, jossa on 500 mg esimerkissä 43 saatua yhdistettä 4 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 6 ml 0,44 M kaliumasetylidiliuosta tetrahydrofuraanissa (joka valmistetaan keittämällä kevyesti asetyleenia kalium-tert-butylaatin liuoksessa tetrahydrofuraanissa). Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan kyllästettyyn ammoniumkloridiliuokseen ja uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (504 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 85:15, sen jälkeen painetta käyttäen, eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 90:10), jolloin saadaan 264 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -107° +/- 2,5° (c=0,8 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3600 cm^{-1}
C=CH	3304 cm^{-1}
C=O	1634 cm^{-1}
aromaatteja	1611, 1581, 1511 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{38}H_{51}NO_5$:lle, mp. 601,83

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,83	8,54	2,32
todettu, %	75,5	8,6	2,2

Esimerkin 45 mukainen valmistus: 8-[4-(3,17-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]oktaanihappo

Vaihe A: 11beta-[4-[(8-Hydroksiasetyyli)oksi]fenyyli]-5-alfa-hydroksi-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Menetellään kuten esimerkin 43 vaiheessa A lähtien 1,5 g:sta esimerkin 41 mukaisen valmistuksen vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 2,22 g 8-bromioktanolia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 6:4) saadaan 1,475 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3620, 3509 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1733 cm^{-1}
aromaatteja	1609, 1577, 1508 cm^{-1}
	tyyppiä $-C_6H_4-OH$

Vaihe B: 11beta-[4-[(8-Hydroksioktyyli)oksi]fenyyli]-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa B lähtien 1,44 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 1:1) saadaan 1,049 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3620 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
dienoni	1658 cm^{-1}
C=C + aromaatteja	1609, 1580, 1509 cm^{-1}

Vaihe C: 8-[4-(3,17-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]oktaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa C lähtien 1,008 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 1,25 ml Heilbron-Jones-reagenssia. Saadaan 1,009 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

(OH-alueen jälkeen) happo + C=O	1710 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
dienoni	1658 cm^{-1}
C=C + aromaatteja	1609, 1580, 1509 cm^{-1}

Esimerkki 45

8-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)oktanamidi

Vaihe A: 8-[4-(3,17-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)oktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 1 g:sta edeltävässä valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 1,03 ml N-isopropyylimetyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 60:40) saadaan 722 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

amidi-III	1621 cm^{-1}
17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
dienoni	1658 cm^{-1}
C=C + aromaatti	1580, 1509 cm^{-1}

Vaihe B: 8-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-oktanamidi

a) Aromatisointi

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa A lähtien 695 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 0,7 ml asetanhydridiä sekä 0,35 ml asetyylibromidia. Saadaan 815 mg epäpuhdasta 3-asetoksivälituotetta.

b) Saippuointi

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa A, ja saadaan 677 mg epäpuhdasta 3-hydroksi-17-ketoyhdistettä.

c) Ketoniryhmän asemassa 17 pelkistys

Menetellään kuten esimerkissä 28 käyttäen 767 mg litiumtri-tert-butoksialuminiumhydridiä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 6:4, ja sitten toisiaan seuraten painetta käyttäen metanoli-vesi, 85:15, 75:25 ja lopuksi kaksi kertaa etyyliasetaatti-metyleenikloridi, 6:4), jolloin saadaan 211 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -45° +/- 2° (c=0,7 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1}
C=O	1619 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1612, 1581, 1511 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{51}NO_4$:lle, mp. 561,81

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,96	9,15	2,49
todettu, %	77,3	9,3	2,5

Esimerkin 46 mukainen valmistus: 8-Bromi-N-butyyli-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 5 g:sta 8-bromioktaanihappoa ja käyttäen 13 ml N-metyylibutyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 6,14 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O (tert. amidi -tyyppi)	1627 cm^{-1}

Esimerkki 46

N-Butyyli-8-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi

Vaihe A: 8-[4-(3,17beta-Diokso-estra-4,9-dien-11-beta-yyli)fenoksi]-N-butyyli-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 43 vaiheessa A lähtien 725 mg:sta esimerkin 43 mukaisessa valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 0,2 ml edeltävässä valmistuksessa saatua 8-bromi-N-butyyli-N-metyylioktanamidia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensii-

ni-G-etyyliasetaatti, 4:6) saadaan 540 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

17-ketoryhmä	1735 cm^{-1}
3-ketoryhmä	1657 cm^{-1}
amidi-III	1628 cm^{-1}
aromaattisia nauhoja	1580, 1509 cm^{-1}
	tyyppiä -O-C_6H_5

Vaihe B: 8-[4-(3-Hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-butyyli-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa A lähtien 470 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 260 mg palladiumhydroksidia magnesiumoksidilla. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 1:1) saadaan 360 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3596 cm^{-1}
C=O	1732 cm^{-1}
amidi-III	1623 cm^{-1}
aromaattisia nauhoja	1581, 1511 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-8-[4-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten valmistuksen 1 vaiheessa B lähtien 360 mg:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 72 mg natriumborohydridiä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3602 cm^{-1}
C=O	1623 cm^{-1} (amidi-III)
aromaattisia nauhoja	1581, 1511 cm^{-1}

Esimerkki 47

N-Butyyli-8-[4-(3,17beta-Dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi

Vaihe A: N-Butyyli-8-[4-(17beta-hydroksi-3-okso-19-Nor-17alfa-pregna-4,9-dien-20-yn-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten esimerkin 43 vaiheessa A lähtien 1,975 g:sta 17beta-hydroksi-11beta-(4-hydroksifenyyli)-19-Nor-17alfa-pregna-4,9-dien-20-yn-3-onia (valmistetaan julkaisun BF. 2 522 328 mukaan) käyttäen 1,9 ml 8-bromi-N-butyyli-N-metyylioktanamidia (esimerkin 46 valmistus A). Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-sykloheksaani, 7:3) saadaan 2,45 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3598 cm^{-1}
C=CH	3305 cm^{-1}
C=O	1644 ja 1628 cm^{-1}
	amidi-III
C=C + aromaatti	1611, 1508 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-N-metyyli-8-[4-[3-okso-17beta-(tetrahydro-2H-2-pyranyylioksi]-19-Nor-17alfa-pregna-4,9-dien-11beta-yyli)fenoksi]oktanamidi

Liuokseen, jossa on 2,45 g edellä vaiheessa A saatua yhdistettä 25 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania ja 5 ml:ssa dihydropyraania, lisätään 75 mg para-tolueenisulfonihappoa. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään 1 ml trietyyliamiinia, sitä laimennetaan lisäämällä natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin erotettu orgaaninen faasi pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (4,3 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaat-

ti-sykloheksaani, 7:3), jolloin saadaan 2,61 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä

C=CH	3304 cm^{-1}
C=O	1644, 1628 cm^{-1}
C=C ja aromaatti	1610, 1508 cm^{-1}

Vaihe C: N-Butyyli-8-[4-(3,17beta-dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 8 lähtien 515 mg:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 0,5 ml asetanhydridiä ja 0,25 ml asetyylibromidia sekä saippuoinnissa 1 ml:n lipeäpesuainetta. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 460 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3599 cm^{-1}
C=CH	3304 cm^{-1}
C=O	1623 cm^{-1} amidi-III
aromaatteja	1611, 1581, 1511, 1502 cm^{-1} (lev.)

Koostumusanalyysi $C_{39}H_{53}NO_4$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,09	8,90	2,33
todettu, %	78,0	8,9	2,1

Esimerkin 48 mukainen valmistus: 9-Bromi-N-butyyli-N-metyyli-7-nonynamidi

Vaihe A: 6-Bromi-N-butyyli-N-metyyli-heksanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 4,88 g:sta 6-bromiheksaanihappoa ja käyttäen 4,36 ml N-metyylibutyyliamiinia, jolloin saadaan 7,0 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: N-Butyyli-9-hydroksi-N-metyyli-7-nonynamidi

Liuos, jossa on 1,77 ml propargyylialkoholia, 30 ml tetrahydrofuraania ja 7,5 ml heksametyylifosfotriamidia, jäähdytetään -60°C:seen ja siihen lisätään 37,5 ml 1,6 M butyylilitiumliuosta heksaanissa. Seosta sekoitetaan 45 minuutin ajan -30°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisätään 7 g edellä vaiheessa A saatua yhdistettä liuotettuna 7 ml:aan tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan kyllästettyyn ammoniumkloridiliuokseen ja uutetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen puolestaan orgaaninen faasi erotetaan, pestään 2 N kloorivetyhapolla ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan sitten kuiviin. Jäännöksellä (5,78 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 70:30, sitten metyleenikloridi-isopropanoli, 95:5), jolloin saadaan 1,65 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3611 cm^{-1}
C=O	1627 cm^{-1} amidi

Vaihe C: 9-Bromi-N-butyyli-N-metyyli-7-nonynamidi

Liuokseen, jossa on 1,65 g edeltävässä vaiheessa B saatua yhdistettä 16,5 ml:ssa metyleenikloridia ja joka on jäähdytetty -5°:seen, lisätään 2,85 g hiilitetrabromidia ja 2,25 g trifenyylifosfiinia. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen sillä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 90:10), jolloin saadaan 1,82 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1628 cm^{-1} amidi
C=C	2230 cm^{-1}

Esimerkki 48

N-Butyyli-9-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-7-nonynamidi

Vaihe A: N-Butyyli-9-[4-(3,17-diokso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-7-nonynamidi

Menetellään kuten esimerkin 43 vaiheessa A lähtien 816 mg:sta esimerkin 43 mukaisessa valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 1,25 g 9-bromi-N-butyyli-N-metyyli-7-nonynamidia (edeltävä valmistus). Saadaan 2,2 g raakatuotetta, johon lisätään 270 mg:n edeltävä erä. Yhdistetyllä saaliilla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 75:25), jolloin saadaan 1,126 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=C	2220 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1657 cm^{-1} (3-ketoryhmä)
amidi-III	1628 cm^{-1}
C=C + aromaatteja	1610, 1582, 1508 cm^{-1}

Vaihe B: N-Butyyli-9-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyyli-7-nonynamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheissa B ja C lähtien 1,1 g:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 1,1 ml asetanhydridia ja 0,55 ml asetyylibromidia 3-asetoksiyhdisteen saamiseksi, 2,8 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta saippuoinnissa ja 142 mg natriumborohydridiä 17-ketoryhmän pelkistämiseksi. Suorittamalla useita kromatografia-ajoja (silikageelissä, eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 70:30), Microbondapack-C_{18} -valmisteessa, eluentti: metanoli-vesi, 80:20, ja taas silikageelissä, eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 70:30) saadaan 540 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -67° +/- 2° (c=0,83 % kloroformi)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3606 cm^{-1}
C=C	2220 cm^{-1}
C=O	1620 cm^{-1}
aromaatteja	1582, 1510 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{38}H_{51}NO_4$:lle, mp. 585,83

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,91	8,77	2,39
todettu, %	78,0	9,0	2,3

Esimerkki 49

N-Butyyli-9-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylinonanamidi

Liuosta, jossa on 212 mg esimerkissä 48 saatua yhdistettä ja 42 mg Wilkinson-katalysaattoria 2 ml:ssa tolueenia ja 2 ml:ssa etanolia, hydrataan 1900 millibaarin vetypaineella tunnin ajan. Seos haihdutetaan alipaineessa kuiviin ja jäännöksellä (265 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 70:30), jolloin saadaan 168 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -32° (c=0,49 % $CHCl_3$)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1}
C=O	1624 cm^{-1}
aromaatteja	1581, 1511 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{38}H_{55}NO_4$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,37	9,4	2,38
todettu, %	77,4	9,6	2,4

Esimerkin 50 mukainen valmistus: 17beta-Asetyylioksi-11beta-(10-hydroksidesyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

Vaihe A: 11beta-[11-[[(11-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]desyyli]-5alfa-hydroksi-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 5 vaiheessa A lähtien 19,5 g:sta EP-patenttijulkaisun 0 057 115 (esim. 7) mukaan saatua epoksidia ja käyttäen 113,5 ml 0,59 M 10-(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)desyylimagnesiumjohdannaisliuosta. Saadaan 43,78 g epäpuhdasta tuotetta, johon yhdistetään 11,3 g aiemman valmistuksen saalista. Yhdistetyllä saaliilla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti:sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3), jolloin saadaan 23,15 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3616 cm^{-1} (asema 17)
	3508 cm^{-1} (asema 5)
C=O	1732 cm^{-1} (17-ketoryhmä)

Vaihe B: 5alfa,17beta-Dihydroksi-11beta-[[10-[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]desyyli]-estr-9-eeni-3-onin syklinen (1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 5 vaiheessa B lähtien 23,57 g:sta vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 1,447 g natriumborohydridiä. Saadaan 22,342 g haluttua yhdistettä, josta 103 mg:lla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saadaan 96,8 mg puhdasta tuotetta.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3612, 3510 cm^{-1}
t-butyylidimetyylisilyylioksi	1255, 836 cm^{-1}

Vaihe C: 17beta-Asetyylioksi-11beta-[[10-[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]desyyli]-5alfa-hydroksi-estr-9-en-3-onin syklinen (1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten valmistuksen 5 vaiheessa C lähtien 22,225 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 44,5 ml pyridiiniä ja 22,25 ml asetanhydridiä. Saadaan 23,74 g haluttua yhdistettä.

Vaihe D: 17beta-Asetyylioksi-11beta-(10-hydroksidesyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

Menetellään kuten valmistuksen 5 vaiheessa D lähtien 23,74 g:sta edellä vaiheessa C saatua yhdistettä ja käyttäen 100 ml 2 N kloorivetyhappoa. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 15,238 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3616 cm^{-1}
dienoni	1654, 1600 cm^{-1}

Esimerkki 50

17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekanamidi

Vaihe A: 17beta-Asetoksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekaanihappo

Menetellään kuten valmistuksen 5 vaiheessa E lähtien 942 mg:sta 17beta-asetoksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekanolia (joka saatiin edeltävässä valmistuksessa) ja käyttäen 1,1 ml Heilbron-Jones-reagenssia. Saadaan 964 mg haluttua yhdistettä, joka käytetään edelleen sellaisenaan.

Vaihe B: 17beta-Asetoksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 940 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 0,41 ml metyyli-isopropyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 705 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OAC	1728 cm^{-1}
dienoni	1653 cm^{-1}
amidi-III	1622 cm^{-1}

Vaihe C: 17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 194 mg:sta edeltävässä vaiheessa saatua yhdistettä ja

käyttäen 0,3 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti) saadaan 165 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3613 cm^{-1}
dienoni	1644 cm^{-1}
amidi-III	1621 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{32}H_{51}NO_3$:lle, mp. 497,77

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,21	10,32	2,81
todettu, %	77,1	10,3	2,8

Esimerkki 51

3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-dekanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 2 lähtien 0,5 g:sta esimerkissä 50 saatua yhdistettä ja käyttäen 0,5 ml asetanhydridiä ja 0,25 ml asetyylibromidia aromatisoinnissa ja 1,6 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta saippuoinnissa. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-bensiini-G, 7:3) saadaan 357 mg haluttua yhdistettä. Etyyliasetaatista kiteyttämällä saadaan 318 mg haluttua yhdistettä, sp. 150°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O (amidi)	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{32}H_{51}NO_3$:lle, mp. 497,77

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,21	10,32	2,81
todettu, %	77,4	10,5	2,9

Esimerkki 52

[10-(17beta-Hydroksi-3-okso-4,9-dien-11beta-yyli)-desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

Vaihe A: [10-(17beta-Asetoksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 470 mg 17beta-asetoksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dekanolia (joka saatiin esimerkin 50 mukaisessa valmistuksessa) ja 122 mg dimetyyliaminopyridiiniä 4 ml:ssa tolueenia, lisätään 118 mg trifosgeenia. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään 312 ml metyyli-isopropyyliamiinia. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan 0,1 N kloorivetyhappoon ja uutetaan etyyliasetaatilla, erotetaan saatu uute ja pestään, kuivataan sekä haihdutetaan se kuiviin. Jäännöksellä (642 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 6:4), jolloin saadaan 545 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O (OAC)	1728 cm^{-1}
C=O (amidi)	1672 cm^{-1}
C=O (dienoni)	1657 cm^{-1}
C=C, konjugoitu	1601 cm^{-1}

Vaihe B: [10-(17beta-Hydroksi-3-okso-4,9-dien-11-beta-yyli)desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 293 mg:sta edeltävässä vaiheessa saatua yhdistettä ja käyttäen 1 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 244 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

karbamaatti	1672 cm^{-1}
dienoni	1657, 1600 cm^{-1}
OH	3615 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}NO_4$:lle, mp. 527,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,10	10,12	2,65
todettu, %	74,9	10,1	2,7

Esimerkki 53

[10-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

Vaihe A: [10-(3,17beta-Diasetoksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa A lähtien 230 mg:sta esimerkin 52 vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 230 ml asetanhydridiä ja 115 ml asetyylibromidia. Saadaan 234 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1730 cm^{-1} (OAC-17)
	1750 cm^{-1} (OAC-3)
	1680 cm^{-1} (karbamaatti)

Vaihe B: [10-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)desyyli]-metyyli-(1-metyylietyyli)-karbamaatti

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa B lähtien 260 mg:sta edeltävässä vaiheessa saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 245 mg haluttua yhdistettä.

Koostumusanalyysi $C_{33}H_{53}NO_4$:lle, mp. 527,79

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,10	10,12	2,65
todettu, %	75,6	10,5	2,6

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3606 cm^{-1}
$\rangle$=O	1672 cm^{-1}
aromaatteja	1619, 1610, 1583, 1498 cm^{-1}

Esimerkki 54

3,17beta-Dihydroksi-17alfa-metyyli-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: 3-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-17-okso-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Seosta, jossa on 1 g esimerkin 15 vaiheessa A saatua yhdistettä ja 2,2 g palladiumhydroksidia magnesiumilla 200 ml:ssa metanolia, keitetään palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 30 minuutin ajan, minkä jälkeen seos suodatetaan ja liuottimet poistetaan alipaineessa haihduttamalla, jolloin saadaan 985 mg tuotetta, jolla silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: asetonitriili) saadaan 543 mg haluttua yhdistettä.

$[\alpha]_D$ +121° +/- 3° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3598 cm^{-1}
C=O	1732 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1619 cm^{-1}
aromaatteja	1582, 1499 cm^{-1}

Vaihe B: 3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni-11beta-undekanamidi

Liuokseen, jossa on 0,5 g edeltävässä vaiheessa A saatua yhdistettä 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 20°C:n lämpötilassa 13,7 ml 0,6 M etyylimagnesiumbromidia. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan ammoniumkloridiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla ja saadut uutteet kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöksellä (466 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 225 mg haluttua yhdistettä, sp. 148°C.

$[\alpha]_D$ +83° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
>C=O	1617 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1582, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{32}H_{55}NO_3$:lle, mp. 525,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,66	10,54	2,66
todettu, %	77,9	10,8	2,5

Esimerkki 55

3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 21 vaiheessa C lähtien 0,954 g:sta esimerkin 54 vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 1,470 g litiumasetylidi-etyleenidiamiinikompleksia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 284 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +43,5° +/- 3° (c=0,2 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3600 cm^{-1}
C=C	3305 cm^{-1}
aromaatteja	1582, 1499 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{53}NO_3$:lle, mp. 535,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,46	9,97	2,61
todettu, %	78,5	9,9	2,4

Esimerkki 56

[3-Hydroksi-11beta-(11-(metyyli-(1-metyylietyyli)-amino)-11-okso-undesyyli)-estra-1,3,5(10)-trien-17beta-yyli]-propanoaatti

Vaihe A: [11beta-N-Metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-undekanamidi]-3,17beta-dipropanoaatti

Liuokseen, jossa on 0,511 g esimerkin 16 vaiheessa B saatua yhdistettä 5,1 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 0,3 ml propionyylikloridia, sekoitetaan 1 3/4 tunnin ajan, lisätään 0,1 ml propionyylikloridia ja sekoitetaan 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen liuos kaadetaan 30 g:aan vesi-jääseosta, uutetaan etyyliasetaatilla sekä pestään, kuivataan ja tislataan orgaaninen faasi alipaineessa. Saadaan 0,848 g lopputuotetta, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4).

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä	
>C=O	1750 cm^{-1}
	1725 cm^{-1}
	1624 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatti	1496 cm^{-1}

Vaihe B: [3-Hydroksi-11beta-(11-(metyyli-(1-metyylietyyli)amino)-11-okso-undesyyli)-estra-1,3,5(10)-trien-17beta-yyli]-propanoaatti

Liuokseen, jossa on 0,34 g edeltävässä vaiheessa A saatua yhdistettä 4 ml:ssa metanolia, lisätään 55 mg kaliumbikarbonaattia liuotettuna 0,4 ml:n tilavuuteen. Seosta sekoitetaan 22 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään vettä ja uutetaan metyleenikloridilla, erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan orgaaninen faasi alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä (0,304 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4), jolloin saadaan 0,285 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3600 cm^{-1}
karbamaatti	1720 cm^{-1}
C=O (amidi)	1617 cm^{-1}
aromaatteja	1582, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{36}H_{57}NO_4$:lle, mp. 567,86

	C %	H %	N %
laskettu, %	76,14	10,12	2,47
todettu, %	76,4	10,3	2,3

Esimerkki 57

N,N-bis(1-Metyylietyyli)-17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: N,N-bis(1-Metyylietyyli)-17beta-asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 1,44 g:sta 17beta-asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekaanihappoa, joka saatiin valmistuksen 5 vaiheessa E, ja käyttäen 2,1 ml di-isopropyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 0,533 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OAC	1728 cm^{-1}
dienoni	1654 cm^{-1}

Vaihe B: N,N-bis(1-Metyylietyyli)-17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 248 g:sta edeltävän vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 91 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3618 cm^{-1}
>C=O	1552, 1442 cm^{-1}
amidi-III	1620 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{57}NO_3$:lle, mp. 539,85

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,87	10,64	2,59
todettu, %	77,6	10,7	2,5

Esimerkki 58

N,N-bis-(1-Metyylietyyli)-3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 8 lähtien 0,952 g:sta esimerkin 57 vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 302 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3607 cm^{-1}
C=O	1617 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatti	1582, 1498 cm^{-1}

Esimerkki 59

3,17beta-Dihydroksi-alfa,N-dimetyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: 3,17beta-bis(Tetrahydropyranyylioksi)-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11-beta-undekanamidi

Seosta, jossa on 1,045 g esimerkin 16 vaiheessa B saatua yhdistettä, 50 ml eetteriä, 3,75 ml dihydropyraania ja 30 mg para-tolueenisulfonihappoa, sekoitetaan tunnin ajan. Tämän jälkeen seos kaadetaan 100 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan eetterillä. Saatu uute alipaineessa kuiviin haihduttamalla saadaan 2,216 g hartsia, jolla suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) ja saadaan 1,38 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

ei OH-ryhmiä	
$\diagdown$C=O $\diagup$	1621 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1573, 1497 cm^{-1}

Vaihe B: 3,17beta-Dihydroksi-alfa,N-dimetyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 39 vaiheessa B lähtien 435 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Saadaan

430 mg tuotetta, jonka pyranyyliryhmät hydrolysoidaan sekoittamalla seoksessa, jossa on 4 ml etanolia ja 4 ml 2 N kloorivetyhappoa. Seos haihdutetaan alipaineessa puoleen tilavuuteen ja uutetaan metyleenikloridilla, minkä jälkeen suorittamalla uutteesta saadulla jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-metanoli, 95:5) saadaan 0,178 g haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +90° +/- 2° (c=0,15 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O	1615 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1582, 1498 cm^{-1}

Esimerkki 60

3,17beta-Dihydroksi-alfa,alfa-dimetyyli-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 39 vaiheessa C lähtien 210 mg:sta esimerkin 59 vaiheen A mukaisesti saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 103 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +72° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
C=O	1600 cm^{-1}
aromaatteja	1580, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{57}NO_3$:lle

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,87	10,64	2,59
todettu, %	77,9	10,8	2,5

Esimerkki 61

1-(11-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli)-4-metyyli-piperatsiini

Vaihe A: 1-(11-(17beta-Asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli)-4-metyylipiperatsiini

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 3,886 g:sta valmistuksen 5 vaiheen E mukaisesti saatua happoa ja käyttäen 4,33 ml N-metyylipiperatsiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-metanoli 95:5 ja sitten 90:10) saadaan 3,14 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

>C=O	1730 cm^{-1} (OAC)
dienoni + N-C=O	1646 cm^{-1}

Vaihe B: 1-(11-(17beta-Hydroksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli)-4-metyylipiperatsiini

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 1,398 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-metanoli, 95:5) saadaan 1,012 g haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -36° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3615 cm^{-1}
>C=O	1642 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{54}N_2O_3$:lle, mp. 538,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,78	10,10	5,20
todettu, %	75,9	10,1	5,1

Esimerkki 62

4-[11-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-1-okso-undesyyli]-4-metyylipiperatsiini

Menetellään kuten esimerkissä 2 lähtien 1,619 g:sta esimerkin 61 vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla

kaksi toisiaan seuraavaa kromatografia-ajoa silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-metanoli, 95:5) saadaan 466 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +70,5° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3610 cm^{-1}
amidi-III	1622 cm^{-1}
aromaatteja	1582, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{54}N_2O_3$:lle, mp. 538,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	75,78	10,10	5,20
todettu, %	76,0	10,0	5,1

Esimerkki 63

N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-17beta-asetyylioksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 2,35 g:sta esimerkin 5 vaiheessa E saatua yhdistettä ja käyttäen 2,5 ml 2,2-dimetyyliatsiridiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 92,5:7,5) saadaan 2,08 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

=C-NH	3445 cm^{-1}
OAC	1728 cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1657 cm^{-1}
amidi-II	1517 cm^{-1}

Vaihe B: N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-17beta-hydroksi-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 720 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 420 mg haluttua yhdistettä.

[alfa]$_D$ -38° +/- 1° (c=0,7 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3610 cm^{-1}
=C-NH	3444 cm^{-1}
$\rangle$ C=O	1657 cm^{-1} (amidi-II + dienoni)
amidi-II	1517 cm^{-1}

Esimerkki 64

N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-3,17beta-diasetyylioksi-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa A lähtien 970 mg:sta esimerkissä 63 saatua yhdistettä ja käyttäen 1 ml asetyylibromidia ja 2 ml asetanhydridia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 650 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

NH	3445 cm^{-1}
OAC	1748, 1727 cm^{-1}
$\rangle$ C=O	1668 cm^{-1}
amidi-II	1516 cm^{-1}
aromaatteja	1614, 1580, 1494 cm^{-1}

Vaihe B: N-(2-Kloori-2-metyylipropyyli)-3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa B lähtien 640 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 512 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +83° +/- 3° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
=C-NH	3441 cm^{-1}
>C=O	1665 cm^{-1}
amidi-II + aromaatteja	1619, 1610, 1521, 1499 cm^{-1}

Esimerkki 65

3,17beta-Dihydroksi-N-metoksi-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: 17beta-Asetyylioksi-N-metoksi-N-metyyli-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 1,93 g:sta valmistuksen 5 vaiheen E mukaisesti saatua yhdistettä ja käyttäen 1,3 ml N-O-dimetyylihydroksyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,867 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OAC	1728 cm^{-1}
konj. ketoni + amidi-III	1653 cm^{-1}
C=C	1601 cm^{-1}

Vaihe B: 3,17bis-(Asetyylioksi)-N-metoksi-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa A lähtien 935 mg:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 0,75 ml asetyylibromidia ja 1,5 ml asetanhydridia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 898 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

asetaatti	1727, 1746 cm^{-1}
amidi-III	1647 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1494 cm^{-1}

Vaihe C: 3,17beta-Dihydroksi-N-metoksi-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 8 vaiheessa B lähtien 850 mg:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 630 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +92° +/- 2° (c=1 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
amidi-III	1643 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{31}H_{49}NO_4$:lle, mp. 499,74

	C %	H %	N %
laskettu, %	74,51	9,88	2,80
todettu, %	74,4	10,1	2,7

Esimerkki 66

17beta-Hydroksi-N-metoksi-N-metyyli-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 770 mg:sta esimerkin 65 vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 690 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -38° +/- 1° (c=0,65 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3614 cm^{-1}
dienoni + amidi-III	1652 cm^{-1}
C=C	1601 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{31}H_{49}NO_4$:lle, mp. 499,74

	C %	H %	N %
laskettu, %	74,51	9,88	2,80
todettu, %	74,5	9,8	2,6

Esimerkin 67 mukainen valmistus: 17beta-Asetyyli-oksi-11beta-(11-hydroksi-indesyyli)-estra-4,9-dien-3-oni

Menetellään kuten valmistuksessa 5 (vaiheet B, C, D) lähtien 5,8 g:sta valmistuksen 8 vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 2,847 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3624 cm^{-1}
C=O	1730 cm^{-1} (OAC)
dienoni	1654, 1601 cm^{-1}

Esimerkki 67

17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dodekanamidi

Vaihe A: 17beta-Asetyylioksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dodekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A lähtien 2,847 g:sta edeltävässä valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 4,8 ml Heilbron-Jones-reagenssia, jolloin saadaan 2,787 g happovälituotetta. Amidointi suoritetaan lähtien 2 g:sta tätä epäpuhdasta happoa ja käyttäen 1,6 ml N-metyyli-isopropyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 1,8 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1728 cm^{-1} (OAC)
	1653 cm^{-1} (dienoni)
C=O	1621 cm^{-1} (amidi-III)

Vaihe B: 17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dieeni-11beta-dodekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa B lähtien 545 mg:sta edellä saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 95:5) saadaan 420 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -25° +/- 2° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3613 cm^{-1}
C=O	1643 cm^{-1} (dienoni)
	1621 cm^{-1} (amidi-III)

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{55}NO_3$:lle, mp. 525,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,46	10,54	2,66
todettu, %	77,4	10,6	2,5

Esimerkki 68

3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-dodekanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 2 lähtien 1,276 g:sta esimerkin 67 vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 9:1) saadaan 735 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ +86,5° +/- 2,5° (c=0,6 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O	1617 cm^{-1} (amidi-III)
aromaatteja	1582, 1498 cm^{-1}

Esimerkki 69

(E)-12-(3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-2-dodekanamidi

Vaihe A: 10-(17beta-Asetoksi-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)dekanaali

-70°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 0,18 ml oksalyylikloridia ja 5 ml metyleenikloridia, lisätään tipoittain liuos, jossa on 0,29 ml dimetyyliformamidia 5 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan -60° - -70°C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään 650 mg esimerkin 50 mukaisessa valmistuksessa saatua yhdistettä liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -60°C:ssa ja lisätään 2 ml trietyyliamiinia. Seos lämmitetään ympäristön lämpötilaan, sitä laimennetaan lisäämällä vettä ja uutetaan metyleeni-

kloridilla, minkä jälkeen saatu uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3), jolloin saadaan 580 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O, aldehydi + asetaatti	1723 cm^{-1}
dienoni	1655, 1601 cm^{-1}

Vaihe B: (E)-12-(17beta-Asetoksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)-2-dodekanamidi

Fosforaanin vlamistus

Liuokseen, jossa on 1 ml N-metyyli-N-isopropyylibromiasetamidia 20 ml:ssa eetteriä, lisätään 2 g trifenyylifosfiinia. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan, minkä jälkeen muodostunut sakka dekantoidaan eroon ja sitä triturоidaan eetterissä, se dekantoidaan eroon toistamiseen ja lietetään sitten veteen. Saatu liuos pestään eetterillä, tehdään alkaliseksi lisäämällä 2 N natriumhydroksidiliuosta ja sitä uutetaan eetterillä, minkä jälkeen saatu uute kuivaamalla ja alipaineessa kuiviin haihduttamalla saadaan 980 mg haluttua fosforaania. Eetteriemänesteistä saadaan vielä 1,190 g ylimääräistä fosforaania.

Kondensointi

Liuokseen, jossa on edellä vaiheessa A saatu aldehydi 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään liuos, jossa on 653 g edellä saatua fosforaania 6 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos jätetään 43 tunniksi ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saadaan 580 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OAC	1728 cm^{-1}
dienoni	1655 cm^{-1}
konj. amidi	1600 cm^{-1}

Vaihe C: (E)-12-(3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-2-dodekanamidi

Menetellään kuten esimerkissä 8 lähtien 580 mg:sta vaiheessa B saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-syklo-heksaani, 1:1) saadaan 430 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
konj. amidi-III	1655, 1597 cm^{-1}
aromaattisia nauhoja	1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{53}NO_3$:lle, mp. 523,81

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,96	10,19	2,67
todettu, %	77,8	10,3	2,4

Esimerkin 70 mukainen valmistus: 5alfa-Hydroksi-11-beta-(12-hydroksidodesyyli)-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Seosta, jossa on 4,2 g valmistuksen 8 vaiheessa A saatua yhdistettä ja 29 ml 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta, sekoitetaan 3 tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisätään 200 ml natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitetaan 30 minuutin ajan ja uutetaan sitten metyleenikloridilla. Saatu uute haihdutetaan kuiviin ja saadulla jäännöksellä (6,27 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1), jolloin saadaan 2,43 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3602 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}

Esimerkki 70

3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-tridekanamidi

Vaihe A: 5-Hydroksi-11-[12-[fenyylimetyylisulfonyylioksi]dodesyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen (5-alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa A lähtien 3,65 g:sta edeltävässä valmistuksessa saatua yhdistettä ja käyttäen 5 g pata-tolueenisulfonyylikloridia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 3,54 g odotusten mukaista yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 5-Hydroksi-11-[12-[jodi]dodesyyli]-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen (5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa B lähtien 3,5 g:sta vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 1,17 g natriumjodidia. Saadaan 4,199 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3506 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}

Vaihe C: [5-Hydroksi-11beta-yyli]-tridekaaninitriilin syklinen 13-[(5alfa,11beta)-3-(1,2-etaanidiyyliasetaali)]

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa C lähtien 4,19 g:sta edellä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 1,1 g kaliumsyanidia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 6:4) saadaan 2,423 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3504 cm^{-1}
C(kolmoissid.)N	2388 cm^{-1}
C=O	1733 cm^{-1}

Vaihe D: 13-[11beta-yyli-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni]-tridekaaninitriili

Menetellään kuten valmistuksen 2 vaiheessa B lähtien 2,4 g:sta edellä vaiheessa C saatua yhdistettä. Saadaan 2,11 g haluttua yhdistettä.

Vaihe E: 13-[3-Asetyylioksi-17-okso-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli]-tridekaanidiyyli

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 2,04 g:sta edellä vaiheessa D saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 5:5) saadaan 2 fraktiota; A = 1,1 g ja B = 0,817 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$) fraktiolle A

C=N	2240 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1}
	1758 cm^{-1} (lev.)
aromaatteja	1607, 1581, 1493 cm^{-1}

Vaihe F: 3-Isobutyylikarbonyylioksi-N-butyyli-N-metyyli-17-okso-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-tridekaanamidi

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheessa E lähtien 0,817 g:sta edeltävässä vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 0,54 ml N-metyyli-isobutyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 603 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1753, 1735, 1621 cm^{-1}

Vaihe G: 3-Isobutyylikarbonyylioksi-17beta-hydroksi-N-butyyli-N-metyyli-1,3,5(10)-trieeni-11beta-tridekaanamidi

Menetellään kuten esimerkin 40 vaiheen F kohdassa a) lähtien 573 mg:sta edellä vaiheessa F saatua yhdistettä ja käyttäen 406 mg tri-tert-butoksialuminiumhydridiä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti:

sykloheksaani-etyyliasetaatti, 7:3) saadaan 325 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1756 cm^{-1}
amidi-III	1621 cm^{-1}
aromaatti	1494 cm^{-1}

Vaihe H: 3,17beta-Dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-tridekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 2 vaiheessa B lähtien 283 mg:sta edellä vaiheessa G saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 4:6) saadaan 215 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -17° +/- 1° (c=1 % EtOH)

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{57}NO_3$:lle, mp. 539,85

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,38	9,54	2,50
todettu, %	79,3	9,7	2,5

Esimerkin 71 mukainen valmistus A: [(8-Bromioktyyli)oksi]dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silaani

Menetellään kuten valmistuksessa 13 lähtien 3,97 g:sta 8-bromioktanolia, 19 ml:sta dimetyyliformamidia, 1,55 g:sta imidatsolia ja 3,32 g:sta dimetyyli-tert-butyylikloorisilaania. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-tolueeni, 8:2) saadaan 5,4 g haluttua yhdistettä.

Esimerkin 71 mukainen valmistus B: Bromi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-asetamidi

Liuokseen, jossa on 10 ml asetyylibromidia 150 ml:ssa -20°C:seen jäähdytettyä eetteriä, lisätään liuos, jossa on 26 ml metyyli-isopropyyliamiinia 100 ml:ssa eetteriä. Seoksen lämpötilan annetaan kohota 20°C:seen ja sekoitetaan 30 minuutin ajan tässä lämpötilassa. Seosta laimennetaan lisäämällä vettä, dekantoidaan faasit ja uutetaan vesifaasia eetterillä, kuivataan seos ja erotetaan

faasit tislaamalla. Saadaan 13 g haluttua yhdistettä; kp. 71° - 72°C, 1 mmHg.

Esimerkin 71 mukainen valmistus: 11beta-(8-Hydroksietyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Vaihe A: 11beta-[8-(Dimetyylietyyli)(1,1-dimetyylietyyli)silyylioksi]oktyyli-5alfa-hydroksi-estr-9-eeni-3,17-dionin syklinen 3-(1,2-etaanidiyyli)asetaali

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A lähtien 3,96 g:sta 5alfa,10alfa-epoksi-estr-9,11-eeni-3,17-dionin syklistä 3-(1,2-etaanidiyyliasetaalia), joka on saatu EP-patenttijulkaisun 0057115 (esim. 7) mukaan, ja käyttäen 5,4 g [(8-bromioktyyli)oksi]dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silaania (esimerkin 71 valmistus A), 1 g magnesiumlastuja ja 0,4 g kuparikloridia. Suorittamalla kromatografia-ajo valmisteessa Lichrosorb Rp18 (eluentti: metanoli-vesi, 9:1) saadaan 3,85 g haluttua yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 11beta-(8-Hydroksioktyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni

Menetellään kuten valmistuksen 6 vaiheessa A lähtien 1,77 g:sta edellä saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 1,08 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3624 cm^{-1}
C=O	1735 cm^{-1} (17-keto)
	1656, 1602 cm^{-1} (dienoni)

Esimerkki 71

[[8-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)oktyyli]oksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-asetamidi

Vaihe A: [[8-(3,17-Diokso-estra-4,9-dien-11beta-yyli)oktyyli]oksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)asetamidi

Liuokseen, jossa on 570 mg edeltävässä valmistuksessa saatua yhdistettä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 1,4 ml bromi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)asetamidia (joka on saatu esimerkin 71 mukaisessa valmistuksessa B) ja 285 mg natriumjodidia ja sen jälkeen 140 mg natriumhydridiä 50-%:isena öljydispersiona. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 1 N kloorivetyhappoliuokseen 0°C:ssa ja uutetaan metyleenikloridilla. Saatu uute haihdutetaan kuiviin ja jäännöksellä (2 g) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-eetteri, 8:2), jolloin saadaan 350 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

17-ketoryhmä	1736 cm^{-1}
3-ketoryhmä	1655 cm^{-1}
amidi-III	1628 cm^{-1}
C=C	1603 cm^{-1}

Vaihe B: [[8-(3,17beta-Dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)oktyyli]oksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)asetamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheissa B ja C lähtien 850 mg:sta edeltävässä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: etyyliasetaatti-heksaani, 75:25) saadaan 442 mg lopputuotetta, joka etyyliasetaatista uudelleenkiteyttämällä saadaan 402 mg haluttua yhdistettä; sp. 126°C.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3605 cm^{-1}
C=O	1626 cm^{-1}
aromaatteja	1583, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{32}H_{51}NO_4$:lle, mp. 513,77

	C %	H %	N %
laskettu, %	74,81	10,0	2,72
todettu, %	74,5	9,8	2,5

Esimerkin 72 mukainen valmistus:

Vaihe A: 5alfa,17beta-Dihydroksi-11beta-[11-[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]undesyyli-17alfa-pregna-9-eeni-20-yynin syklinen (1,2-etaanidiyyliasetaali)

Menetellään kuten esimerkin 21 vaiheessa C lähtien 4 g:sta valmistuksen 5 vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 80 ml etyleenidiamiinia ja 5,97 g litiumasetylidi-etyleenidiamiinikompleksia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 95:5) saadaan 2,024 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH asemassa 5 ja 17	3600, 3500 cm^{-1}
C=C	3305 cm^{-1}
OSi:n nauha	836 cm^{-1}

Vaihe B: 17beta-Hydroksi-11beta-(11-hydroksiundesyylii)-17alfa-pregna-4,9-dien-20-yn-3-oni

Menetellään kuten valmistuksen 6 vaiheessa A lähtien 1,05 g:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 0,712 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3608 cm^{-1}
C=CH	3304 cm^{-1}
dienoni	1652, 1598 cm^{-1}

Esimerkki 72

17beta-Hydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-3-okso-17alfa-pregna-4,9-dien-20-yyni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 1 vaiheessa A lähtien 1,3 g:sta edeltävän valmistuksen vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 2,5 ml Heilbron-Jones-reagenssia, 3,11 g bariumkarbonaattia ja 0,9 ml isopropyylimetyyliamiinia. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: metyleenikloridi-asetoni, 9:1) saadaan 0,336 g haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3600 cm^{-1}
C=CH	3305 cm^{-1}
C=O	1651, 1621 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{53}NO_3$:lle, mp. 535,82

	C %	H %	N %
laskettu, %	78,46	9,97	2,61
todettu, %	78,5	9,9	2,4

Esimerkki 73

N-Butyyli-17beta-hydroksi-3-metoksi-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Liuokseen, jossa on 194 mg esimerkissä 13 saatua yhdistettä 3 ml:ssa asetonia, lisätään 0,2 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään 0,5 ml dimetyylisulfaattiliuosta asetonissa, joka liuos on valmistettu lisäämällä 0,3 ml:aan dimetyylisulfaattia asetonia q.s. 10 ml. Seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään 0,5 ml dimetyylisulfaattiliuosta. 20 minuutin kuluttua lisätään 0,2 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta ja sitten 1 ml dimetyylisulfaattiliuosta. Jälleen 20 minuutin kuluttua lisätään vielä 0,2 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta ja sen jälkeen 1 ml dimetyylisulfaattiliuosta. Seosta sekoitetaan edelleen 30 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä laimennetaan lisäämällä ammoniumkloridiliuosta ja uutetaan etyyliasetaatilla. Saatu orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin ja jäännöksellä (220 mg) suoritetaan kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: sykloheksaani-etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saadaan 190 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3612 cm^{-1}
C=O	1626 cm^{-1}
aromaatteja	1574, 1500 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{35}H_{57}NO_3$:lle, mp. 539,85

	C %	H %	N %
laskettu, %	77,87	10,64	2,59
todettu, %	77,7	10,8	2,5

Esimerkki 74

N-Butyyli-4-(17beta-hydroksi-3-metoksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyyli-bentseenioktanamidi

Liuokseen, jossa on 862 mg esimerkissä 8 saatua yhdistettä 8,6 ml:ssa heksametyylifosfotriamidia, lisätään 1,54 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta, ja sitten tipoittain 218 mg metyylijodidia. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, sitten siihen lisätään 1,5 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta, sitä laimennetaan lisäämällä vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen erotettu orgaaninen faasi pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Saadaan 1,017 g:n saalis, jolla silikageelissä suoritetusta kromatografia-ajosta (eluentti: tolueeni-trietyyliamiini, 9:1) saadaan 592 mg haluttua yhdistettä.

$[alfa]_D$ -38,5° +/- 2,5° (c=0,5 % EtOH)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3610 cm^{-1}
C=O	1626 cm^{-1}
aromaatteja	1570, 1501 cm^{-1}

Koostumusanalyysi: $C_{38}H_{55}NO_3$:lle, mp. 573,87

	C %	H %	N %
laskettu, %	79,53	9,66	2,43
todettu, %	79,3	9,9	2,4

Esimerkin 75 mukainen valmistus: N-Heptafluoributyyli-N-metyyliamiini-hydrokloridi

Seos, jossa on 100 ml vedetöntä eetteriä ja 100 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, jäähdytetään 0°C:seen, minkä jälkeen siihen kuplitetaan 10 minuutin ajan metyyliamiinia. ½ tunnin aikana lisätään 44,98 g heptafluorivoihappoanhydridiä jatkaen metyyliamiinin kevyttä kuplittamista. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan antaen sen lämmetä

ympäristön lämpötilaan. Seos tislataan pieneksi tilavuudeksi alipaineessa, jäännös lietetään 200 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja liuokseen lisätään hitaasti 30 ml diboraani-dimetyylisulfidikompleksia. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 16 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytetään ympäristön lämpötilaan ja lisätään hitaasti 200 ml metanolia. Sitten seokseen kuplitetaan 15 minuutin ajan kaasumaista kloorivetyä, minkä jälkeen sitä keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan ja poistetaan sitten liuottimet alipaineessa tislaamalla. Jäännös lietetään 200 ml:aan metanolia, minkä jälkeen seokseen kuplitetaan toistamiseen 10 minuutin ajan kaasumaista kloorivetyä ja keitetään sitten palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan. Liuotin poistetaan tislaamalla ja jäännöstä sekoitetaan 10 minuutin ajan 100 ml:ssa jääkylmää 6 N kloorivetyhappoa. Seos suodatetaan, sakka pestään 2 N kloorivetyhapolla ja kuivataan, jolloin saadaan 22,699 g haluttua yhdistettä. Edellä saatua hydrokloridia puhdistetaan kiteyttämällä se 140 ml:sta etanolia. Sitten siihen lisätään 140 ml eetteriä, sekoitetaan ½ tunnin ajan, suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan alipaineessa. Saadaan 21,7 g haluttua yhdistettä (härmistyy noin 200°C:ssa).

Koostumusanalyysi: $C_5H_6F_7N.HCl$:lle, mp. 249,56

	C %	H %	Cl %	F %	N %
laskettu, %	24,06	2,83	14,20	53,29	5,61
todettu, %	24,0	2,8	14,4	52,3-52,1	5,6

Esimerkki 75

3,17beta-Dihydroksi-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Vaihe A: 3,17-Diokso-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-N-metyyli-estra-4,9-dieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa A lähtien 500 mg:sta valmistuksen 6 vaiheessa B saatua yhdistettä ja käyttäen 0,370 ml N-metyylimorfoliinia, 0,173 ml isobutyy-

likloroformiaattia ja 412 mg heptafluoributyylimetyyliamiini-hydrokloridia (esimerkin 75 mukainen valmistus). Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 6:4, sitten pelkkä etyyliasetaatti ja lopuksi 1 %:n etikkahappoa sisältävä etyyliasetaatti) saadaan 180 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

C=O	1736 cm^{-1} (17-ketoryhmä)
	1657 cm^{-1} (dienoni + amidi-III)
C=C	1602 cm^{-1}

Vaihe B: 3-Asetoksi-17-okso-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa B lähtien 345 mg:sta edellä vaiheessa A saatua yhdistettä ja käyttäen 0,4 ml asetanhydridiä ja 0,2 ml asetyylibromidia. Saadaan 323 mg haluttua yhdistettä.

Vaihe C: 3,17beta-Dihydroksi-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoributyyli)-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trieeni-11beta-undekanamidi

Menetellään kuten esimerkin 3 vaiheessa C lähtien 323 mg:sta edellä saatua yhdistettä ja käyttäen 20 mg natriumborohydridiä ja 0,3 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta. Suorittamalla kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: bensiini-G-etyyliasetaatti, 1:1) saadaan 230 mg haluttua yhdistettä.

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3604 cm^{-1}
C=O	1655 cm^{-1}
aromaatteja	1610, 1584, 1498 cm^{-1}

Koostumusanalyysi $C_{34}H_{48}F_7NO_3$:lle, mp. 651,76

	C %	H %	N %	F %
laskettu, %	62,66	7,42	2,15	20,4
todettu, %	62,7	7,6	2,0	20,04

Esimerkki 76

N-Butyyli-(5-(4-(3,17beta-dihydroksi-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-11beta-yyli)fenoksi)pentyylitio)-N-metyyliasetamidi

Menetellään kuten esimerkissä 43 lähtien 11beta-4-(hydroksifenyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dionista ja (5-bromipentyyli)tio-N-butyyli-N-metyyliasetamidista N-butyyli-(5-(4-(3-hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11-beta-yyli)fenoksi)pentyylitio)-N-metyyliasetamidin saamiseksi. Lisäämällä asetyleenia kalium-tert-butylaatin läsnäollessa saadan haluttua yhdiste.

$[\alpha]_D$ -98,5° (c=1 % $CHCl_3$)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3599 cm^{-1}
etynyyli	3305 cm^{-1}
>C=O	1628 cm^{-1}
aromaatteja	1581, 1512 cm^{-1}

UV-spektri: (EtOH)

maks. 281 nm epsilon = 4000

maks. 287 nm epsilon = 3800

(EtOH + NaOH N/10)

maks. 280 nm epsilon = 3300

maks. 287 nm epsilon = 3500

maks. 300 nm epsilon = 3200

Esimerkki 77

N-Butyyli-(5-(4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi)pentyylitio)-N-metyyliasetamidi

Esimerkissä 76 saatua N-butyyli-(5-(4-(3-hydroksi-17-okso-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi)pentyylitio)-N-metyyliasetamidia pelkistetään käyttäen natriumborohydridiä metanolissa, ja saadaan täten haluttua yhdiste.

$[\alpha]_D$ -32,5° (c=0,1 % $CHCl_3$)

IR-spektri: ($CHCl_3$)

OH	3603 cm^{-1} + liittyvä OH
$\rangle$ C=O	1627 cm^{-1}
aromaatteja	1581, 1511 cm^{-1}

UV-spektri: (EtOH)

maks. 281 nm epsilon = 3800

maks. 287 nm epsilon = 3700

(EtOH + NaOH N/10)

maks. 280 nm epsilon = 3100

maks. 287 nm epsilon = 3200

maks. 300 nm epsilon = 2700

Farmaseuttisia koostumuksia:

Valmistettiin tabletteja seuraavan reseptin mukaan:

esimerkin 21 mukainen yhdiste	50 mg
täyteaine (talkki, tärkkelys, magnesium-stearaatti) tablettia kohden q.s.	120 mg

Keksinnön mukaisia yhdisteitä koskeva farmakologinen tutkimus

1. Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuuden hormonireseptoreiden suhteen tutkiminen

Rotan munuaisen mineraalikortikoidireseptori:

Urospuoliset, 140 - 160 gramman painoiset Sprague-Dawley EOPS -rotat, joiden munuaiset on paljastettu ja eristetty kirurgisesti 4 - 8 päivää aiemmin, uhrataan ja niiden munuaisia huuhdotaan <u>in situ</u> 50 ml:lla 10 mM Tris-puskuria, joka käsittää pitoisuuden 0,25 M sakkaroosi ja jonka pH (HCl) on 7,4. Sitten munuaiset poistetaan, irrotetaan ja homogenoidaan 0°C:ssa Potter-teflonlasilaitteessa (1 g kudosta/ 3 ml puskuria). Homogenaattia sentrifugoidaan 10 minuutin ajan 0°C:ssa 800 x g:ssä.

Tritioidun aldosteronin kiinnittymisen glukokortikoidireseptoriin eliminoimiseksi vain glukokortikoidireseptoriin kiinnittyvää 11beta,17beta-dihydroksi-21-metyyli-pregna-1,4,6-trien-20-yn-3-oni-steroidia lisätään supernatanttiin loppupitoisuuteen 10^{-6} M, minkä jälkeen ky-

seistä supernatanttia ultrasentrifugoidaan 105 000 x g:ssä 0°C:ssa 60 minuutin ajan. Eriä näin saadusta supernatantista inkuboidaan 0°C:ssa vakiopitoisuudella (T) tritioitua aldosteronia kasvavan pitoisuuden (0 - 2500.10^{-9} M) ei-leimattua aldosteronia tai ei-leimattua tutkittavaa yhdistettä läsnäollessa. Inkubointiajan (t) päätyttyä sitoutuneen tritioidun aldosteronin pitoisuus (B) mitataan hiili-dekstraaniadsortiotekniikalla.

Rotan eturauhasen androgeenireseptori:

Kastroidaan urospuoliset 160 - 200 gramman painoiset Sprague-Dawley EOPS -rotat. 24 tunnin kuluttua kastraatiosta eläimet uhrataan, eturauhaset poistetaan, punnitaan ja homogenoidaan 0°C:ssa käyttäen Potter-teflonlasilaitetta ja puskuroitua TS-liuosta (10 mM Tris, 0,25 M sakkaroosi, HCl pH 7,4) (1 g kudosta/ 5 ml TS-liuosta). Sitten homogenaattia ultrasentrifugoidaan (105 000 x g, 60 minuuttia) 0°C:ssa. Eriä näin saadusta supernatantista inkuboidaan 0°C:ssa inkubointiajan E vakiopitoisuudella (T) tritioitua testosteronia kasvavan pitoisuuden (0 - 1000.10^{-9} M) joko ei-leimattua testosteronia tai ei-leimattua tutkittavaa yhdistettä läsnäollessa. Sitten mitataan sitoutuneen tritioidun testosteronin pitoisuus (B) kussakin inkubointiseoksessa hiili-dekstraaniadsorptiotekniikalla.

Kaniinin kohdun progestogeenireseptori

Ei-sukukypsille noin 1 kg:n painoisille kaniineille annetaan ihoapplikaationa 25 mikrogrammaa estradiolia. Viiden (5) päivän kuluttua tästä käsittelystä eläimet uhrataan ja niiden kohdut poistetaan, punnitaan ja homogenoidaan 0°C:ssa käyttäen Potter-teflonlasilaitetta ja puskuroitua TS-liuosta (10 mM Tris, 0,25 M sakkaroosi, HCl pH 7,4) (1 g kudosta/ 50 ml TS-liuosta). Sitten homogenaattia ultrasentrifugoidaan (105 000 x g, 90 minuuttia) 0°C:ssa. Eriä näin saadusta supernatantista inkuboidaan 0°C:ssa inkubointiajan t vakiopitoisuudella (T) tritioitua yhdistet-

tä R (17,21-dimetyyli-19-Nor-4,9-pregna-dieeni-3,20-dioni) kasvavan pitoisuuden (0 - 2500.10^{-9} M) joko ei-leimattua yhdistettä R, ei-leimattua progestogeenia tai ei-leimattua tutkittavaa yhdistettä läsnäollessa. Sitten mitataan sitoutuneen tritioidun yhdisteen R pitoisuus (B) kussakin inkubointiseoksessa hiili-dekstraaniadsorptiotekniikalla.

Rotan kateenkorvan glukokortikoidireseptori

Urospuolisten, 160 - 200 gramman painoisten Sprague-Dawley EOPS -rottien munuaiset paljastetaan ja eristetään kirurgisesti. 4 - 8 päivän kuluttua tästä irrotustoimenpiteestä eläimet uhrataan ja niiden kateenkorvat poistetaan ja homogenoidaan 0°C:ssa puskuriliuoksessa, joka käsittää pitoisuudet 10 mM Tris, 0,25 M sakkaroosi, 2 mM ditiotreitoli, HCl pH 7,4, käyttäen Potter-polytetrafluorietyleenilasilaitetta (1 g kudosta/ 10 ml TS-liuosta). Sitten homogenaattia ultrasentrifugoidaan (105 000 x g, 90 minuuttia) 0°C:ssa. Eriä näin saadusta supernatantista inkuboidaan 0°C:ssa tietyn inkubointiajan (t) vakiopitoisuudella (T) tritioitua deksametasonia kasvavan pitoisuuden (0 - 2500.10^{-9} M) joko ei-leimattua deksametasonia tai ei-leimattua tutkittavaa yhdistettä läsnäollessa. Sitten mitataan sitoutuneen tritioidun deksametasonin pitoisuus (B) kussakin inkubointiseoksessa hiili-dekstraaniadsorptiotekniikalla.

Hiiren kohdun estrogeenireseptori

Ei-sukukypsät, 18 - 21 päivän ikäiset naaraspuoliset hiiret uhrataan, niiden kohdut poistetaan ja homogenoidaan 0°C:ssa käyttäen Potter-teflonlasilaitetta ja puskuroitua TS-liuosta (10 mM Tris, 0,25 M sakkaroosi, HCl pH 7,4) (1 g kudosta/ 25 ml TS-liuosta). Sitten homogenaattia ultrasentrifugoidaan (105 000 x g, 90 minuuttia) 0°C:ssa. Eriä näin saadusta supernatantista inkuboidaan 0°C:ssa tai 25°C:ssa inkubointiajan (t) vakiopitoisuudella (T) tritioitua estradiolia kasvavan pitoisuuden (0 - 1000.10^{-9} M) joko ei-leimattua estradiolia tai ei-leimattua tutkittavaa yh-

distettä läsnäollessa. Sitten mitataan sitoutuneen tritioidun estradiolin pitoisuus (B) kussakin inkubointiseoksessa hiili-dekstraaniadsorptiotekniikalla.

Suhteellisen sitoutumisaffiniteetin laskenta:

Suhteellisen sitoutumisaffiniteetin (ARL) laskenta on identtinen kaikille reseptoreille.

Piirretään seuraavat kaksi kuvaajaa: sitoutuneen tritioidun hormonin prosentuaalinen osuus B/T ei-leimatun verrokkihormonin pitoisuuden logaritmin funktiona ja B/T ei-leimatun tutkittavan yhdisteen pitoisuuden logaritmin funktiona. Piirretään seuraavan yhtälön mukainen suora:

$$I_{50} = [B/T(maks.) + B/T(min.)]/2$$

jossa:

B/T(maks.) = sitoutuneen tritioidun hormonin prosentuaalinen osuus tämän tritioidun hormonin inkuboinnille pitoisuutena (T);

B/T(min.) = sitoutuneen tritioidun hormonin prosentuaalinen osuus tämän tritioidun hormonin inkuboinnille pitoisuutena (T) suuren ylimäärän ei-leimattua hormonia (2500.10^{-9} M) läsnäollessa.

Suoran I_{50} ja kyseisten kuvaajien leikkauspisteistä voidaan päätellä ei-leimatun verrokkihormonin ja ei-leimatun tutkittavan yhdisteen ne pitoisuudet (CH ja vastaavasti CX), jotka inhiboivat 50-%:isesti tritioidun hormonin sitoutumisen reseptoriin.

Tutkittavan yhdisteen suhteellinen sitoutumisaffiniteetti (ARL) määrätään yhtälöstä:

$$ARL = 100 \times [(CH)/(CX)]$$

Saatiin seuraavat tulokset:

Inkubointiaika 0°C:ssa (tuntia) Yhdiste esimerkistä	Mineraalikortikoidi		androgeeni		progestogeeni		glukokortikoidi		estrogeeni	
	1H	24H	0,5H	24H	2H	24H	4H	24H	2H	5H
8	0,09	0,09	0	0,06	2,3	9	4,5	8	0,12	23
13	0,19	0,08	0	0,12	0,8	1,8	7	7	0,13	27
16	0	0	0	0,4	0,5	2	12	11	0,5	50
21	0,4	0,5	0	0	0,3	1	2	2,5	0,05	7,4
24	0	0	0	0,04	0	0	2	3	0,02	13
17	2	0,5	0,12	1,2	8	15	3	6	0,1	<0,1
19	0,7	0,1	11	11	6	7	5	4,5	0,3	0,8
22	0	0	0,8	0	12	21	7	14	<0,01	<0,01
35									0,13	12
37									0,6	28
43									4,0	30
46									0,3	65
55									1,2	45
71									0,6	50

Johtopäätökset:

Tutkittavilla yhdisteillä, erityisesti esimerkkien 8, 13, 16, 37, 46, 55 ja 71 mukaisilla yhdisteillä, on merkittävää affiniteettia estrogeenireseptorien suhteen jälkimmäisellä inkubointiajalla.

Esimerkin 19 mukaisella yhdisteellä on kohtalaista affiniteettia androgeenireseptorin suhteen esimerkkien 17 ja 22 mukaisilla yhdisteillä progestogeenireseptorin suhteen.

Muutoin valtaosa yhdisteistä on vailla uterotrofista aktiivisuutta.

2. Keksinnön mukaisten yhdisteiden lisääntymistä estävä vaikutus rintakasvainsolujen MCF-7 kasvuun

Kuvaus kokeesta:

a) Soluviljelmä

MCF-7-solulinjan soluja ylläpidetään viljelmänä SVF (1) -kasvualustassa 37°C:ssa kosteassa, 5 % hiilidioksidia sisältävässä ilmakehässä. Solut kerätään yhteenkasvuvaiheessa talteen käyttäen trypsiinikäsittelyä (0,05 % trypsiiniä, 0,02 % EDTA:ta), minkä jälkeen ne huuhdotaan sentrifugoimalla kevyesti. Solulietenäyte lasketaan Malassez-kennossa.

b) Kasvun tutkiminen

SVF-kasvualustaan uudelleenlietettyjä soluja siirrostetaan pitoisuuteen 30 000 solu/kuoppa monikuoppalevyille (24 kuoppaa, kunkin halkaisija 2,5 cm^2). 24 tunnin kuluttua siirrostuksesta (J0) tutkittavaa yhdistettä lisätään kasvualustaan etanoliliuoksessa (loppupitoisuus etanolissa: 0,1 %) pitoisuuteen 10^{-12} M - 10^{-6} M, jolloin verrokkikuoppiin mitataan sama pitoisuus etanolia. Kasvualustat vaihdetaan joka 48. tunti. Kokeen päätteeksi (J6) kasvualusta poistetaan kuopista aspiroimalla ja solut kiinnitetään välittömästi lisäämällä 150 mikrolitraa metanolia DNA:n annostelua silmälläpitäen.

c) DNA:n annostelu

DNA annostellaan fluorometrisesti käyttäen DABA-yhdistettä (3,5-diaminobentsoehappo) (2), jolloin 150 mikrolitraa DABA:ta lisätään kuhunkin kuoppaan; tämän jälkeen levyjä inkuboidaan 45 minuutin ajan 56°C:ssa, minkä jälkeen lisätään 2 ml 1 N kloorivetyhappoa. Fluoresenssi mitataan fluorometrisesti (eksitaatio-aallonpituus: 408 nm; emissio-aallonpituus: 510 nm).

DNA:n määrä kuopassa arvioidaan vertaamalla standardikuvaajaan, joka saadaan suorittamalla sama menettely käyttäen vasikan kateenkorva -malli-DNA:ta.

Tulokset

Se pitoisuus nanomooleissa, joka inhiboi 50-%:isesti MCF-7-solujen kasvun (CI_{50}) määritettiin alla esitetyn mukaisesti.

Tulokset:

esimerkin 8 yhdiste: CI_{50} = 0,04 nM
esimerkin 13 yhdiste: CI_{50} = 0,5 nM
esimerkin 16 yhdiste: CI_{50} = 0,02 nM
esimerkin 21 yhdiste: CI_{50} = 0,02 nM
esimerkin 24 yhdiste: CI_{50} = 0,06 nM
esimerkin 35 yhdiste: CI_{50} = 0,04 nM
esimerkin 37 yhdiste: CI_{50} = 0,03 nM
esimerkin 43 yhdiste: CI_{50} = 0,002 nM
esimerkin 46 yhdiste: CI_{50} = 0,006 nM
esimerkin 55 yhdiste: CI_{50} = 0,01 nM
esimerkin 71 yhdiste: CI_{50} = 0,1 nM

Lisäksi kyseisten yhdisteiden maksimaalinen inhibitiovaikutus on vähintään 90 %.

(1) Vasikansikiöseerumi- (SVF-) kasvualusta valmistetaan seuraavasti:

MEM- (vähimmäisvaatimus-) kasvualusta, johon lisätään:

ei-välttämättömiä aminohappoja (Gibco)

Peni-Strepto -valmistetta (penisilliini 100 U/ml, streptomysiini 0,1 mg/ml)

fungitsonia 0,1 %

insuliinia (50 ng/ml)

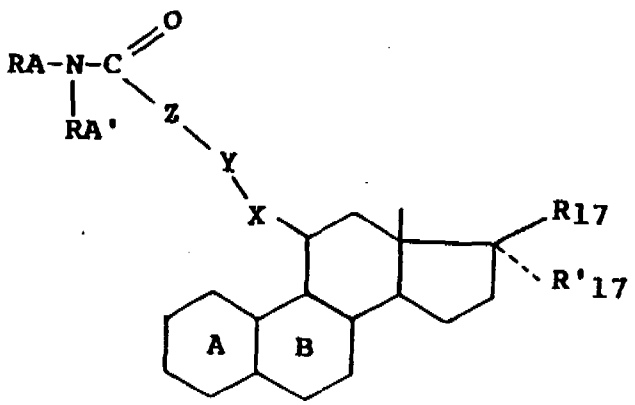
vasikansikiöseerumia, steroidi-muoto (loppupitoisuus 10 %)

(2) Puzas ja Goodman, Anal.Biochem. 86 (1978) 50

44

Patenttivaatimukset:

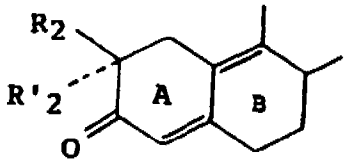
1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on (I):



(I)

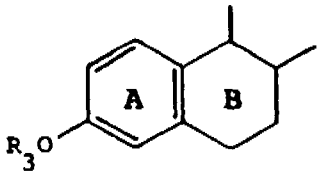
jossa renkaiden A ja B rakenne on jokin seuraavista:

a) A ja B ovat joko ryhmittymä:



jossa R_2 ja R'_2, jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali;

b) tai A ja B ovat ryhmittymä:



jossa R_3 on vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, tai asyyliradikaali,

R_{17} ja R'_{17} ovat:

joko R_{17} ja R'_{17} muodostavat yhdessä ketonifunktion,

tai R_{17} on hydroksyyliradikaali tai asyylioksiradikaali ja R'_{17} on vetyatomi, korkeintaan 8 hiiliatomia käsittävä ja valinnaisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaali,

X, Y ja Z ovat:

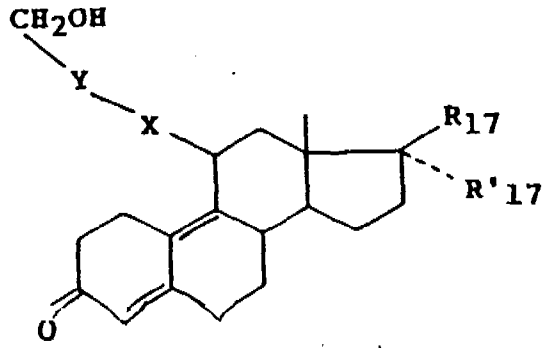
X on metyleeniradikaali, aryleeniryhmittymä, CH_2-O- tai aryleenioksiradikaali, joka on sidottu steroidiin hiiliatomin välityksellä,

Y on yksinkertainen sidos tai suoraketjuinen tai haarautunut, tyydytetty tai ei-tyydytetty ja 1 - 18 hiiliatomia käsittävä alifaattinen ketju, jonka valinnaisesti katkaisee yksi tai useampi radikaali, joka/jotka valitaan aryleeni-, happi- tai valinnaisesti sulfoksidin tai sulfonin muotoon hapetetuista rikkiradikaaleista, ja jonka valinnaisesti päättää aryleeniradikaali,

Z on yksinkertainen sidos tai CH_2-O-radikaali, joka on sidottu radikaaliin Y hiiliatomin välityksellä,

jolloin kun Y ja Z ovat tahollaan yksinkertainen sidos, X ei voi olla metyleeni- tai CH_2-O-radikaali,

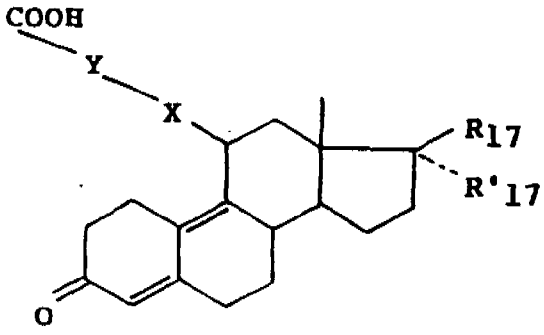
RA ja RA', jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka valitaan aryyli-, alkyyli- tai dialkyyliamino-, hydroksyyli-, halogeeni- ja esteröidyistä karboksyyliradikaaleista, tai RA ja RA' muodostavat sitomansa typpiatomin kanssa tyydytetyn tai ei-tyydytetyn, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää valinnaisesti yhden tai useamman muun heteroatomin, joka/jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat happi-, typpi- ja rikkiatomit, ja joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliradikaalilla, jolloin substituenteista RA ja RA' ainakin toinen on muu kuin vetyatomi, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että lähdetään yhdisteestä, jonka kaava on (II):



(II)

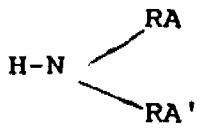
jossa X, Y, R_{17} ja R'_{17} ovat kuten edellä, jolloin R_{17} ei voi olla hydroksyyliradikaali,

jota joko käsitellään hapettimella yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (III):



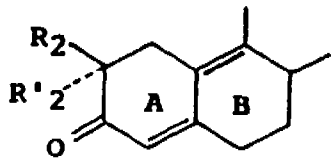
(III)

jossa R_{17}, R'_{17}, X ja Y ovat kuten edellä, jota yhdistettä käsitellään karboksyylifunktion aktivoivalla aineella ja sitten yhdisteellä, jonka kaava on (IV):



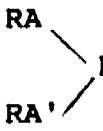
(IV)

jossa RA ja RA' ovat kuten edellä, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (Ia) ja joka vastaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa Z on yksinkertainen sidos ja renkaat A ja B muodostavat ryhmittymän



jossa R_2 ja R'_2 ovat tahollaan kumpikin vetyatomi,

tai joka saatetaan reagoimaan radikaalin



lisäämiseksi kaavan (I'a) mukaisen yhdisteen saamiseksi, joka vastaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa Z on metyleenioksiradikaali ja renkaat A ja B ovat kuten kaavan (Ia) mukaisissa yhdisteissä,

joita yhdisteitä (Ia) ja (I'a) käsitellään haluttaessa edelleen seuraavasti:

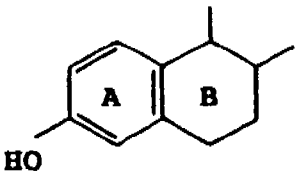
joko R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion niitä pelkistetään, minkä jälkeen tarvittaessa näin saatua, asemassa 17 hydroksyloitua johdannaista käsitellään asyloivalla aineella,

tai R_{17}:n ollessa asyylioksifunktio niitä käsitellään saippuoivalla aineella,

kaavan (Ia) tai (I'a) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_{17} on edellä määritellyn mukainen, minkä jälkeen haluttaessa jotakin kaavan (Ia) tai (I'a) mukaista yhdistettä jatkokäsitellään seuraavasti:

joko se alkyloidaan asemassa 2 ainakin toisen radikaaleista R_2 ja R'_2 ollessa vetyatomi,

tai sitä käsitellään renkaan A aromatisoivalla aineella, ja sitten saippuoivalla aineella, jota käytetään kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden sekä kaavan (I'a) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (I'b) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa renkaat A ja B ovat ryhmittymä:



joita kaavan (Ib) ja (I'b) mukaisia yhdisteitä jatkokäsitellään haluttaessa alkyloimalla tai asyloimalla hydroksyyliradikaali asemassa 3, minkä jälkeen haluttaessa

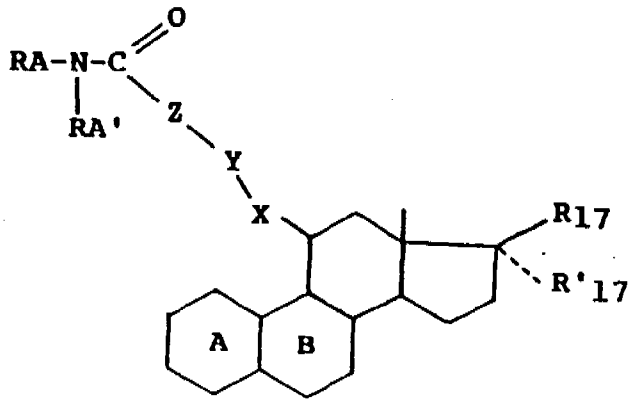
joko R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion niitä pelkistetään tai niitä käsitellään metallikompleksilla, jonka kaava on (V):

$$M\text{-}R'_{17} \qquad (V)$$

jossa M on metalliatomi ja R'_{17} on kuten edellä, varauksella, ettei se ole vetyatomi,

tai R_{17}:n ollessa hydroksyyliradikaali niitä käsitellään selektiivisellä asyloivalla aineella asemassa 17, minkä jälkeen haluttaessa jotain edellä saatua kaavan (I) mukaista yhdistettä käsitellään RA:n tai RA':n ollessa vetyatomi sopivalla alkyloivalla aineella.

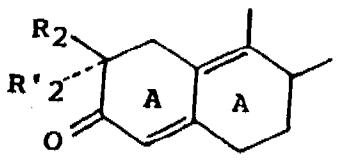
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on (I_A):



(I_A)

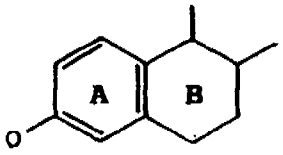
jossa renkaiden A ja B rakenne on jokin seuraavista:

a) A ja B ovat joko ryhmittymä:



jossa R_2 ja R'_2, jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali;

b) tai A ja B ovat ryhmittymä:



R_{17} ja R'_{17} ovat:

joko R_{17} ja R'_{17} muodostavat yhdessä ketonifunktion,

tai R_{17} on hydroksyyliradikaali tai asyylioksiradikaali ja R'_{17} on vetyatomi, korkeintaan 8 hiiliatomia käsittävä ja valinnaisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradikaali,

X, Y ja Z ovat:

X on metyleeniradikaali, aryleeniryhmittymä, CH_2-O- tai aryleenioksiradikaali, joka on sidottu steroidiin hiiliatomin välityksellä,

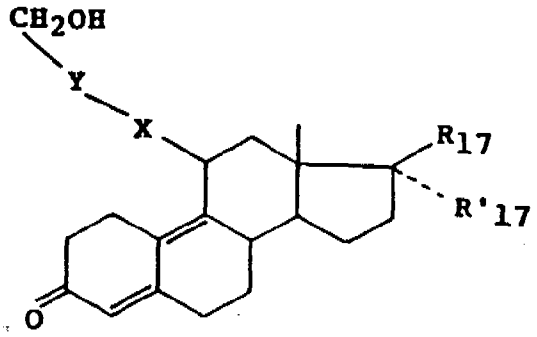
Y on yksinkertainen sidos tai suoraketjuinen tai haarautunut, tyydytetty tai ei-tyydytetty ja 1 - 18 hiiliatomia käsittävä alifaattinen ketju, jonka valinnaisesti katkaisee yksi tai useampi radikaali, joka/jotka valitaan aryleeni-, happiradikaaleista, ja jonka valinnaisesti päättää aryleeniradikaali,

Z on yksinkertainen sidos tai CH_2-O-radikaali, joka on sidottu radikaaliin Y hiiliatomin välityksellä,

jolloin kun Y ja Z ovat tahollaan yksinkertainen sidos, X ei voi olla metyleeni- tai CH_2-O-radikaali,

RA ja RA', jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat tahollaan vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka valitaan aryyli-, alkyyli- tai dialkyyliamino-, hydroksyyli-, halogeeni- ja esteröidyistä karboksyyliradikaaleista, tai RA ja RA' muodostavat sito-

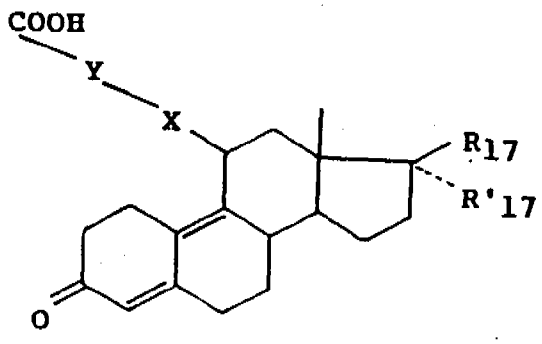
mansa typpiatomin kanssa tyydytetyn tai ei-tyydytetyn, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää valinnaisesti yhden tai useamman muun heteroatomin, joka/jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat happi-, typpi- ja rikkiatomit, ja joka on valinnaisesti substituoitu 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkyyliradikaalilla, jolloin substituenteista RA ja RA' ainakin toinen on muu kuin vetyatomi, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että lähdetään yhdisteestä, jonka kaava on (II):



(II)

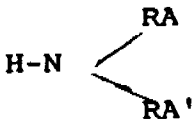
jossa X, Y, R_{17} ja R'_{17} ovat kuten patenttivaatimuksessa 1, jolloin R_{17} ei voi olla hydroksyyliradikaali,

jota joko käsitellään hapettimella yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (III):



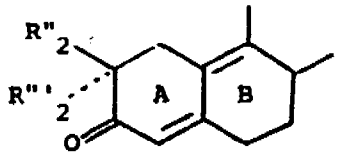
(III)

jossa R_{17}, R'_{17}, X ja Y ovat kuten edellä, jota yhdistettä käsitellään karboksyylifunktion aktivoivalla aineella ja sitten yhdisteellä, jonka kaava on (IV):

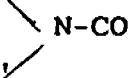


(IV)

jossa RA ja RA' ovat kuten patenttivaatimuksessa 1, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (Ia) ja joka vastaa kaavan (I_A) mukaista yhdistettä, jossa Z on yksinkertainen sidos ja renkaat A ja B muodostavat ryhmittymän



R_2 ja R'_2 ovat tahollaan kumpikin vetyatomi, tai joka saatetaan reagoimaan radikaalin



lisäämiseksi kaavan (I'a) mukaisen yhdisteen saamiseksi, joka vastaa kaavan (I_A) mukaista yhdistettä, jossa Z on metyleenioksiradikaali ja renkaat A ja B ovat kuten kaavan (Ia) mukaisissa yhdisteissä,

joita yhdisteitä (Ia) ja (I'a) käsitellään haluttaessa edelleen seuraavasti:

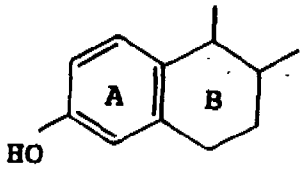
joko R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion niitä pelkistetään, minkä jälkeen tarvittaessa näin saatua, asemassa 17 hydroksyloitua johdannaista käsitellään asyloivalla aineella,

tai R_{17}:n ollessa asyylioksifunktio niitä käsitellään saippuoivalla aineella,

kaavan (Ia) tai (I'a) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_{17} on edellä määritellyn mukainen, minkä jälkeen haluttaessa jotakin kaavan (Ia) tai (I'a) mukaista yhdistettä jatkokäsitellään seuraavasti:

joko se alkyloidaan asemassa 2 ainakin toisen radikaaleista R_2 ja R'_2 ollessa vetyatomi,

tai sitä käsitellään renkaan A aromatisoivalla aineella, ja sitten saippuoivalla aineella, jota käytetään kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden sekä kaavan (I'a) mukaisia yhdisteitä vastaavien kaavan (I'b) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa renkaat A ja B ovat ryhmittymä:



joita kaavan (Ib) ja (I'b) mukaisia yhdisteitä käsitellään haluttaessa R_{17}:n ja R'_{17}:n muodostaessa yhdessä ketonifunktion pelkistävällä aineella tai käsitellään metallikompleksilla, jonka kaava on (V):

$$M\text{-}R'_{17} \qquad (V)$$

jossa M on metalliatomi ja R'_{17} on kuten edellä, varauksella, ettei se ole vetyatomi,

tai R_{17}:n ollessa hydroksyyliradikaali niitä käsitellään selektiivisellä asyloivalla aineella asemassa 17, minkä jälkeen haluttaessa jotain edellä saatua kaavan (I) mukaista yhdistettä käsitellään RA:n tai RA':n ollessa vetyatomi sopivalla alkyloivalla aineella.

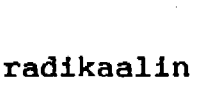
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R'_{17} on vetyatomi, etynyyliradikaali tai propynyyliradikaali.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa X on metyleeniradikaali ja Y on suora, tyydytetty ja 5 - 10 hiiliatomia käsittävä ketju, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa X on fenyleeniradi-

kaali ja Y on suora, tyydytetty tai ei-tyydytetty ja 3 - 10 hiiliatomia käsittävä ketju, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa X on fenyleenioksiradikaali ja Y on suora, tyydytetty ja 3 - 10 hiiliatomia käsittävä ketju, jonka valinnaisesti katkaisee happi- tai rikkiatomi.

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (IV) mukaista yhdistettä tai radikaalin  lisäävää reagenssia tai tarvittaessa reagenssia, jossa:

RA ja RA' ovat identtiset ja kumpikin tahollaan metyyliradikaali,

RA on vetyatomi tai metyyliradikaali ja RA' on butyyliradikaali,

RA on metyyliradikaali ja RA' on isopropyyli-, dimetyyliaminoetyyli-, bentsyyli- tai heptafluoributyyliradikaali, tai

RA ja RA' muodostavat yhdessä valinnaisesti N-substituoidun piperatsiinin, tai pyrrolidiinin.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineet valitaan siten, että valmistetaan jokin seuraava yhdiste:

N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-17beta-hydroksi-N-metyyli-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeni-undekanamidi,

N-butyyli-4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyylibentseenioktanamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-11beta-estra-1,3,5(10)-trieeni-undekanamidi,

N-butyyli-3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-19-Nor-11-beta-(17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni)undekanamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-19-Nor-17alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yyni-11beta-undekanamidi,

[[8-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11-beta-yyli)oktyyli]oksi]-N-metyyli-N-(1-metyylietyyli)-asetamidi,

N-butyyli-8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi,

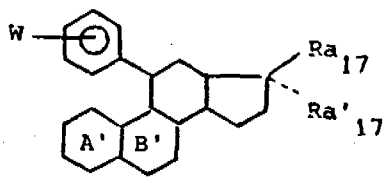
N-butyyli-[5-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyli-asetamidi,

2-[[7-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-6-heptylyyli]oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidi,

3,17beta-dihydroksi-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluori-butyyli)-N-metyyli-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli-undekanamidi,

8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-N-butyyli-N-metyyli-oktynamidi.

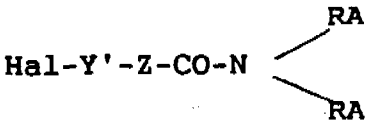
9. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että niissä X on aryleeniradikaali ja Y on alifaattinen ketju, joka on valinnaisesti sidottu aryleeniryhmään kaksois- tai kolmoissidoksella ja käsittää vähintään 3 hiiliatomia, tai sidottu aryleeniryhmään happiatomin välityksellä, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että yhdistettä, jonka kaava on (X):



(X)

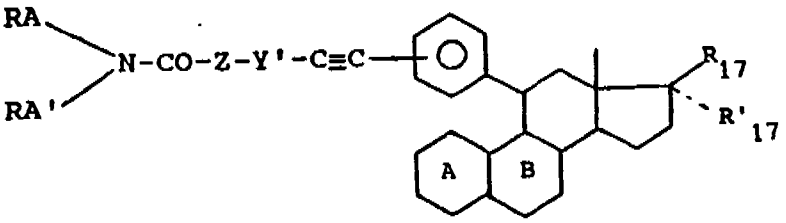
jossa W on joko radikaali OH tai radikaali -C≡CH, jolloin renkaiden A' ja B', Ra_{17}:n ja Ra'_{17}:n merkitykset ovat kuten edellä mainittu renkaille A ja B, R_{17}:lle ja R'_{17}:lle ja

jolloin niissä reaktiiviset funktiot asemissa 3 ja 17 on valinnaisesti suojattu käsitellään - jos W on radikaali -C=CH - halogenoidulla aineella, jonka kaava on (XI):



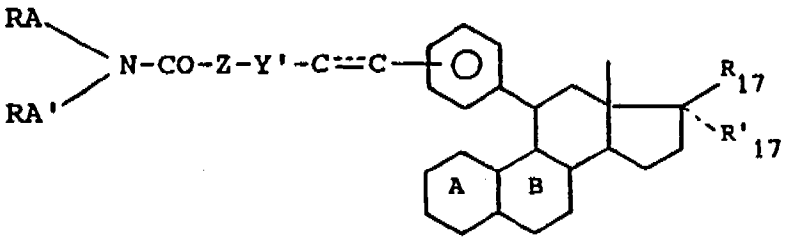
(XI)

jossa Hal on halogeeniatomi, Z, RA ja RA' ovat kuten edellä ja Y' on edeltävä alifaattinen Y-ketju, joka käsittää vähintään 2 hiiliatomia, voimakkaan emäksen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa suojaryhmä/-t poistetaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I'_A):



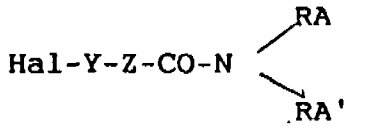
(I'_A)

joka yhdiste haluttaessa pelkistetään osittain tai kokonaan kolmoissidoksessa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I'_B):



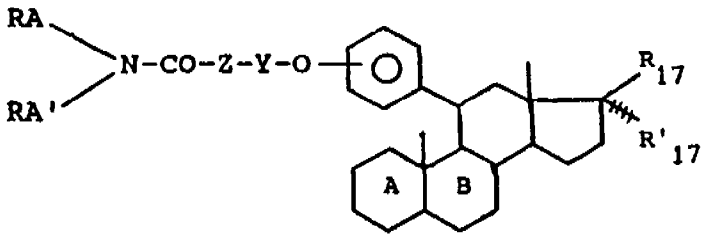
(I'_B)

<u>tai</u> jos W on radikaali -OH, halogeenijohdannaisella, jonka kaava on (XII):



(XII)

jossa Hal, Y, Z, RA ja RA' ovat kuten edellä, alkalisen aineen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa suojaryhmä/-t poistetaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I''_A):



(I''_A)

joka yhdiste haluttaessa Y:n ollessa ei-tyydytetty alifaattinen ketju pelkistetään osittain tai kokonaan, jolloin haluttaessa kaavojén (I'_A), (I'_B), (I''_A) mukaisilla yhdisteillä suoritetaan jokin edellä (Ia):lle, (I'a):lle, (Ib):lle, (I'b):lle mainittu reaktio.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (X) mukaista yhdistettä, jossa R'_{17} on vetyatomi, etynyyliradikaali tai propynyyliradikaali.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (X) mukaista yhdistettä, jossa W on radikaali -C≡CH, ja kaavan (XI) mukaista yhdistettä, jossa Y on suora, tyydytetty ja 5 - 10 hiiliatomia käsittävä ketju, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi.

12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (X) mukaista yhdistettä, jossa W on radikaali OH, ja kaavan (XII) mukaista yhdistettä, jossa Y on suora, tyydytetty ja 3 - 10 hiiliatomia käsittävä ketju, jonka valinnaisesti katkaisee happi- tai rikkiatomi.

13. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (XI) mukaista yhdistettä tai kaavan (XII) mukaista yhdistettä tai tarvittaessa alkylointireagenssia, jossa:

RA ja RA' ovat identtiset ja kumpikin tahollaan metyyliradikaali,

RA on vetyatomi tai metyyliradikaali ja RA' on butyyliradikaali,

RA on metyyliradikaali ja RA' on isopropyyli-, dimetyyliaminoetyyli-, bentsyyli- tai heptafluoributyyliradikaali, tai

RA ja RA' muodostavat yhdessä valinnaisesti N-substituoidun piperatsiinin, tai pyrrolidiinin.

14. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineet valitaan siten, että valmistetaan jokin seuraava yhdiste:

N-butyyli-4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)-N-metyylibentseenioktanamidi,

N-butyyli-8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]-N-metyylioktanamidi,

N-butyyli-[5-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5-(10)-trien-11beta-yyli)fenoksi]pentyylioksi]-N-metyyliasetamidi,

2-[[7-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-6-heptylyyli]oksi]-N-butyyli-N-metyyliasetamidi,

8-[4-(3,17beta-dihydroksi-estra-1,3,5(10)-trien-11beta-yyli)fenyyli]-N-butyyli-N-metyyli-oktynamidi.

15. Uusina teollisina yhdisteinä kaavan (II) ja kaavan (III) mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne määritellään patenttivaatimuksessa 1.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukaiset uudet yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että kyseessä on jokin seuraava yhdiste:

17beta-asetyylioksi-11beta-[(8-hydroksioktyyli)fenyyli]-estra-4,9-dien-3-oni,

11beta-(12-hydroksidodesyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni,

11beta-(8-hydroksioktyyli)-estra-4,9-dieeni-3,17-dioni,

17beta-asetyylioksi-3-okso-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo,

3,17-diokso-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo,

17beta-hydroksi-3-okso-17-(1-propynyyli)-11beta-estra-4,9-dieeniundekaanihappo.